

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de
pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos
diagnosticados con *Ehrlichia canis***

TESIS

**Para optar el título profesional de Médico Veterinario y
Zootecnista**

Bach. Efraín Gonza Juárez

Tumbes, 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de
pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos
diagnosticados con *Ehrlichia canis***

Tesis aprobada en forma y estilo por:

Dr. Benites Juárez, Enrique Edison (Presidente)

Mg. Jibaja Cruz, Omar Enrique (Secretario)

Mg. Quintana Campos, Humberto (Vocal)

Tumbes, 2022

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de
pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos
diagnosticados con *Ehrlichia canis***

Los suscritos declaramos que la tesis es original en su contenido y
forma:

Bach. Gonza Juárez, Efraín (Autor)

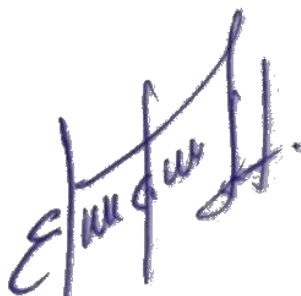
Dr. Nuntón Chavesta, José Alberto (Asesor)

Mblgo. Alfaro Aguilera, Rubén (Co-Asesor)

Tumbes, 2022

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Efraín Gonza Juárez declaro que los resultados reportados en esta tesis son producto de mi trabajo con el apoyo permitido de terceros en cuanto a su concepción y análisis. Asimismo, declaro que hasta donde tengo conocimiento no contiene material previamente publicado o escrito por otra persona excepto cuando se reconoce como tal a través de citas y con propósitos exclusivos de ilustración o comparación. En ese sentido, afirmo que cualquier información presentada sin citar a un tercero es de mi propia autoría. Finalmente expreso que la redacción de la misma son resultados propios del investigador conjuntamente con la dirección y apoyo de asesores y jurado calificador en cuanto a la concepción y estilo de la presentación o la expresión escrita.



Bach. Efraín Gonza Juárez

DNI N° 46546178



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
EX FUNDO FISCAL LA CRUZ-CAMPUS UNIVERSITARIO
SECRETARIA ACADÉMICA**



"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Tumbes, a los 10 días 06 día (s) del mes de ENERO del dos mil veintiuno, siendo las 10:00 horas, en las aulas del Pabellón de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se reunieron el Jurado Calificador de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad Nacional de Tumbes, ratificado por **Resolución N° 020-2022/UNTUMBES-VRACAD-FCA-D**, el Dr. ENRIQUE EDISON BENITES JUAREZ (Presidente), Mg. OMAR ENRIQUE JIBAJA CRUZ (Secretario) y Mg. HUMBERTO QUINTANA CAMPOS (Vocal), reconociendo en la misma resolución además, al Dr. Mv. JOSE ALBERTO NUNTON CHAVESTA como asesor y como co-asesor al Mblgo. RUBEN HERNAN ALFARO AGUILERA, se procedió a evaluar, calificar y deliberar la sustentación de la tesis, titulada: **"Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con Ehrlichia canis"**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinario y Zootecnista, presentado por el (la): **Br. GONZA JUAREZ EFRAIN**. Concluida la sustentación y absueltas las preguntas, por parte del (la) sustentante y después de la deliberación, el jurado según el artículo N° 65 del Reglamento de Tesis para Pregrado y Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes, declara al (a la): **Br. GONZA JUAREZ EFRAIN** con calificativo buena.

Se hace conocer al (a la) sustentante, que deberá levantar las observaciones finales hechas al informe final de tesis, que el jurado le indica.

En consecuencia, queda APTO para continuar con los trámites correspondientes a la obtención del título profesional de Médico Veterinario y Zootecnista, de conformidad con lo estipulado en la Ley Universitaria N° 30220, el Estatuto, Reglamento General, Reglamento General de Grados y Títulos y Reglamento de Tesis para Pregrado y Posgrado de la Universidad Nacional de Tumbes.

Siendo las diez horas y 45 minutos del mismo día, se dio por concluida la ceremonia académica, en forma virtual, procediendo a firmar el acta en presencia del público asistente.

Tumbes, 6 de enero del 2023



Dr. ENRIQUE EDISON BENITES JUAREZ
DNI N° 03628008
Presidente



Mg. OMAR ENRIQUE JIBAJA CRUZ
DNI N° 42607171
Secretario



Mg. HUMