

# **Manejo terapéutico para Ehrlichiosis monocítica canina: Revisión sistemática**

**María del Mar Fernández Rueda y Michelle Vásquez González**

**Director (a)**  
**César Hernando Gil Aránzazu MVZ, MSc**

**Universidad Santiago de Cali**  
**Facultad de Ciencias Básicas**  
**Programa de Medicina Veterinaria**  
**Cali, Colombia**  
**2024**

**Manejo terapéutico para Ehrlichiosis monocítica canina: Revisión sistemática**

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:  
Médico Veterinario**

**Director (a)  
César Hernando Gil Aránzazu MVZ, MSc**

**Grupo de Investigación:**

**Línea de Investigación: Investigación e Innovación en Patologías Tropicales**

**ODS: Educación de calidad**

**Universidad Santiago de Cali  
Facultad de Ciencias Básicas  
Programa de Medicina Veterinaria  
Ciudad, Colombia  
2024**

## IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado según los siguientes criterios:

<b>IMPACTO</b>	<b>PRODUCTO</b>	<b>BENEFICIARIO(S)</b>
<b>Económico</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>
<b>Responsabilidad social</b>	<b>Concientización y apropiación social sobre la importancia de un manejo preventivo adecuado para reducir la morbilidad y mortalidad de la EMC.</b>	<b>Propietarios de perros, médicos veterinarios.</b>
<b>Científico</b>	<b>Exposición sobre los diferentes tratamientos y las alternativas terapéuticas y preventivas de la EMC, al igual que su prevención por medio del vector biológico.</b>	<b>Médicos veterinarios</b>
<b>Indicadores de Gestión</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>
<b>Tecnológico</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>
<b>Técnico</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>
<b>Ambiental</b>	<b>Propuestas terapéuticas naturales para el manejo de EMC y su vector biológico.</b>	<b>Propietarios de perros, médicos veterinarios.</b>
<b>Social</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>
<b>Cultural</b>	<b>No aplica</b>	<b>No aplica</b>

\*Incluir los productos obtenidos derivados de la investigación como: apropiación social del conocimiento, generación de nuevo conocimiento entre otros.

# MANEJO TERAPÉUTICO PARA EHRLICHIOSIS MONOCÍTICA CANINA

María del Mar Fernández Rueda<sup>1</sup> (maria.fernandez06@usc.edu.co), Michelle Vásquez González<sup>1</sup> (michelle.vasquez00@usc.edu.co)

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Santiago de Cali Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

## RESUMEN

La Ehrlichiosis monocítica canina (EMC) es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria gramnegativa *Ehrlichia canis*, transmitida por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*. Esta enfermedad afecta a perros de cualquier edad, raza o género y es prevalente en varias regiones del mundo, incluyendo Colombia. Actualmente, existen diversos enfoques terapéuticos para abordar la EMC, que incluyen tanto tratamientos antibióticos tradicionales, siendo el más efectivo la doxiciclina, seguida de opciones como rifampicina, minociclina y azitromicina, como también opciones terapéuticas alternativas novedosas como extractos de plantas y terapias homeopáticas. Además, para la prevención de la enfermedad, se utilizan estrategias para el control del vector biológico, como el uso de aceites esenciales y agentes biológicos. Esta revisión tiene como objetivo proporcionar a los profesionales veterinarios información actualizada sobre las mejores prácticas para la prevención y el tratamiento de la EMC, con el fin de reducir su prevalencia y aumentar la esperanza de vida de los perros afectados.

**Palabras clave:** Ehrlichiosis monocítica canina (EMC), *Ehrlichia canis*, tratamientos antibióticos, opciones terapéuticas alternativas, control vector biológico.

## THERAPEUTIC MANAGEMENT FOR CANINE MONOCYTIC EHRLICHIOSIS

### ABSTRACT

Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME) is an infectious disease caused by the gram-negative bacterium *Ehrlichia canis*, transmitted by the tick *Rhipicephalus sanguineus*. This disease affects dogs of any age, breed, or gender and is prevalent in various regions of the world, including Colombia. Currently, there are several therapeutic approaches to address CME, including both traditional antibiotic treatments, with doxycycline being the most effective, followed by options such as rifampicin, minocycline, and azithromycin, as well as innovative alternative therapeutic options like plant extracts and homeopathic therapies. Additionally, for disease prevention, strategies are employed to control the biological vector, such as the use of essential oils and biological agents. This review aims to provide veterinary professionals with updated information on best practices for the prevention and treatment of CME, in order to reduce its prevalence and increase the life expectancy of affected dogs.

**Keywords:** Canine Monocytic Ehrlichiosis (CME), *Ehrlichia canis*, antibiotic treatments, alternative therapeutic options, vector control.

### HIGHLIGHTS

- El tratamiento de primera línea para la EMC es la doxiciclina.
- La medicina homeopática proporciona un apoyo importante para el tratamiento antibiótico contra la EMC.
- El uso de fármacos con sinergismo permite obtener mejores resultados, incluso a dosis más bajas que las requeridas al administrarlos individualmente.
- La mejor manera de prevenir la EMC es mediante el control de su vector biológico *Rhipicephalus sanguineus*.
- El uso de pesticidas biológicos y de origen natural son una forma efectiva y sostenible de combatir el vector biológico *Rhipicephalus sanguineus*.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Ehrlichiosis monocítica canina (EMC) según Mylonakis et al. (2019) es una enfermedad multisistémica infecciosa causada por la bacteria gramnegativa *Ehrlichia canis* y afecta a la especie canina sin discriminar edad, raza o género, es transmitida por la garrapata marrón del perro o también conocida por su nombre científico *Rhipicephalus sanguineus*, por lo que esta enfermedad hace parte de las enfermedades transmitidas por garrapatas (TBD).

*Ehrlichia canis* es una bacteria intracelular obligada gramnegativa (Lopez y Soler, 2020) de la familia Anaplasmataceae del orden de las Rickettsiales, distribuida a nivel mundial, la cual tiene tropismo por monocitos y macrófagos caninos (Poolsawat et al., 2023). Lopez y Soler (2020) explican que la bacteria invade el citoplasma de dichas células mediante vacuolas dentro de las cuales realiza fisión binaria hasta formar un grupo de bacterias conocido como mórulas.

Los caninos afectados por la enfermedad pueden presentar desde signos leves como fiebre, anorexia, pérdida de peso, secreción oculonasal, linfadenopatía y mucosas pálidas, hasta afectaciones más graves como signos neurológicos, uremia, ictericia, esplenomegalia, caquexia, pancitopenia y trombocitopenia que conlleva a hemorragias e incluso la muerte (Pereira et al., 2023).

Mylonakis et al. (2019) explica que a nivel internacional la EMC es endémica de todos los continentes excepto de Australia; mientras que, a nivel nacional existe una seroprevalencia de entre 26% y 80% (Arroyave et al., 2020), reportándose la enfermedad según López y Soler (2020) desde hace más de 30 años en ciudades como Bogotá, Medellín, Cali, Villeta, Montería, Cartagena, Barranquilla, Villavicencio, Bucaramanga e Ibagué, de las cuales la ciudad de Cali posee las condiciones medioambientales necesarias para la presentación de esta enfermedad, que además es favorecida por las altas infestaciones de garrapatas que se presentan en los perros de dicha ciudad.

Según Mylonakis et al. (2019) y Ramakant et al. (2020), el tratamiento de primera línea para la EMC es la doxiciclina, pues ha mostrado una alta efectividad para combatir el patógeno, disminuyendo significativamente los signos asociados y regulando las alteraciones hematológicas típicas de la enfermedad, sin embargo, autores como Do Rosário et al. (2019) y Mileva & Milanova (2022) mencionan que se han reportado efectos adversos por el uso de doxiciclina, así como también casos de resistencia a dicho antibiótico.

Todo lo anterior muestra lo necesario que resulta para la medicina veterinaria tener conocimientos actualizados respecto al manejo terapéutico disponible a nivel mundial para la Ehrlichiosis monocítica canina, incluyendo no solo aquellos tratamientos tradicionales sino también alternativas terapéuticas que permitan abordar la enfermedad de una manera efectiva.

## 2. METODOLOGÍA

En el presente documento se expone una revisión de alcance de tipo cualitativo descriptivo para identificar conceptos claves relacionados a la Ehrlichiosis monocítica canina y los protocolos utilizados para su tratamiento actualmente. Se busca describir los principales hallazgos de la Ehrlichiosis monocítica canina con la intención de dar respuesta a la pregunta de investigación “¿Qué manejos terapéuticos existen actualmente para la Ehrlichiosis monocítica canina?” por medio de la búsqueda de artículos científicos en bases de datos de internet.

### 2.1. Búsqueda bibliográfica y criterios de inclusión y exclusión.

La revisión de alcance en la cual se hizo uso de 80 artículos en inglés, portugués y español, y se llevó a cabo mediante la búsqueda exhaustiva de fuentes primarias como artículos científicos y fuentes secundarias como

revisiones de literatura de acceso libre y de paga (a los cuales se accedió mediante la página web “SciHub”), en una variedad de bases de datos electrónicas, con base a la búsqueda sistemática, que se realizó mediante palabras clave en inglés como “*Ehrlichia canis*”, “Canine Monocytic Ehrlichiosis”, “*Ehrlichia canis* treatments”, entre otras, utilizando las bases de datos “Google Scholar”, “Pubmed”, “Science Direct”, “Wiley Online Library”, “SciELO”, “Veterinary Information Network (VIN)”, “Scopus” y “Elsevier”.

Los criterios de inclusión tomados en cuenta fueron artículos, publicados en los años 2019-2024, excluyendo la literatura gris. Finalmente se identificaron los protocolos terapéuticos más actualizados y recomendados para el tratamiento del patógeno, así como también para el control de su vector.

### 3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

#### Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC)

La Ehrlichiosis monocítica canina (EMC) también llamada “rickettsiosis canina, fiebre hemorrágica canina, pancitopenia canina tropical” (Ramakant et al., 2020), según Pereira et al (2023) es una enfermedad de distribución mundial (mayormente en regiones tropicales y subtropicales) causada por la bacteria gramnegativa intracelular obligatoria *Ehrlichia canis* (*E. canis*), la cual según Florez et al. (2020), pertenece al orden Rickettsiales, familia Anaplasmataceae y género Ehrlichia y morfológicamente se observa con una forma redonda y pleomórfica.

*E. canis* tiene afinidad a monocitos y macrófagos (Pereira et al., 2023; Rahamin et al., 2021), puede infectar a una gran cantidad de animales, incluyendo al ser humano, volviéndola una enfermedad zoonótica y a su vez un tema de salud pública, (Florez et al., 2020) siendo crucial la rápida detección de las infecciones por *E. canis* y las infestaciones por garrapatas infectadas (Mengfan et al., 2020).

Florez et al. (2020) y Pereira et al. (2023) explican que es común encontrarla en cánidos (lobos, coyotes y zorros) pero es predominante en perros domésticos (siendo sus hospederos finales) y se transmite por la picadura de la garrapata marrón del perro o “*Rhipicephalus sanguineus*” que actúa como su vector biológico, aunque también se puede transmitir a través de transfusiones de sangre (Ramakant et al., 2020).

Los factores de riesgo para los caninos de adquirir *E. canis* son la exposición a garrapatas infectadas (Zhang et al., 2023), contacto directo con perros infectados y posiblemente parasitados por *R. sanguineus* (Mengfan et al., 2020), presencia de factores climáticos como humedad y temperaturas altas (en épocas de verano) ya que la actividad de las ninfas y garrapatas adultas aumenta, (Mahachi et al., 2020). Existe probabilidad de que caninos, aún con anticuerpos contra *E. canis* y que fueron sometidos a un tratamiento contra la EMC, puedan presentar reinfecciones de esta bacteria, por lo que es importante mantener medidas preventivas contra el vector (Zhang et al., 2023). Se ha demostrado que *E. canis* y *R. sanguineus* pueden arremeter a caninos de cualquier raza, sexo y edad (Florez et al., 2020).

La enfermedad puede darse de forma aguda, subclínica o crónica, cada una con una presentación clínica diferente (Florez et al., 2020). Pereira et al (2023) explica que en la fase aguda pueden presentarse hallazgos como fiebre, anorexia, pérdida de peso, secreción oculonasal serosa o purulenta, disnea, linfadenopatía, esplenomegalia, mucosas pálidas, hemorragias, signos neurológicos, trombocitopenia, uremia, ictericia y cojeras; en la fase subclínica no se logran detectar hallazgos importantes debido a que el perro aparenta una buena salud física, aunque puede presentarse esplenomegalia o fiebre intermitente; y en la fase crónica, se pueden observar signos como anemia, hemorragias, depresión, caquexia, linfadenopatías, trombocitopenia, pancitopenia, poliartritis y lesiones oculares, que pueden ser de forma leve o severa.

Con base en lo narrado por Ramakant et al. (2020), los hallazgos clínicos más característicos de la enfermedad son la reducción aguda de los elementos sanguíneos celulares (especialmente la trombocitopenia) por disfunciones hematológicas y de la médula ósea.

Según Ramakant et al. (2020), para que *E. canis* infecte al paciente primero debe entrar e infectar monocitos, macrófagos y células epiteliales, realizando en su citoplasma un proceso de replicación formando mórulas hasta llenarlo de ellas, provocando así la destrucción de leucocitos y trombocitos; lo que puede desencadenar

pancitopenia canina tropical (en la forma crónica), deterioro de la producción de células sanguíneas y trombocitopenia (por los cambios inflamatorios en el endotelio de los vasos sanguíneos, destrucción inmunológica de las plaquetas y/o el secuestro plaquetario por parte del bazo), lo que puede llevar al canino a un colapso por hemorragias y/o infecciones secundarias. Pereira et al. (2023) añade que, debido a que *E. canis* debe sobrevivir a la eliminación por parte del sistema inmune, causa alteraciones en la producción de citocinas en las células e inhibe la respuesta inmune del tipo T Helper 1 (Th1).

Para el diagnóstico de esta enfermedad se usan pruebas como frotis sanguíneos para detectar presencia de mórulas o cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos, detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI), prueba ELISA (Florez et al., 2020), recuento de plaquetas, signos clínicos y respuestas al tratamiento, también se puede realizar PCR para evaluar la eficacia del tratamiento frente a la infección (Ramakant et al., 2020).

### **Vector Biológico**

Como se ha mencionado con anterioridad, el vector biológico de la EMC es *Rhipicephalus sanguineus*, el cual hace parte de la clase Acari, orden Ixodida y familia Ixodidae (Brophy et al., 2022), siendo parte del grupo de las garrapatas duras (Tian et al., 2023) y se divide en *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (s.l.) (linaje tropical, es el más común de ambos) donde se encuentra la mencionada garrapata marrón del perro; y *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto* (s.s.) (linaje templado, el cual presenta la habilidad de entrar en diapausa cuando se encuentra en invierno, mostrando que tiene una mejor adaptación en comparación con el linaje tropical que no posee dicha habilidad), siendo ambas las especies de garrapatas más extendidas a nivel mundial (Becker et al., 2019; Brophy et al., 2022).

En ambos casos se ha demostrado que es importante para su supervivencia la presencia de ciertos factores climáticos como la temperatura, humedad o la vegetación, ya que son artrópodos sensibles a cambios climáticos lo que hace que deban adaptarse para sobrevivir (Zetina et al., 2019). Su mayor actividad es en periodos de verano, en los que hasta por 5 meses puede transmitir agentes patógenos (Ramakant et al., 2020).

Estas garrapatas necesitan tres huéspedes para poder cumplir su ciclo biológico (Becker et al., 2019). Tian et al. (2023) explica que todas estas especies o subespecies tienen cuatro etapas de vida las cuales son huevo, larva, ninfa y adulto; las tres últimas etapas son las parasitarias, se alimentan de la sangre de sus huéspedes solo una vez y luego de esto las larvas y las ninfas mudan a la próxima etapa y las hembras adultas proceden a ovopositar.

*Rhipicephalus sanguineus* (s.l.) es capaz de completar todo su ciclo de vida en interiores, sobreviviendo considerables períodos de tiempo por fuera del huésped sin ingerir sangre, lo que le permite provocar infestaciones graves en lugares como hogares y perreras, aumentando así la posibilidad de que pueda parasitar a otros animales que se encuentren en dichos lugares (Becker et al., 2023; Brophy et al., 2022; Tian et al., 2023), aunque sus huéspedes principales son los caninos (Becker et al., 2023; Brophy et al., 2022; Monteiro et al., 2021; Tian et al., 2023).

Becker et al. (2019), Monteiro et al. (2021), Ni et al. (2020), Ramakant et al. (2020) y Tian et al. (2023) coinciden en que este artrópodo, además de transmitir la *Ehrlichia canis*, es responsable de transmitir a los perros otros microorganismos patógenos como *Babesia canis*, *Babesia vogeli*, *Anaplasma platys*, *Mycoplasma haemocanis* y *Hepatozoon canis*, lo que significa que puede generar coinfecciones de todos estos agentes en los pacientes, además, Coelho et al. (2019) añade que generan daños directos como pérdida de sangre, lesiones cutáneas, irritación, y reacciones inflamatorias y alérgicas.

### **Manejo Terapéutico**

#### **Antibioticoterapia**

El tratamiento para la EMC consta de una antibioticoterapia indicada para pacientes cuyos hallazgos clínicos sean compatibles con los que se suelen encontrar cuando hay presencia de *E. canis* en el organismo del paciente, no obstante, para evitar el uso inadecuado de antibióticos, se recomienda realizar un seguimiento clínico de los perros infectados al menos dos veces al año, ya que es inadecuado administrar una antibioticoterapia a pacientes que sean capaces de eliminar la infección por sí mismos (Mylonakis et al. 2019).

### **Doxiciclina.**

Como primera línea para el tratamiento antimicrobiano contra EMC están las tetraciclinas, siendo en particular la doxiciclina la más efectiva (Mylonakis et al., 2019; Pedreañez et al., 2021; Ramakant et al., 2020; Sato et al., 2020; Zhang et al., 2023) ya que es muy activa ante las infecciones por *E. canis* (Mylonakis et al., 2019) debido a que, en comparación con otras tetraciclinas, la doxiciclina es capaz de penetrar con mayor facilidad la membrana de las células gracias a su alta solubilidad en lípidos (De Lucas et al., 2020), logrando así alcanzar altas concentraciones dentro de ellas (Ramakant et al., 2020). La doxiciclina posee acción bacteriostática y actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ARN ribosómico 16S e inhibir la unión del aminoacil-ARNt al complejo ARNm-ribosoma (Chukwudi y Good 2019) y es usada igualmente como primera línea de todas las enfermedades sistémicas transmitidas por garrapatas en perros (Rieder et al., 2024), dado que posee actividad antibacteriana y antiprotozoaria, pero también tiene efectos como inmunomodulador, antiinflamatorio y antineoplásico (Mileva & Milanova, 2022). La vida media del fármaco es de 7,2 a 12 horas y su concentración inhibitoria mínima (CIM) es de 0.03 mg/ml (De Lucas et al., 2020).

La posología de la doxiciclina varía un poco entre autores, algunos recomiendan 11 mg/kg una vez al día por 4 semanas (Igarashi et al., 2024), otros mencionan una dosis de 5–10 mg/kg por 3 semanas (Zhang et al., 2023) o 5 mg/kg dos veces al día por dos semanas (Zhang et al., 2023); no obstante, la dosis más recomendada suele ser 10 mg/kg una vez al día vía oral por 28 días (De Lucas et al., 2020; Pedreañez et al., 2021; Sato et al., 2020).

Pedreañez et al. (2021) explica que, después del tratamiento con la doxiciclina, usualmente los síntomas asociados a la EMC (como palidez de las mucosas, fiebre, depresión y pérdida de peso) desaparecen y los valores hematológicos se estabilizan. En un estudio realizado por Cardoso et al. (2023) se evidenció que tras tratar a un grupo de caninos con 10 mg/kg al día de doxiciclina por 28 días, se logró observar una normalización de los valores de sus plaquetas, monocitos y eosinófilos, una leve corrección de las cantidades de otros leucocitos y un ligero aumento en la línea roja. Van Hai et al. (2022) menciona que existe controversia respecto a la efectividad de la doxiciclina en el tratamiento de la EMC ya que algunos informes reportan la persistencia de la infección aun después del tratamiento con doxiciclina en perros infectados natural y experimentalmente, sin embargo, en su estudio donde compara la eficacia de la doxiciclina frente a otros dos antibióticos, demuestra que ésta tiene el mejor efecto terapéutico ya que, en comparación con lo obtenido con los otros dos regímenes, no solo se observó mejoras en los valores hematológicos y la clínica de los pacientes, sino que también una menor cantidad de perros mostraron recurrencia de la enfermedad 60 días postratamiento.

Por otro lado, Mileva & Milanova (2022) describen que la doxiciclina puede llegar a generar efectos secundarios como vómitos, anorexia, depresión, salivación, disbiosis, fotosensibilización y daño fetal, lo cual sumado al hecho de que la terapia con este fármaco es prolongada, podría generar incomodidad tanto para el animal como para los propietarios, razón por la cual se han realizado estudios con el objetivo de determinar la efectividad de otros fármacos en el tratamiento de la EMC (Van Hai et al., 2022). Así mismo, Do Rosário et al. (2019) argumenta que hay casos de pacientes sensibles que han experimentado efectos adversos tras el tratamiento con doxiciclina, así como también, existen reportes de resistencia a la doxiciclina debido a su uso generalizado e inadecuado, e incluso, Sato et al. (2020) reporta que se ha encontrado que la infección puede ser persistente después de las 4 semanas de tratamiento con doxiciclina. Los mecanismos que permiten el desarrollo de esta resistencia son las bombas de expulsión activa, la protección ribosómica, la inactivación de enzimas, la mutación ribosómica y la pérdida de porinas de la pared celular (Mileva & Milanova, 2022).

### **Rifampicina.**

La rifampicina es un antibiótico bactericida que impide la síntesis de ácidos nucleicos al unirse a la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente de ADN, también ha sido estudiada como una opción de tratamiento para la

EMC y varios autores como Kumar et al. (2024), Edana et al. (2021), Mylonakis et al. (2019), Umair et al. (2023), Usha et al. (2023) y Zhang et al. (2023) mencionan que es tan eficaz como lo es la doxiciclina, a dosis de 10 mg/kg o 15 mg/kg vía oral dos veces al día durante 3 semanas, ya que presenta una CIM igualmente baja de 0,03 mg/ml. Según Edana et al (2021) en varios estudios realizados con perros infectados con *E. Canis*, se logró corregir las alteraciones hematológicas tras administrarles rifampicina, sin embargo, Zhang et al. (2023) y Umair et al. (2023) mencionan que, aunque si se normalizan dichos valores y se reducen los signos clínicos, la eficacia de la rifampicina es menor y más lenta que la de la doxiciclina, ya que la primera disminuye el número de copias del patógeno, pero no lo elimina completamente, como si logra hacerlo la segunda. La rifampicina también puede utilizarse en combinación con la doxiciclina para complementar el tratamiento (Zhang et al., 2023).

### **Minociclina.**

Esta tetraciclina de segunda generación actúa uniéndose a la subunidad ribosómica bacteriana 30S para evitar la síntesis de proteínas (Asadi et al., 2020), también ha mostrado tener eficacia contra la *E. Canis*, sin embargo, solo se ha comprobado en pequeñas cantidades de caninos, por lo que resulta necesario realizar estudios más completos (Umair et al., (2023). La dosis recomendada es de 10 mg/kg vía oral dos veces al día durante 3 a 4 semanas (Mylonakis et al., 2019).

### **Azitromicina.**

Este antibiótico macrólido inhibidor de la síntesis de proteínas bacterianas por unión a la subunidad 50s del ribosoma, es absorbido activamente por distintas células, incluyendo glóbulos blancos (Heidary et al., 2022). Según Van Hai et al. (2022) la azitromicina ha sido probada para el tratamiento de la mayoría de Rickettsiosis teniendo en cuenta su alta capacidad de concentración dentro de los neutrófilos y monocitos, lo que la hace ideal para tratar parásitos intracelulares, sin embargo, aún no hay evidencia suficiente respecto a su potencial contra *E. canis* (Mylonakis et al., 2019), por lo que en su estudio Van Hai et al. (2022) decide evaluar la eficacia de dicho macrólido frente a otros dos antibióticos, obteniendo que, tras los diez días de tratamiento con 10 mg/kg al día de azitromicina se observaron mejoras en los valores hematológicos y disminución de los signos clínicos de los perros evaluados, pero luego de 60 días postratamiento se observaron signos de recurrencia de la enfermedad, lo que indica que el patógeno no se eliminó completamente.

### **Dipropionato de Imidocarb.**

Es un fármaco anti protozoario cuyo mecanismo de acción no se conoce con precisión, sin embargo, muchos estudios informan que interfiere con la producción o utilización de poliaminas o que bloquea la entrada de inositol en la célula que contiene el parásito (Uslu y Canbar, 2022), por lo cual, al ser el inositol un nutriente importante y esencial para las células, se produce la inanición del organismo, otros investigadores sugirieron que el dipropionato de imidocarb actúa directamente sobre el parásito, generando alteraciones en la cantidad y tamaño de los núcleos y causando vacuolización en el citoplasma (Game et al., 2020). Anteriormente, este fármaco era considerado eficaz para el tratamiento de EMC, sin embargo, estudios más recientes han comprobado que es ineficaz ya que no logra estabilizar los parámetros hematológicos ni eliminar al patógeno, por lo que ya no está indicado para la EMC, a menos que exista una coinfección protozoaria como babesiosis. (Edana et al., 2021; Mylonakis et al., 2019; Umair et al., 2023).

## **Alternativas Terapéuticas**

### ***Ageratum Conyzoides.***

Dada la presentación de casos de pacientes que experimentan efectos adversos tras el tratamiento con doxiciclina, así como también, los reportes de resistencia a los antibióticos se han realizado estudios para explorar otras alternativas que puedan acompañar o inclusive sustituir la terapia antimicrobiana de doxiciclina (Do Rosário et al., 2023).

Ejemplo de ello es la implementación de extractos de plantas que presentan sinergismo con antimicrobianos ya conocidos, como es el caso del uso combinado de doxiciclina con aceite esencial de *Ageratum conyzoides*, una planta herbácea perteneciente a la familia Asteraceae, conocida también, según Quoc (2020) y Yadav et al. (2019) como “hierba de cabra”, cuyas propiedades antimicrobianas se encuentran respaldadas por varias investigaciones demostrando que dicho sinergismo potencializa el efecto de ambos compuestos, en comparación con su efecto individual a iguales o incluso mayores concentraciones (Do Rosário et al., 2023).

Yadav et al. (2019) describe esta planta como una hierba aromática invasiva distribuida en regiones tropicales y subtropicales, incluyendo Colombia, utilizada con múltiples fines medicinales gracias a sus compuestos fitoquímicos como alcaloides, fenoles, flavonoides, quinolonas, cromenos, terpenos y esteroides, con propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antimicrobianas, antioxidantes, antiprotzoarias, entre muchas otras.

En un estudio in vitro realizado por Rosário et al. (2019) con histiocitos caninos infectados con *E. canis*, se observó que a una concentración de 200 µg/mL el aceite esencial de *Ageratum conyzoides* en combinación con doxiciclina, inhibió más del 70% de la formación de mórulas de *E. canis* tras 36 horas. Los autores explican en primer lugar que los compuestos fenólicos encontrados en el aceite esencial de esta planta pueden generar alteraciones en la membrana celular de las bacterias, además, los aceites esenciales interfieren con la división celular del patógeno; los terpenoides por su parte son bacteriostáticos y bactericidas, inhibiendo el crecimiento, respiración y reproducción de la *E. canis*; y el precoceno I, el cual fue el componente más abundante en el aceite esencial de *Ageratum conyzoides*, ha demostrado en varios estudios tener efectos contra parásitos intracelulares. En otro artículo, Rosário et al. (2023) explica que los polifenoles al tener efectos vasodilatadores y antiinflamatorios logran disminuir el consumo de plaquetas dado por la inflamación del endotelio vascular, así como también, reducir los signos neuromusculares y la poliartritis.

### ***Crotalus Horridus.***

La *Crotalus horridus*, más conocida como serpiente cascabel del bosque, es una víbora venenosa originaria del este de los Estados Unidos, cuyo veneno posee una gran variedad de toxinas de alta utilidad en la farmacología (Keyler, 2023), ya que, según Biswas et al. (2019) este es utilizado para tratar diferentes problemas fisiológicos como intoxicaciones que implican alteraciones hematológicas y cardíacas, así como también sepsis. Adicionalmente, Singh et al. (2019) menciona que este veneno permite la elaboración de preparaciones homeopáticas con potencial acción contra la ehrlichiosis y otras enfermedades infecciosas.

En un estudio realizado por Rishen et al. (2023) se evaluó la eficacia del fármaco homeopático *Crotalus horridus* 200C para el tratamiento de EMC en un grupo de perros infectados con *E. canis*, frente al tratamiento convencional con doxiciclina, así como también, se evaluó el sinergismo de dichos fármacos al ser usados en conjunto, ambas situaciones se evaluaron basándose en la mejoría clínica, disminución de parasitemia y normalización de los valores hematológicos en los caninos tras instaurar los distintos protocolos terapéuticos; como resultado se obtuvo que tras suministrar 4 tabletas de *Crotalus horridus* 200C una vez al día durante 14 días, los caninos mostraron una mejoría clínica tras 9 días de tratamiento y una recuperación total al finalizarlo, con normalización de sus valores hematológicos y ausencia de signos clínicos, sin embargo la presencia del patógeno en sangre se redujo de manera más lenta en comparación con la observada al usar doxiciclina. Por otro lado, Rishen et al. (2023) explica que, aunque de manera individual la eficacia del tratamiento con *Crotalus horridus* 200C es tan eficiente como la terapia antibiótica con doxiciclina, su estudio mostró que, al utilizar una combinación de ambos fármacos, se obtuvo una mejoría clínica en tan solo 3 días y una recuperación completa con normalización de los valores hematológicos de todos los perros a los 14 días de tratamiento, lo cual demuestra que existe un sinergismo entre los fármacos que permite inhibir la proliferación y la actividad de *E. canis*.

Sahoo et al. (2022) también considera el uso de *Crotalus horridus* 200C como una opción efectiva para el tratamiento de EMC, sin embargo, Kumar et al. (2024) tras realizar un estudio para comparar la efectividad de este fármaco homeopático frente a la doxiciclina y la rifampicina, concluyó que, aunque puede ser una alternativa útil para combatir la *E. canis*, su eficacia es menor en comparación con los antibióticos evaluados, ya que la mitad de los caninos tratados con *Crotalus horridus* continuaba siendo positivo para ehrlichiosis, mientras que con los antibióticos mencionados se logró una recuperación del 100% y 66,66%, respectivamente.

Actualmente no se encuentran reportes del uso de *Crotalus horridus* para el tratamiento de EMC en Colombia, sin embargo, el fármaco puede ser obtenido en algunas farmacias homeopáticas humanas.

### **Proteína Recombinante GP19 de *Ehrlichia Canis*.**

La glicoproteína de 19 kDa conocida como GP19 es uno de los antígenos de *E. canis* identificado como una de las principales proteínas más inmunorreactivas, siendo, además, una de las más conservadas entre todas las cepas del patógeno, lo que la hace ideal para el desarrollo de vacunas o sueros inmunológicos para la EMC (Nambooppha et al., 2021; Nambooppha et al., 2022).

En ese orden de ideas, Nambooppha et al. (2021) realizó un estudio in vitro con antisuero de conejo contra GP19, para evaluar su potencial frente a la infección por *E. canis* utilizando células similares a macrófagos caninos, obteniendo que la cantidad de células infectadas disminuyó después de tres días post infección, lo cual indica que el antisuero sería capaz de eliminar al patógeno, sin embargo, resulta necesario realizar más estudios tanto in vitro como in vivo para verificar su eficacia.

### **Manejo preventivo**

En los últimos años la búsqueda de escenarios para el control y manejo preventivo de la EMC ha sido limitado, un ejemplo de esto ha sido la búsqueda de una vacuna, la cual a día de hoy no ha sido posible patentar (Ramakant et al., 2020), aunque, como se ha mencionado anteriormente, la proteína recombinante GP19 es una gran propuesta para poder oficializar una vacuna o antisuero capaz de generar inmunidad contra *E. canis* en los caninos domésticos (Nambooppha et al., 2021), no obstante, como bien se ha mencionado antes, la garrapata *R. sanguineus* (s.l.) es el vector de una gran cantidad de enfermedades como la *E. canis* (Silva et al., 2019; Rezende et al., 2021; Cepeda et al., 2023), por lo que se puede considerar pertinente controlar su población con el objetivo de evitar la aparición de la EMC en los caninos (Ramakant et al., 2020).

Para el control de esta garrapata se usaban como primera opción acaricidas químicos sintéticos que se aplican en los perros y/o en el entorno donde viven estos animales (Barreto et al., 2021; Ibrahim et al., 2024), los cuales son “piretroides, amidinas, organofosforados, fenilpirazoles y lactonas macrocíclicas”, que en principio su aporte era significativo para su control, no obstante, su constante uso en múltiples poblaciones de garrapatas (Barreto et al., 2021; Coelho et al., 2019; Ibrahim et al., 2024; Monteiro et al., 2021) al igual que su control incompleto, o sea, no se usan de manera integrada sus dosis recomendadas, han contribuido en que estos artrópodos adquieran resistencias a estos productos (Cepeda et al., 2023; Nwanade et al., 2020; Weeks et al., 2019).

Estos hallazgos han sido reportados por parte de los tutores de los perros y los veterinarios porque se han presentado problemas para el control de *Rhipicephalus sanguineus* (s.l.) (Coelho et al., 2019), por lo que necesitan con urgencia nuevas alternativas para el control de estos parásitos (Weeks et al., 2019) aumentando así la demanda en “tecnologías innovadoras para el control de las garrapatas” que ayuden a reducir la dependencia a los acaricidas químicos y a su vez disminuir la presencia de garrapatas resistentes como prevenir la contaminación ambiental y los problemas en la salud pública que representan estos productos (Barreto et al., 2021; Ibrahim et al., 2024).

Según Weeks et al. (2019) existen múltiples técnicas para el control biológico de este artrópodo pero no son muy usadas, además, los ciclos de vida de algunos agentes de control biológico son incompatibles para ser usados en interiores, no obstante, también sugiere otras estrategias (a parte de las químicas y biológicas) para superar esta problemática como las culturales (revisar a los perros en busca de garrapatas si han estado en un área potencialmente infestada), físicas (eliminar las garrapatas de los perros, evitando el acceso a grietas y hendiduras) y mecánicas (usar una aspiradora para eliminar las garrapatas del ambiente). Otras alternativas naturales para el control de la garrapata marrón del perro o *R. sanguineus* (s.l.) son:

### **Aceites Esenciales (AE)**

Los AE son productos seguros y eficientes ya que se ha demostrado que son benignos para los animales, los seres humanos y el medio ambiente, es poco común que las garrapatas generen resistencia ante ellos (Ibrahim et al., 2024). Los AE comprenden varios componentes volátiles como “monoterpenoides, sesquiterpenos y compuestos aromáticos” que están presentes dependiendo de la especie de la planta (Cepeda et al., 2023), no obstante, todos estos compuestos coinciden en que poseen una alta actividad acaricida y plaguicida, al igual que una alta biodegradabilidad (Monteiro et al., 2021; Nwanade et al., 2020).

Teniendo en cuenta todas estas características Barreto et al. (2021), Coelho et al. (2019), Ibrahim et al. (2024) y Monteiro et al. (2021) coinciden en que los AE pueden ser una buena alternativa para el control de insectos y garrapatas, no obstante, Coelho et al. (2019) añade que para producir productos para el control de garrapatas es importante desarrollar con cautela las formulaciones de forma precisa porque así se aseguran de que tengan

“estabilidad, reducir la degradación y contaminación por microorganismos, aumentar la persistencia de la eficacia, mejorar la adhesión al tegumento y la penetración dentro del organismo objetivo, y mejorar la eficiencia”.

Estas formulaciones pueden hacerse por medio de la nanoemulsión, que según Feng et al. (2020) y Theochari et al. (2020) es la dispersión de gotas líquidas del aceite (de un tamaño de 20-200 nm) en agua y en la cual no logran mezclarse completamente. La nanoemulsión brinda ventajas para los AE ya que mejora la estabilidad física y química del compuesto ante el ambiente (protege del pH, oxidación, hidrólisis, entre otros), adquisición de la capacidad de penetración y absorción efectivas en las membranas biológicas debido al volumen y el diminuto tamaño de las gotas, aumento de la solubilidad de estos compuestos en el agua (Feng et al., 2020) al igual que logra estabilizar su tiempo de vida y logra también alcanzar más superficie por unidad de volumen (Theochari et al., 2020), ayudando a potenciar la acción de los AE (Ibrahium et al., 2024).

Los AE utilizados para el control de *R. sanguineus* (s.l.) son:

### **Limoneno.**

El limoneno es un monoterpeno que hace parte de los AE de los cítricos como “la naranja, la mandarina, el limón y el pomelo” (De Brito et al., 2021; Feng et al., 2020) junto a la citronela, el citronelol y el mirceno (Showler et al., 2019). Se encuentra en la piel de estas frutas (De Brito et al., 2021) y es representado como uno de los componentes principales de estos aceites (Gadelhaq et al., 2022).

Showler et al. (2019), Feng et al. (2020) y El Aalaoui et al. (2021) reconocen que este monoterpeno es reconocido por usarse como principio activo en varios productos como champús antipulgas, jabones, perfumes, detergentes, agente aromático para cosméticos y aditivo para algunos alimentos ya que posee un agradable aroma, y, más importante, para los animales y humanos representa una toxicidad casi nula.

No obstante, se ha encontrado que el D-Limoneno (contenido en el limoneno) puede actuar como fungicida, insecticida, anticancerígeno, antidiabético (Feng et al., 2020) y también tiene propiedades “repelentes y tóxicas” contra artrópodos (Showler et al., 2019), lo que le ha permitido ser usado en la creación de biopesticida para el control de diferentes plagas (De Brito et al., 2021; El Aalaoui et al., 2021; Gadelhaq et al., 2022) como los ectoparásitos en los animales de compañía (Mursiti et al., 2019). Por lo que Theochari et al. (2020) resalta que la Agencia de Protección Ambiental de EE. UU. (EPA) lo ha aprobado como pesticida biológico y repelente de plagas. El mecanismo de acción del D-Limoneno no se ha podido comprender en su totalidad (Showler et al., 2019), sin embargo, en los estudios de El Aalaoui et al. (2021) y Mursiti et al. (2019) se ha evidenciado que la administración de D-Limoneno a las garrapatas afecta a su sistema respiratorio, destruyendo la capa de cera o quitina que posee y, en el proceso, induciendo a una asfixia del artrópodo.

El D-Limoneno tiene como ventaja su alta biodegradabilidad que lo vuelve amigable para el medio ambiente y para quien y en qué se use (Mursiti et al., 2019) pero como desventajas es un compuesto químico que sufre fácilmente en el ambiente degradación oxidativa y volatilización, haciendo que su actividad se pierda rápidamente, además que, al ser hidrófobo, es difícil usarlo en el agua para dispersarlo (Feng et al., 2020). Pese a ello, se ha encontrado una forma de encapsularlo para disminuir estas desventajas que es realizada por medio del proceso de nanoemulsión (Feng et al., 2020).

Ibrahium et al. (2024) explica que tanto el D-Limoneno como la nanoemulsión de este en concentraciones de 10.5% y 2.5% pueden erradicar las fases adultas de *R. sanguineus* (s.l.), mientras que concentraciones aún más altas de estos componentes pueden alcanzar también a erradicar su fase larvaria.

### **Timol, Eugenol y Carvacrol.**

Son compuestos que hacen parte de los AE de diferentes plantas (Coelho et al., 2019; Monteiro et al., 2021). Se ha evidenciado que el timol, el carvacrol y el eugenol que tienen actividad garrapaticida contra varias garrapatas duras, entre ellas la *R. sanguineus* (s.l.) (Monteiro et al., 2021, Silva et al., 2024) a excepción de sus ninfas por parte del timol y el carvacrol (Silva et al., 2024). Con base a esto Coelho et al. (2019) describe que son productos que se han estudiado y comercializado por empresas debido a estas mismas propiedades.

El timol o ácido tímico (Silva et al., 2019) y el carvacrol son monoterpenos que se encuentra en los AE de algunas plantas de las familias Lamiaceae (p. ej., *Thymus vulgaris*) (Alibeigi et al., 2023) y Verbenaceae (p. ej., - *Lippia*

spp.) (Coelho et al., 2019; Lopes et al., 2019). Son compuestos hidrofóbicos que se ha descubierto que posee actividad pesticida y garrapaticida (Alibeigi et al., 2023; Rocha et al., 2024), y, con lo que respecta a *R. Sanguineus* (s.l.), el timol puede unirse a los receptores GABA ubicados en la membrana de las neuronas postsinápticas interrumpiendo la sinapsis por medio de la inhibición de la despolarización de la acetilcolina (Silva et al., 2019; Vale et al., 2021; Rocha et al., 2024) mientras que el carvacrol algunos autores comentan que este tiene el mismo mecanismo de acción que el timol (Rocha et al., 2023) a la vez que otros argumentan que, por otro lado, se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina (Cepeda et al., 2023; Lopes et al., 2019; Rezende et al., 2021), siendo este último capaz de provocar la muerte del parásito por la acumulación de acetilcolina (Rezende et al., 2021).

Ambos compuestos son activos en sus estadios inmaduros y, en el caso del timol, también puede afectar significativamente a las hembras de estos artrópodos disminuyendo la viabilidad de sus huevos (Silva et al., 2019), mientras que el carvacol puede actuar igualmente en la cutícula de la garrapata aumentando su permeabilidad (Rocha et al., 2024).

Silva et al. (2019) menciona que estas características anteriormente mencionadas son posibles ya que los monoterpenos pueden aumentar la permeabilidad de las células (eucariotas y procariotas), insertarse en sus citoplasmas y perturbar sus características físicas y químicas generando de este modo cambios en la bicapa fosfolipídica y dando como resultado que los protones fluyan de manera pasiva por la membrana. Adicional a esto, Coelho et al. (2019) describe que, en el caso del timol, también tiene “efectos citotóxicos sobre los ovarios, ganglios, glándulas salivales y el órgano de Gené de *R. sanguineus* (s.l.)”. Este último órgano, según Silva et al. (2019), es exclusivo de las hembras de las garrapatas y se encarga de excretar secreciones viscosas que impermeabilizan y protegen sus huevos de diferentes factores como los patógenos, depredadores y del proceso de desecación, además de ayudar a que los huevos mantengan unidos.

Silva et al. (2019) ahonda más explicando que cuando las garrapatas hembra son expuestas al timol (en concentraciones de 10 y 20 mg/mL) se evidencia que presentan alteraciones en la postura en las que se observa huevos dispersos y deshidratados por la intervención de este compuesto en el proceso de oxidación de las secreciones del órgano de Gené (comprobando estos hallazgos en el 98% de los huevos expuestos al timol en su estudio) ya que no permite entonces que en este proceso las secreciones se vuelvan viscosas, al igual que alteraciones morfológicas de este órgano compatibles con muerte celular como afinidad a la iosina, ruptura y/o deformación de las células, deformación de la región basal y núcleos fragmentados, especialmente a la exposición de la concentración de 20 mg/mL.

El eugenol es un fenilpropanoide perteneciente a los AE de plantas de las familias Myrtaceae, Lauraceae y Lamiaceae que posee un efecto neurotóxico sobre los artrópodos ya que se une a los receptores de octopamina (Coelho et al., 2019; Rocha et al., 2024; Vale et al., 2021) los cuales son un miembro de la proteína G (es análoga de los receptores adrenérgicos en los vertebrados) (Vudriko et al., 2022); este efecto neurotóxico también se presenta en las garrapatas de *R. sanguineus* (s.l.) (Rocha et al., 2024) y, especialmente en sus larvas y hembras (Moreira et al., 2022).

Vale et al. (2021) resalta que los monoterpenos (timol y carvacrol) y fenilpropanoides (eugenol) pueden usarse de manera individual y dan una buena respuesta garrapaticida ante *R. sanguineus* (s.l.), no obstante, se ha demostrado que la combinación binaria (1:1) de estos representa una excelente sinergia que les permite potenciar sus respectivos mecanismos de acción con la ventaja de que cada compuesto puede usarse concentraciones más bajas y las variaciones de sus efectos dependen de las concentraciones usadas; sin embargo, a pesar de ser amigables con el medio ambiente por su alta biodegradabilidad, la volatilidad de estos compuestos puede ser alterada al ser expuesta al ambiente, por lo que Monteiro et al. (2021) y Silva et al. (2024) anuncia que es importante la formulación para nanoencapsulación para mantener estables los compuestos, prevenir este problema y aumentar su efecto.

El timol y el carvacrol al ser monoterpenos sus mecanismos de acción son similares, siendo ideal que alguno de estos 2 se combine su uso con el eugenol ya que su efecto puede ocurrir de manera similar contra *R. sanguineus* (s.l.) pero se ha evidenciado que el sinergismo del timol con el eugenol es más fuerte (Vale et al., 2021), además, es importante añadir que este efecto es posible verlo en el timol tanto encapsulado como no encapsulado (Silva et al., 2024).

Estas interacciones sinérgicas pueden reflejarse en un aumento de la tasa de mortalidad y disminución del daño ambiental, de los efectos tóxicos en los seres vivos y la aparición de resistencias por parte de las garrapatas (Coelho et al., 2019; Monteiro et al., 2021).

El sinergismo de la combinación del timol + eugenol se da debido a que el eugenol se encarga de potenciar el efecto del timol aumentando el daño celular y afectando los parámetros reproductivos de las garrapatas hembra (Monteiro et al., 2021), este sinergismo ha estado cerca del 100% en bajas concentraciones en garrapatas, usándose en *R. sanguineus* (s.l.) concentraciones de 15 mg/mL para sus larvas y 5 mg/mL en MDP (dispersión micelar con polímeros) para todas sus fases de desarrollo, mostrándose en ambos panoramas tasas de mortalidad mayores al 95% (pero en dosis más bajas el sinergismo era moderado) (Coelho et al., 2019), esto conlleva a que se reduzca la población de *R. sanguineus* (s.l.) en el ambiente en las próximas generaciones (Monteiro et al., 2021).

Además, estos 2 compuestos han sido reconocidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como seguros para uso tópico (Coelho et al., 2019; Monteiro et al., 2021).

En el caso de la combinación del carvacrol con eugenol se ha demostrado su efecto sinérgico sobre *R. sanguineus* (s.l.) por medio de efectos fisicoquímicos (permitiendo el paso de los compuestos por el aumento de la permeabilidad de la cutícula de la garrapata) que aumentan la vulnerabilidad de las garrapatas y también la probabilidad de que mueran (Rocha et al., 2024), dando resultados similares a cuando se usa timol + eugenol (Vale et al., 2021).

## Hongos Entomopatógenos

Los hongos entomopatógenos (o por sus siglas en inglés EPF, que significa “entomopathogenic fungi”) son un grupo de hongos que se definen como “organismos saprofitos cosmopolitas que viven en diversos ecosistemas y climas” de los cuales se cree que existen 750 a 1000 especies distribuidas en al menos 100 géneros y que son capaces de representar una patogenicidad antes los artrópodos, siendo *Metarhizium anisopliae* s.l. y *Beauveria bassiana* los EPF más estudiados para el control biológico de las garrapatas (Díaz & Fernández, 2021; Weeks et al., 2019).

Los EPF son capaces de generar infecciones epizooticas en los artrópodos, siendo algunas especies incluso capaces de penetrar directamente el tegumento del artrópodo y generar así una infección directa en él (Ebani & Mancianti, 2021), además, al usarse como biopesticidas, reducen la población de las garrapatas por medio de mortalidad directa o afectando la fecundidad de estas plagas (Sullivan et al., 2022).

Según Díaz & Fernández (2021), poseen ciertas ventajas como ser amigables para el ambiente, no generan efectos adversos para los organismos no objetivos, pueden combinarse con otros acaricidas químicos, infectan a los artrópodos por medio de la penetración de su cutícula (lo que quiere decir que no es necesario que sean ingeridos por las garrapatas), pueden usarse en todos los ciclos de las garrapatas, invaden a estos mismos artrópodos como base para su multiplicación y no es necesario usarlos más de una vez en el mismo lugar ya que tienen la capacidad de mantenerse en el ambiente siempre y cuando este tenga las condiciones ideales para que puedan sobrevivir.

Sullivan et al. (2021), Sullivan et al. (2022) y Weeks et al. (2019), por otro lado, recalcan que el desempeño de los EPF depende de muchos factores como las condiciones ambientales en las que se usan, siendo las “temperaturas alternas al rango 23-28C°, baja humedad, radiación ultravioleta, precipitación, tipo de suelo, pH y composición y nutrición de la capa de manto” las que pueden restringir su manejo y virulencia; “especie, cepa, formulación y tasa de hongos contra los que se enfrenta” de las garrapatas expuestas; no todos los EPF tienen el mismo nivel de patogenicidad y, por último, la erradicación de plagas mediante el uso de hongos puede ser lento. Para mantener la viabilidad de los EPF preservando su tiempo de vida y distribuyendo homogéneamente los conidios es importante realizar una formulación ideal (Weeks et al., 2019) como las formulaciones oleosas que pueden protegerlos de los rayos UV y de la disminución de la humedad (Ebani & Mancianti, 2021; Nadeng et al., 2019), pero también se ha identificado que por medio del proceso de autodiseminación es muy efectivo combatir con las garrapatas; este consiste en que “los individuos propagan una infección entre una población de su misma especie”,

lo que quiere decir que, en cualquier etapa de vida de las garrapatas infectadas pueden infectar a otras que todavía no han sido afectadas por los EPF (Weeks et al., 2019).

Ebani & Mancianti (2021) y Díaz & Fernández (2021) explican los EPF atacan a las garrapatas por medio técnicas como enzimáticas, toxicológicas y mecánicas que evitan que desarrollen resistencias; pero los EPF generalmente infectan artrópodos detectando el huésped vulnerable adheriéndose y germinando en su cutícula usando en condiciones ideales técnicas hidrofóbicas (mediadas por hidrofobinas y adhesinas) en sus conidios fúngicos aéreos, luego desarrollan un “tubo germinal y apresorio o clavija” que penetra la cutícula con ayuda de la presión que genera la clavija y por lipasas que atacan la epicutícula, y proteasas (como subtilisinas, tripsinas, quimotripsinas, metalopeptidasas, aspartil peptidasas y exopeptidasas) con quitinasas que descomponen el resto de la cutícula para después crecer de manera exacerbada en el interior del huésped desarrollando cuerpos hifales y blastoporos que se distribuyen por la hemolinfa para invadir los órganos absorbiendo sus nutrientes y diseminando toxinas fúngicas que además producen “parálisis flácida, alteraciones celulares, inhibición del funcionamiento de los músculos, el intestino medio y las trompas de Malpighi” hasta llevarlo a la muerte, y por último, cuando los nutrientes ya se han acabado, produce micelos aéreos en el cadáver que esporulan dispersando conidios para transferir esta infección fúngica a otras garrapatas.

Para el control de *R. sanguineus* (s.l.) los EPF más utilizados son los anteriormente nombrados *Metarhizium anisopliae* s.l. y *Beauveria bassiana* (Nadeng et al., 2019; Weeks et al., 2019; Ebani & Mancianti, 2021; Z.A. et al., 2021; Sullivan et al., 2022) ya que son ideales porque pueden usarse en espacios residenciales sin el riesgo de exponerse a factores ambientales que puedan ser susceptibles para ellos (Weeks et al., 2019).

*B. bassiana* es un hongo “ascomiceto cosmopolita” capaz de transmitirse por el suelo y las plantas (siendo en estas saprófito y endófito) y opera en las garrapatas como “artrópodo-patógeno ecotrófico facultativo” en los cuales también, por medio de la producción de beauvericina, puede generar apoptosis celular por medio del estrés oxidativo, por otro lado, *M. anisopliae* s.l. es un grupo de especies similares a nivel morfológico a los ascomicetos de la tierra; ambos hongos se pueden cultivar en medios líquidos para que produzcan blastosporas capaces de penetrar con más facilidad la cutícula de las garrapatas (Ebani & Mancianti, 2021), en un “concentrado emulsionable con gel de celulosa polimerizada” que aumentaba la mortalidad de los hongos contra *R. sanguineus* (Weeks et al., 2019) o también pueden ser combinados y almacenados en el aceite de girasol, el cual no afecta de manera negativa al crecimiento de los hongos y que estas formulaciones al 20% en el laboratorio matan tanto larvas como adultos en un promedio de 2-4 días, siendo más efectivo en larvas (Nadeng et al., 2019).

Según el estudio de Weeks et al. (2019) al exponerse *R. sanguineus* (s.l.) directamente a *B. bassiana* se necesitaron 27 días para alcanzar el 95% de la mortalidad, mientras que, cuando eran expuestas de manera indirecta por medio de congéneres infectados se necesitaron 60 días para alcanzar dicho porcentaje, por otro lado, la exposición directa a *M. anisopliae* s.l. se tuvo que esperar 33 días para alcanzar el 95% de la mortalidad y cuando se expusieron indirectamente se necesitaron 69 días para alcanzar este mismo porcentaje; esta duración se ve influenciada por varios factores como la dosis (ya que son dosis dependientes), el método de aplicación y la presencia tardía de la autodiseminación.

En el mismo estudio de Weeks et al. (2019) también se estudiaron los efectos de estos EPF sobre las hembras, registrándose así que *B. bassiana* redujo la capacidad de poner huevos 7-8%, y en el caso de los huevos ya puestos ante ambos hongos disminuyó su transformación a larvas en un 70-98% porque los huevos ya no pueden protegerlas, ante esto Z.A. et al. (2021) añade que por este motivo los huevos son un buen objetivo para el control poblacional de estas garrapatas. Además, Arriola et al. (2021) relata que *M. anisopliae* s.l. y *B. bassiana* en estudios dentro de laboratorios han demostrado que su mortalidad en larvas de *R. sanguineus* puede ser de 70-100% y en los huevos hasta el 90%.

También los productos comerciales que usan ambos hongos registraron que en 1-2 meses bajaron >50% la tasa de durabilidad de las ninfas en exposición directa, y, en general, matando tanto adultos como ninfas, siendo la formulación de *B. bassiana* la más efectiva por ser más rápida, con mayor esporulación y tasa de autodiseminación (Weeks et al., 2019).

## **Nemátodos Entomopatógenos**

Los nemátodos entomopatógenos (EPN) son un grupo de organismos que pueden ser usados en combinaciones con pesticidas químicos y como control biológico (Aquino et al., 2019) de insectos y garrapatas (Abdel-Ghany et al., 2024; Ebani & Mancianti, 2021). Abdel-Ghany et al. (2024) indica que el uso de EPN para el control biológico de garrapatas representa una serie de ventajas como la ausencia de toxicidad en los vertebrados, abarcan una gran cantidad de hospederos de plagas que les ayudan a aumentar su población en las zonas donde se han administrado, buena tolerancia al pH del suelo que oscile de 4 a 8 y no afecta significativamente a artrópodos no objetivos.

Su efectividad depende de factores como la duración de la formulación en la plaga (requieren tiempo para encontrar su huésped) (Aquino et al., 2019); dosis y formulación (Samish et al., 2020); protección de factores ambientales como radiación solar, altas temperaturas, tipo de suelo y baja humedad (Abdel-Ghany et al., 2024; Aquino et al., 2019; Samish et al., 2020), este último se da porque los nemátodos actúan bien en ambientes húmedos (Samish et al., 2020); y ausencia de compuestos nitrogenados que, en caso de estar presentes, disminuyen la supervivencia de los EPN. Pueden administrarse tanto de forma directa como en emulsiones oleosas (Ebani & Mancianti, 2021) porque en emulsiones acuosas su actividad disminuye (Aquino et al., 2019). Dentro de las emulsiones oleosas pueden combinarse con aceites esenciales porque son capaces de mantener la humedad de los EPN y su viscosidad permite mantenerse más tiempo en el organismo de la garrapata (Aquino et al., 2019).

El mecanismo de acción de los EPN consiste en primero estar en su etapa de “larvas juveniles infecciosas (IJ)” que viven en la superficie del suelo con el fin de buscar y/o emboscar a los huéspedes, una vez encontrados los invaden por medio del ingreso de las aperturas del cuerpo (ano, poro genital, espiráculo o, en algunos casos, la cutícula) con el objetivo de viajar al hemocele para liberar bacterias (como *Xenorhabdus* y *Photorhabdus*) que evaden su sistema inmune y genera infecciones secundarias que lo llevan a la muerte (Abdel-Ghany et al., 2024).

Abdel-Ghany et al. (2024) narra que los nemátodos *Steinernema carpocapsae* y *Heterorhabditis bacteriophora* son efectivas contra todos los ciclos de vida de *R. sanguineus* (s.l.) en concentraciones de 2000 IJ/mL, y, con base a su ciclo de vida, deben aplicarse en espacios como grietas y hendiduras para su biocontrol; las etapas más susceptibles son las adultas mientras que las ninfas y larvas son las menos susceptibles; en su estudio se evidenció que las tasas de mortalidad fueron las siguientes: Ninfas 14%, larvas 15%, machos adultos 73.2% y hembras adultas 93.2%, mostrándose en estos dos últimos una acción por parte de los EPN más rápida a pesar de su tamaño, esto se debe a que, entre más grande el tamaño del huésped, más grandes son sus aberturas naturales y, por ende, es más fácil que el nemátodo ingrese.

## **Alomonas y Feromonas**

Otra alternativa usada para la prevención de infestaciones por *R. sanguineus* (s.l.) han sido el manejo de alomonas, las cuales son semioquímicos generados de forma natural por perros resistentes de las razas Beagle y Pinschers miniatura que actúan como repelentes de esta garrapata en todos sus ciclos de vida (especialmente en fase adulta) y se expresa por medio del olor (Barreto et al., 2021; López et al., 2023; Zeringóta et al., 2021) que está impregnado en el pelo de los perros (López et al., 2023). Estas alomonas son el benzaldehído y 2-hexanona (Barreto et al., 2021; López et al., 2023; Zeringóta et al., 2021) que han sido identificados y formulados para su lenta liberación en collares con el fin de disminuir la carga de las infestaciones por parte de *R. sanguineus* (s.l.) en perros en concentraciones de 7.8% (Barreto et al., 2021; Lopes et al., 2019), aunque su la efectividad de estas alomonas no depende necesariamente de su dosis (Barreto et al., 2021).

Gowrishankar et al. (2021) menciona también que es posible usar (combinadas o de manera individual en espacios como perreras) las feromonas de ensamblaje (o AP, que estimulan el comportamiento de “arresto” en las garrapatas que hace que paren sus actividades y se agrupen con el fin de evitar condiciones estresantes y aumentar las posibilidades de encontrar un huésped) y sexuales (o SP, útil para que las garrapatas busquen pareja y puedan culminar con la inseminación de la hembra); ambas son extraídas de las garrapatas de la especie *R. sanguineus* (s.l.), se encapsulan para aumentar su tiempo de utilidad, se impregnan como señuelos en parches de vapor para atraer a las garrapatas (larvas, ninfas y adultas) y estas se adhieren a trampas pegajosas para que no puedan huir y para que previamente se eliminen electrocutándolas.

#### **4. CONCLUSIONES**

La Ehrlichiosis monocítica canina es más común en zonas tropicales y subtropicales, tiene una alta relevancia en medicina veterinaria debido a su alta prevalencia y la diversidad de síntomas que puede manifestar en cada una de sus fases.

El tratamiento convencional más utilizado es la doxiciclina, ya que ha demostrado ser efectiva en la mayoría de los casos al lograr una disminución de los signos clínicos y una normalización de los valores hematológicos de manera relativamente rápida, sin embargo, la aparición de resistencias y la larga duración del tratamiento han generado la necesidad de evaluar nuevas alternativas terapéuticas.

Entre las alternativas están otros antibióticos como la rifampicina y la minociclina, que, aunque han mostrado ser eficaces frente a la infección, no han superado los resultados obtenidos con la doxiciclina, ya que además de que su acción es más lenta, el patógeno no se elimina completamente. Así mismo, la azitromicina ha sido tenida en cuenta como tratamiento contra la EMC, sin embargo, tampoco logra eliminar completamente el patógeno, por lo que se presenta recurrencia de la infección. Por otro lado, el dipropionato de imidocarb no se considera eficaz contra la EMC, y está indicado únicamente cuando existe una coinfección protozoaria.

Los tratamientos naturales con extractos de plantas y aceites esenciales también representan una opción viable para mejorar y potencialmente reemplazar las terapias antimicrobianas tradicionales, ejemplo de ello es el aceite esencial de *A. conyzoides*, que en combinación con doxiciclina presenta un efecto sinérgico que potencia sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, por lo que no solo inhibe eficazmente la formación de mórulas de *E. canis* sino que también ayuda a reducir la inflamación y otros síntomas asociados.

El veneno de *Crotalus horridus*, ha mostrado una efectividad individual comparable a la doxiciclina, sin embargo, su combinación con este antibiótico ofrece una recuperación más rápida y completa. Actualmente, no hay reportes de su uso en Colombia, pero el fármaco está disponible en algunas farmacias homeopáticas.

Aunque actualmente no existe una vacuna contra la ehrlichiosis monocítica canina, la glicoproteína recombinante GP19 de *E. canis* se presenta como una opción viable para su desarrollo, pues sus características la posicionan como un candidato prometedor no solo para la creación de una vacuna, sino también como un tratamiento alternativo, ya que ha demostrado eficacia para reducir la infección en células in vitro.

El enfoque de la EMC no debe limitarse solo a eliminar el patógeno en animales infectados, sino también a prevenir la infestación con el vector biológico, las garrapatas, para lo que tradicionalmente se han utilizado acaricidas químicos, pero su uso constante ha llevado a desarrollar resistencia en las garrapatas, lo que genera la necesidad de explorar alternativas efectivas y sostenibles.

Los aceites esenciales como el limoneno, el timol, el eugenol y el carvacrol, destacan como alternativas para el control de las garrapatas dada su eficacia acaricida y su baja toxicidad. Estos AE actúan mediante diversos mecanismos, como la perturbación de la cutícula de las garrapatas o la alteración de procesos metabólicos vitales para estas.

Otra opción prometedora son los hongos entomopatógenos como *Metarhizium anisopliae* y *Beauveria bassiana*, los cuales son capaces de infectar a las garrapatas mediante la penetración de su cutícula, lo que permite un control eficaz y natural que además reduce la probabilidad de resistencia.

Y, por último, dentro del control del vector biológico de la EMC, se encuentra, aunque menos común, el uso de nemátodos entomopatógenos, alomonas y feromonas, las cuales son útiles para repeler y controlar las poblaciones de *R. sanguineus* (s.l.) en todas sus etapas de vida.

Finalmente, es vital que los veterinarios se mantengan actualizados con los protocolos terapéuticos más recientes y las estrategias de control de vectores, para proporcionar el mejor cuidado posible a los animales afectados y prevenir la propagación de esta enfermedad, logrando así disminuir su prevalencia.

#### **5. DECLARACION DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL**

**Se declara que no se realizó uso de herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo**

## **6. CONFLICTO DE INTERESES**

**Se declara que no existe conflicto de intereses**

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abdel-Ghany, H. S.M., Alzan, H. F., Hendawy, S. H.M., Elsadawy, H. A., & Abdel-Shafy, S. (2024, 3 4). In vitro evaluation of the effect of entomopathogenic nematodes on different developmental stages of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). *Acarologia*, 64(2), 323-334. HAL. <https://dx.doi.org/10.24349/1hyi-f1vq>
- Alibeigi, Z., Rakhshandehroo, E., Saharkhiz, M. J., & Alavi, A. M. (2023, 11 2). The acaricidal and repellent activity of the essential and nano essential oil of *Thymus vulgaris* against the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). *BMC Veterinary Research*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3522907/v1>
- Alonso Díaz, M. A., & Fernández Salas, A. (2021, 4 30). Entomopathogenic Fungi for Tick Control in Cattle Livestock From Mexico. *Frontiers in Fungal Biology*, 2. Frontiers. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2021.657694>
- Aquino-Bolaños, T., Ruiz-Vega, J., Ortiz Hernández, Y. D., & Jiménez Castañeda, J. C. (2019, 3 29). Survival of entomopathogenic nematodes in oil emulsions and control effectiveness on adult engorged ticks (Acari: Ixodida). *Journal of Nematology*, 51(1), 1-10. Sciendo. <https://doi.org/10.21307/jofnem-2019-001>
- Arriola-Mosqueda, L. A., Jiménez-Lara, Y., Prieto-Avella, E. d. C., Cruz-Vazquez, C. R., Montesinos-Matias, R., Valencia-Posadas, M., Cruz-Avalos, A. M., Molina-Ochoa, J., & Angel-Sahagún, C. A. (2021, 7). Virulence of *Metarhizium anisopliae* (Hypocreales: Clavicipitaceae) Strains against the Eggs and Larvae of *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). *Pakistan J. Zool.*, 1-4. Zoological society of Pakistan. <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20190827170848>
- Arroyave, E., Rodas, J. D., Zhang, X., Labruna, M., Gonzalez, M. S., Fernández, J. A. & McBride, J. W. (2020). *Ehrlichia canis* TRP36 diversity in naturally infected dogs from an urban area of Colombia. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11(3). <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101367>
- Barreto, L. P., Ribeiro Silva, C. S., C. Machado, L. D., Lima, V. H., N. Pinto, S. M., Pereira Junior, R. A., Carreira, D. N., Mascarín, G. M., K. Fernandes, É. K., & F. Borges, L. M. (2021, 9). Efficacy of collars with allomones on dogs to control *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* infestations under field conditions. *Ticks and tick-borne Diseases*, 12(5), 101769. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101769>
- Becker, S., Webster, A., Doyle, R., Martins, J. R., Reck, J., & Klafke, G. (2019). Resistance to deltamethrin, fipronil and ivermectin in the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus sensu stricto*, Latreille (Acari: Ixodidae). *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10(5), 1046-1050. Science Direct. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.05.015>
- Biswas, B., Sundaram, E. N., Jhansi, S., Patel, S., Khurana, A., & Manchanda, R. K. (2019). A review on animal based homeopathic drugs and their applications in biomedicine. *Indian Journal of Research in Homeopathy*, 13(3). 10.4103/ijrh.ijrh\_20\_19
- Brophy, M., Riehle, M., Mastrud, N., Ravenscraft, A., Adamson, J., & Walker, K. (2022). Genetic Variation in *Rhipicephalus sanguineus s.l.* Ticks across Arizona. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7), 4223. <https://doi.org/10.3390/ijerph19074223>

- Cepeda, D. F., Ascari, J., Silva de Oliveira, M., Antonioli, G., Barcellos, T., Anholetto, L. A., & Nunes, P. H. (2023). Effect of *Tagetes minuta* essential oil on the central nervous system of unfed *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato 'tropical lineage' ticks. *Experimental and Applied Acarology*, 91, 697-714. Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s10493-023-00867-3>
- Coelho, L., Ferreira de Paula, L. G., Alecrim Alves, S. d. G. G., Nunes Sampaio, A. L., Pereira Bezerra, G., Pinto Vilela, F. M., Matos, R. d. S., Zeringóta, V., Ferreira Borges, L. M., & Monteiro, C. (2020, 1). Combination of thymol and eugenol for the control of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato: Evaluation of synergism on immature stages and formulation development. *Veterinary Parasitology*, 277, 108989. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.108989>
- de Brito, W. A., Silva Siquieroli, A. C., Andaló, V., Gonçalves Duarte, J., Ferreira de Sousa, R. M., Rodrigues Pereira Felisbino, J. K., & Caetano da Silva, G. (2021, 12 23). Botanical insecticide formulation with neem oil and D-limonene for coffee borer control. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 56. SciELO Brasil. <https://doi.org/10.1590/S1678-3921.pab2021.v56.02000>
- De Lucas, J. J., Rodríguez, C., San Andrés, M. D., Sainz, A., Villaescusa, A., Garcia, M., Rodriguez, F., & San Andrés, M. (2020). Pharmacokinetics of doxycycline after oral administration of multiple doses in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 44(3), 326-332. <https://doi.org/10.1111/jvp.12926>
- do Rosário, C. J. R. M., da Rocha, C. Q., de Aguiar, D. M., Lima, C. A. A., Silveira, D. P. B., Leite, J. A. C., Coutinho, D. F., & Melo, F. A. (2019). Anti-Ehrlichia properties of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. and its interaction with doxycycline. *AMB Express*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13568-019-0780-y>
- do Rosário, C. J. R. M., da Rocha, C. Q., de Aguiar, D. M., Lima, C. A. A., Silveira, D. P. B., Leite, J. A. C., Coutinho, D. F., Pereira, J. G., Melo, F. A. & Rocha, C. Q. (2023). Association of polar fraction of *Ageratum conyzoides* from the Brazilian Amazon with doxycycline against infection of macrophages with *Ehrlichia canis*. *South African Journal of Botany*, 155(1), 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.02.017>
- Edana, G., Chandran, D., Kumar, A., & Varghese, S. (2021). Canine Monocytic Ehrlichiosis / Tropical Canine Pancytopenia: A Narrative Review. *International Journal for Science and Advance Research in Technology*, 7(8), 156-164. [https://www.researchgate.net/publication/353922791\\_Canine\\_Monocytic\\_Ehrlichiosis\\_Tropical\\_Canine\\_Pancytopenia\\_A\\_Narrative\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/353922791_Canine_Monocytic_Ehrlichiosis_Tropical_Canine_Pancytopenia_A_Narrative_Review)
- El Aalaoui, M., El Bouhssini, M., Bouharroud, R., & Sbaghi, M. (2021, 2 20). Lethal and sublethal effects of the insecticides d-limonene, mineral oil, and potassium salts of fatty acid on *Dactylopius Opuntiae* potential predator *Cryptolaemus Montrouzieri*. *International Journal of Tropical Insect Science*, 41, 2897-2906. Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s42690-021-00473-z>
- Feng, J., Wang, R., Chen, Z., Zhang, S., Yuan, S., Cao, H., Mahdi Jafari, S., & Yang, W. (2020, 6 5). Formulation optimization of D-limonene-loaded nanoemulsions as a natural and efficient biopesticide. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 596, 124746. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124746>
- Florez, A. A., Pinilla, J. C., & Rosas, A. (2020). Estudio de los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos de Barrancabermeja, Santander. In *Enfermedades rickettsiales en Latinoamérica* (pp. 151-160). Artes y Letras s.a.s. ISBN 978-958-5596-67-2
- Franco Zetina, M., Adame Gallegos, J., & Dzul Rosado, K. (2019, 10). Effectivity of diagnostic methods for the detection of human and canine monocytic ehrlichiosis. *Revista Chilena de Infectología*, 36(5). SciELO. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000500650>
- Gadelhaq, S. M., Aboelhadid, S. M., Abdel Baki, A. A. S., Hassan, K. M., Arafa, W. M., Ibrahim, S. M., Al-Quarishy, S., Hassan, A. O., & El-Kareem, S. G. A. (2022, 11 18). Safety and Efficacy of Pure and a Nanosuspension

of D-limonene for Controlling Pigeon Lice. *Journal of Medical Entomology*, 60(1), 148–158. Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/jme/tjac178>

Gowrishankar, S., Latha, B. R., Sreekumar, C., & Leela, V. (2021, 1 19). Solar tick trap with a pheromone lure – A stand-in approach for off-host control of *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* ticks. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 12(3), 101656. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101656>

Heidaria, M., Ebrahimi, A., Kargari, A., Kiani, A., Yasmi, I., Motahar, M., Taki, E., & Khoshnood, S. (2022). Mechanism of action, resistance, synergism and clinical implications of azithromycin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36(6). DOI: 10.1002/jcla.24427

Ibrahim, S., Azeem, A., Al-Quraishi, S., Hassan, K., Hassan, A., Mahmoud, M., Arafa, W., Aboelhadid, S., & Gadelhaq, S. (2023). Efficacy of D-Limonene Nanoemulsion Against *Rhipicephalus annulatus* and *Rhipicephalus sanguineus* Ticks. *Acta parasitológica*, 69, 267-274. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11686-023-00734-6>

IGARASHI, H., NAGAI, N., YAMADA, Y., ITO, T., NEO, S., GOTO-KOSHINO, Y., KANAI, E., AIHARA, N., TAKAGI, S., KAMIIE, J., & HISASUE, M. (2024). A canine case of Ehrlichia canis infection without a history of being in an endemic area in Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. <https://doi.org/10.1292/jvms.23-0486>

Keyler, D.E. (2023). Timber rattlesnake (*Crotalus horridus*): biology, conservation, and envenomation in the Upper Mississippi River Valley (1982–2020). *Toxicon*: X, 19, 100167. ELSEVIER. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S259017102300019X>

Kumar, A., Sarkar, T., Maurya, P., Thakur, V., Jithin, M., John, J. K., & Ramakant. (2023, 2 6). Therapeutic effects of doxycycline and minocycline in monocytic ehrlichiosis in canine. *The Pharma Innovation*, 12(4), 831-835. *The Pharma Journal*. Retrieved 6, 2024, from [https://www.researchgate.net/profile/Jithin-M-V/publication/370224450\\_Therapeutic\\_effects\\_of\\_doxycycline\\_and\\_minocycline\\_in\\_monocytic\\_ehrlichiosis\\_in\\_canine/links/6446bb30d749e4340e34ce06/Therapeutic-effects-of-doxycycline-and-minocycline-in-monocytic-ehrl](https://www.researchgate.net/profile/Jithin-M-V/publication/370224450_Therapeutic_effects_of_doxycycline_and_minocycline_in_monocytic_ehrlichiosis_in_canine/links/6446bb30d749e4340e34ce06/Therapeutic-effects-of-doxycycline-and-minocycline-in-monocytic-ehrl)

Kumar, K., Kumar, D., Sharma, P., Sahu, M., & Kamboj, S. (2024). Assessment of drug efficacy in the treatment of canine Ehrlichiosis: A comprehensive evaluation and monitoring approach. *International Journal of Veterinary Sciences and Animal Husbandry*, 9(1), 645-647. <https://www.veterinarypaper.com/pdf/2024/vol9issue1/Part1/9-1-115-839.pdf>

Lopes Ferreira, L., Franceschini Sarria, A. L., Gomes de Oliveira Filho, J., de Silva, F. d. O., Powers, S. J., Caulfield, J. C., Pickett, J. A., Birkett, M. A., & Ferreira Borges, L. M. (2019, 2 16). Identification of a non-host semiochemical from tick-resistant donkeys (*Equus asinus*) against *Amblyomma sculptum* ticks. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10(3), 621-627. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.02.006>

Lopes Pinheiro Novato, T., Marchesini, P., Muniz, N., de Azevedo Prata, M. C., Furlong, J., Pinto Vilela, F. M., Daemon, E., Maturano, R., & Monteiro, C. (2019, 12). Evaluation of synergism and development of a formulation with thymol, carvacrol and eugenol for *Rhipicephalus microplus* control. *Experimental Parasitology*, 207, 107774. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107774>

López, A., & Soler, D. (2020). Ehrlichiosis canina y su contextualización en Colombia. In *Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica* (pp. 63-77). Artes y Letras s.a.s. <https://revistas.udea.edu.co/index.php/biogenesis/article/view/342134/20802559>

López López, N., Rojas, J. C., Cruz López, L., Ulloa García, A., & Malo, E. A. (2023, 3 9). Dog hair volatiles attract *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (Acari: Ixodidae) females. *Journal of Medical Entomology*, 60(3), 432-442. Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/jme/tjad019>

Mahachi, K., Kontowicz, E., Anderson, B., Toepf, A., Leal, A., Larson, M., Wilson, G., Pulley, T., Bennett, C., Ozanne, M., Anderson, M., Fowler, H., Parrish, M., Saucier, J., Tyrrell, P., Palmer, Z., Buch, J.,

Chandrashekar, R., Scorza, B., ... Petersen, C. (2020). Predominant risk factors for tick-borne co-infections in hunting dogs from the USA. *Parasites & Vectors*, 13(247). <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04118-x>

Marques do Rosário, C. J. R., Quintino da Rocha, C., Moura de Aguiar, D., Aquino Lima, C. A., Fernandes Coutinho, D., & Almeida Melo, F. (2021, 11 2). Anti-Ehrlichia properties of the dichloromethane fraction of *Ageratum conyzoides* associated with doxycycline: In vitro study. *Microbiology*, 51(10). *Ciência Rural*, Santa Maria. <http://doi.org/10.1590/0103-8478cr20200999>

Mengfan, Q., Lixia, W., Ying, L., Yan, R., Kuojun, C., Jinsheng, Z., Zaichao, Z., Weiwei, Y., Yelong, P., Xuepeng, C., Chongyang, L., Jun, Q., & Qingling, M. (2020). Molecular detection and genetic variability of *Ehrlichia canis* in pet dogs in Xinjiang, China. *Veterinary World*, 13(5), 916-922. Doi: 10.14202/vetworld.2020.916-922

Mileva, R., & Milanova, A. (2022). DOXYCYCLINE PHARMACOKINETICS IN MAMMALIAN SPECIES OF VETERINARY INTEREST – AN OVERVIEW. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 25(1), 1-20. DOI: 10.15547/bjvm.2321

Monteiro, C., Lopes, L., Ferreira, L., Gomes, J., de Oliveira, F., Regozino, E., Ferreira, K., de Camargo, F. R., de Oliveira, R., Brolo, D., Neves, R., & Ferreira, L. (2021). Thymol and eugenol microemulsion for *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* control: Formulation development, field efficacy, and safety on dogs. *Veterinary Parasitology*, 296(1). <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109501>

Moreira Oliveira, L., Chaves, D. S. d. A., Raquel deJesus, I. L., Rocha Miranda, F., Paes Ferreira, T., Nunes e Silva, C., Alves, N. d. S., Campos Alves, M. C., Rauta Avelar, B., Barbour Scott, F., Ribeiro Campos, D., & Peluso Cid, Y. (2022, 9). *Ocimum gratissimum* essential oil and eugenol against *Ctenocephalides felis felis* and *Rhipicephalus sanguineus*: In vitro activity and residual efficacy of a eugenol-based spray formulation. *Veterinary Parasitology*, 309, 109771. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109771>

Mursiti, S., Ayu Lestari, N., Febriana, Z., Rosanti, Y. M., & Ningsih, T. W. (2019, 8 22). The Activity of D-Limonene from Sweet Orange Peel (*Citrus Sinensis* L.) Extract as a Natural Insecticide Controller of Bedbugs (*Cimex cimicidae*). *Oriental Journal of Chemistry*, 35(4), 1420. *Oriental Journal of Chemistry*. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/350424>

Mylonakis, M. E., Harrus, S., & Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). In *Veterinary Journal* (Vol. 246, pp. 45–53). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.015>

Nadeng Dominic, D., Siah, J., Chan, B., & Morin Nissom, P. (2019, 3 5). Evaluating the Efficacy of Oil-Based Entomopathogenic Fungi conidial Formulations on Dog Ticks. *Transactions on science and technology*, 6(1), 42-47. <https://tost.unise.org/pdfs/vol6/no1/6x1x42-47.pdf>

Nambooppha, B., Rittipornlertrak, A., Muenthaisong, A., Koonyosying, P., Chomjit, P., Sangkakam, K., Tangtrongsup, S., Tiwananthagorn, S., & Sthitmatee, N. (2022, 7 27). Recombinant *Ehrlichia canis* GP19 Protein as a Promising Vaccine Prototype Providing a Protective Immune Response in a Mouse Model. *Animals*, 9(8), 386. MDPI. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080386>

Nambooppha, B., Rittipornlertrak, A., Muenthaisong, A., Koonyosying, P., Tangtrongsup, S., Tiwananthagorn, S., Chung, Y. T., & Sthitmatee, N. (2021, 8 5). Effect of GP19 Peptide Hyperimmune Antiserum on Activated Macrophage during *Ehrlichia canis* Infection in Canine Macrophage-like Cells. *Animals*, 11(8), 2310. MDPI. <https://doi.org/10.3390/ani11082310>

Ni, J., Ren, Q., Luo, J., Chen, Z., Xu, X., Tan, Y., Liu, W., Qu, Z., Wu, Z., Wang, J., Li, Y., Guan, G., Luo, J., Yin, H., & Liu, G. (2020). Ultrasound-assisted extraction extracts from *Stemona japonica* (Blume) Miq. and

*Cnidium monnieri* (L.) Cuss. could be used as potential *Rhipicephalus sanguineus* control agents. *Experimental Parasitology*, 217. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2020.107955>

- Nwanade, C. F., Wang, M., Wang, T., Yu, Z., & Liu, J. (2020, 4 14). Botanical acaricides and repellents in tick control: current status and future directions. *Experimental and Applied Acarology*, 81, 1-35. Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s10493-020-00489-z>
- Pedreañez, A., Mosquera-Sulbaran, J., & Muñoz, N. (2021). Increased plasma levels of nitric oxide and malondialdehyde in dogs infected by *Ehrlichia canis*: Effect of doxycycline treatment. *Revue Veterinaire Clinique*, 56(4), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.anicom.2021.09.002>
- Pereira, S., Honorio-França, A., Honorio-França, D., Sales, L., Fagundes, D., Bianchini, M. C., de Melo, A., Do Bom Parto Ferreira, A., Luzia, E., & Franco, V. (2023). Effects of Doxycycline Treatment on Hematological Parameters, Viscosity, and Cytokines in Canine Monocytic Ehrlichiosis. *Biology*, 12(8), 1137. MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology12081137>
- Poolsawat, N., Nooroong, P., Junsiri, W., Watthanadirek-Wijidwong, A., Srionrod, N., Sangchuai, S., Minsakorn, S., Tazawa, K., & Anuracpreeda, P. (2023). *Ehrlichia canis*: Molecular characterization and genetic diversity based on the p28 and trp36 genes. *Research in Veterinary Science*, 155, 88–102. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2022.11.013>
- Rahamim, M., Harrus, S., Nachum-Biala, Y., Baneth, G., & Aroch, I. (2021). *Ehrlichia canis morulae* in peripheral blood lymphocytes of two naturally-infected puppies in Israel. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 24(1), 100554. Science Direct. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2021.100554>
- Ramakant, D., Kumar, R., Verma, H., & Diwakar, R. (2020). Canine ehrlichiosis: A review. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, 8(2), 1849-1852. <https://www.entomoljournal.com/archives/2020/vol8issue2/PartAF/8-2-278-549.pdf>
- Rieder, J. C., Steffensen, N., Imker, R., Lassnig, S., & de Buhr, N. (2024). The effect of doxycycline on canine neutrophil functions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 267. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2023.110701>
- Risheen, G. D., Walwadker, K. K., Mishra, K., & Shrivastava, S. (2022, 2 26). Therapeutic efficacy of homeopathy (*Crotalus horridus*) and allopathy (Doxycycline) drugs in Canine ehrlichiosis. *The Pharma Innovation*, 11(3), 253-256. *The Pharma Journal*. [https://www.researchgate.net/profile/Gdaniel-Risheen/publication/381279959\\_Therapeutic\\_efficacy\\_of\\_homeopathy\\_Crotalus\\_horridus\\_and\\_allopathy\\_Doxycycline\\_drugs\\_in\\_Canine\\_ehrlichiosis/links/6664993c85a4ee7261b0a52c/Therapeutic-efficacy-of-homeopathy-Crotalu](https://www.researchgate.net/profile/Gdaniel-Risheen/publication/381279959_Therapeutic_efficacy_of_homeopathy_Crotalus_horridus_and_allopathy_Doxycycline_drugs_in_Canine_ehrlichiosis/links/6664993c85a4ee7261b0a52c/Therapeutic-efficacy-of-homeopathy-Crotalu)
- Rocha Miranda, F., Rauta Avelar, B., Raquel de Jesus, I. L., Gava Guimarães, B., Vilela Bonfim, I., Campos Alves, M. C., Paes Ferreira, T., Correa Azevedo, T. R., Peluso Cid, Y., & Barbour Scott, F. (2023, 12 14). Do combinations of fipronil, eugenol and carvacrol have synergistic effects against *Rhipicephalus sanguineus*? *Parasitology Research*, 123(48). Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-08037-5>
- Sahoo, K. K., Gupta, D., Roy, K., Tiwari, A., Raikwar, A., Pradhan, S., Namdeo, S., Choydhary, G. P., Sawhney, A., Bhatt, S., & Singh, M. (2022, 1 6). Canine ehrlichiosis: A review. *The Pharma Innovation*, 11(2), 474-480. *The Pharma Journal*. [https://www.researchgate.net/profile/Sonali-Namdeo/publication/359451588\\_Canine\\_ehrlichiosis\\_A\\_review/links/623d551fae68894e2a30a2d1/Canine\\_ehrlichiosis-A-review.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Sonali-Namdeo/publication/359451588_Canine_ehrlichiosis_A_review/links/623d551fae68894e2a30a2d1/Canine_ehrlichiosis-A-review.pdf)
- Samish, M., Rot, A., Gindin, G., Ment, D., Behar, A., & Glazer, I. (2020, 10). Biocontrol of the cat flea, *Ctenocephalides felis*, by entomopathogenic nematodes and fungi. *Biological Control*, 149, 104301. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2020.104301>

- Sato, M., Veir, J. K., Shropshire, S. B., & Lappin, M. R. (2020). Ehrlichia canis in dogs experimentally infected, treated, and then immune suppressed during the acute or subclinical phases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1214–1221. <https://doi.org/10.1111/jvim.15750>
- Selvati Rezende, D. A. d. C., Cardoso, M. d. G., Moreira Konig, I. F., Lunquinho, A. d. S., Fernandes Ferreira, V. R., Magalhães Brandão, R., Palmeira Gonçalves, R. R., Silva Caetano, A. R., Lee Nelson, D., & Neodini Remedio, R. (2021, 10 6). Repellent Effect on Rhipicephalus sanguineus and Inhibition of Acetylcholinesterase by Volatile Oils. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 470-476. Springer Link. <https://doi.org/10.1007/s43450-021-00198-7>
- Showler, A. T., Harlien, J. L., & Perez de León, A. A. (2019, 7). Effects of Laboratory Grade Limonene and a Commercial Limonene-Based Insecticide on Haematobia irritans irritans (Muscidae: Diptera): Deterrence, Mortality, and Reproduction. *Journal of Medical Entomology*, 56(4), 1064–1070. Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/jme/tjz020>
- Silva Costa, J. R., Lopes Vale, T., Ferreira Silva, G., Sales Cavalho, N. S., Silva Lima, A., Costa Junior, L. M., & Ribeiro Luz, H. (2024, 3 12). Repellent Activity Of Carvacrol And Timol Encapsulated With Yeast Cell Wall Against Amblyomma Sculptum And Rhipicephalus Sanguineus (Sensu Lato) Nymphs. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1436716/v1>
- Silva Matos, R., Rosa de Oliveira, P., Coelho, L., Ferreira de Paula, L. G., Zeringota, V., Carvalho Silva, B., Monteiro, C., Daemon, E., & Camargo Mathias, M. I. (2020, 1). Thymol: Effects on reproductive biology and Gene's organ morphology in Rhipicephalus sanguineus sensu lato engorged females (Acari: Ixodidae). *Ticks and Tick-borne Diseases*, 11(1), 101308. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101308>
- Singh, S., Karwasra, R., Kalra, P., Nayak, D., Khurana, A. K., & Manchanda, R. K. (2019). Attenuation of Complete Freund's Adjuvant-induced arthritis by different dilutions of Eupatorium perfoliatum and Crotalus horridus and their safety evaluation. *Indian Journal of Research in Homeopathy*, 13(2). 10.4103/ijrh.ijrh\_23\_19
- Sullivan, C. F., Parker, B.L., Kim, J.S., & Skinner, M. (2021, 5 16). Effectiveness of granular formulations of Metarhizium anisopliae and Metarhizium brunneum (Hypocreales: Clavicipitaceae) on off-host larvae of Dermacentor albipictus (Acari: Ixodidae). *Sample our Environment & Agriculture Journals*, 31, 1113-1127. Taylor & Francis Online. <https://doi.org/10.1080/09583157.2021.1926428>
- Sullivan, C. F., Parker, B. L., & Skinner, M. (2022, 3 5). A Review of Commercial Metarhizium- and Beauveria-Based Biopesticides for the Biological Control of Ticks in the USA. *Insects*, 13(3), 260. MDPI. <https://doi.org/10.3390/insects13030260>
- Tan QUOC, L. P. (2020). Physicochemical Properties and Antibacterial Activity of Essential Oil of Ageratum conyzoides L. Leaves. *Agriculturae Conspectus Scientificus*, 85(2), 139-144. <https://hrcak.srce.hr/237841>
- Theochari, I., Giatropoulos, A., Papadimitriou, V., Karras, V., Balatsos, G., Papachristos, D., & Michaelakis, A. (2020, 10 28). Physicochemical Characteristics of Four Limonene-Based Nanoemulsions and Their Larvicidal Properties against Two Mosquito Species, Aedes albopictus and Culex pipiens molestus. *Insects*, 11(11), 740. MDPI. <https://doi.org/10.3390/insects11110740>
- Tian, T., Lord, C. C., Taylor, C. E., & Kaufman, P. E. (2023, 3 26). Using environmental factors to predict Rhipicephalus sanguineus s.l. (Acari: Ixodidae) mortality. *Pest Management Science*, 79(9), 3043-3049. SCI. <https://doi.org/10.1002/ps.7479>
- Tian, Y., Lord, C., Taylor, C., & Kaufman, P. (2023). Using environmental factors to predict Rhipicephalus sanguineus s.l. (Acari: Ixodidae) mortality. *Pest Management Science*, 79(9), 3043-3049. <https://doi.org/10.1002/ps.7479>

- Umair, M., Hussain, S., Song, B., Nayyar, H., Zeb, J., & Sparagano, O. (2022). Ehrlichiosis in Dogs: A Comprehensive Review about the Pathogen and Its Vectors with Emphasis on South and East Asian Countries. *Veterinary sciences*, 10(1), 21. <https://doi.org/10.3390/vetsci10010021>
- Usha, K., Sai, M., Sireesha, B., Kasi, M., & Gopal, D. (n.d.). Therapeutic management of Ehrlichiosis in dogs. *The Pharma Innovation*, 12(9), 2289-2291. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2023/vol12issue9S/PartAD/S-12-9-292-120.pdf>
- Vale, L., Ferreira de Paula, L. G., Secchis Vieira, M., Alecrim Alves, S. d. G., de Moraes Junior, N. R., Filgueiras Gomes, M. D., Pires Teixeira, W. F., Vetrano Rizzo, P., Cunha Freitas, F. M., Lopes Ferreira, L., Zanetti Lopes, W. D., & Monteiro, C. (2021, 11). Binary combinations of thymol, carvacrol and eugenol for *Amblyomma sculptum* control: Evaluation of in vitro synergism and effectiveness under semi-field conditions. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 12(6), 101816. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2021.101816>
- Van Hai, V., Tuan, T. A., & Viet, L. (2022). EFFECT OF DOXYCYCLINE, AZITHROMYCIN AND IMIDOCARB ON HEMATOLOGICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS AND HEALTH STATUS OF *Ehrlichia canis* INFECTED DOGS. *Agriculture and rural development*, 131(3). <https://doi.org/10.26459/hueunijard.v131i3C.6765>
- Virginia Ebani, V., & Mancianti, F. (2021, 5 28). Entomopathogenic Fungi and Bacteria in a Veterinary Perspective. *Biology*, 10(6), 479. MDPI. <https://doi.org/10.3390/biology10060479>
- Vudriko, P., Umemiya Shirafuji, R., Tayebwa, D. S., Byaruhanga, J., Byamukama, B., Tumwebaze, M., Xuan, X., & Suzuki, H. (2022, 11 30). Molecular Characterization of Octopamine/Tyramine Receptor Gene of Amitraz-Resistant *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *decoloratus* Ticks from Uganda. *Microorganisms*, 10(12), 2384. MDPI. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122384>
- Weeks, E.N.I., Allan, S.S., Gezan, S.A., & Kaufman, P.E. (2019, 12 26). Auto-dissemination of commercially available fungal pathogens in a laboratory assay for management of the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. *Medical and Veterinary Entomology*, 34(2), 184-191. Royal Entomological Society. <https://doi.org/10.1111/mve.12426>
- Yadav, N., Ahmad Ganie, S., Singh, B., & Chhillar, A. K. (2019, 4 11). Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of *Ageratum conyzoides* L. *Phytotherapy Research*, 33, 2163–2178. Wiley Library. <https://doi.org/10.1002/ptr.6405>
- Z.A., N. I., S.A., S., S.H., L., H, R. H., & L.P., T. (2021, 3 25). Ovicidal efficacy of *metarhizium anisopliae* (*Hypocreales: Clavicipitaceae*) towards *rhipicephalus sanguineus* (*acar: Ixodidae*) eggs. *Tropical Biomedicine*, 38(1), 102-105. My Scholar, Digital Library Repository, Universiti Malaysia Kelantan. <https://doi.org/10.47665/tb.38.1.017>
- Zeringóta, V., Pereira Junior, R. A., Sarria, A. L.F., Henrique, A. C.C., Birkett, M. A., & Borges, L. M.F. (2021, 1). Identification of a non-host semiochemical from miniature pinscher, *Canis lupus familiaris*, that repels *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* (*Acari: Ixodidae*). *Ticks and Tick-borne Diseases*, 12(1), 101582. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101582>
- Zetina, M. F., Gallegos, J., & Rosado, K. (2019). Effectivity of diagnostic methods for the detection of human and canine monocytic ehrlichiosis. *Revista chilena de infectología*, 36(5). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000500650>
- Zhang, J., Wang, J., Kelly, P., Zhang, Y., Li, M., Li, J., Zhang, R., Wang, Y., Huang, K., You, K., Qiu, H., Zheng, X., Wang, X., Li, J., Dong, J., Yang, Y., & Wang, C. (2023). Experimental infection and co-infection with Chinese strains of *Ehrlichia canis* and *Babesia vogeli* in intact and splenectomized dogs: Insights on clinical, hematologic and treatment responses. *Veterinary Parasitology*, 323. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.110032>

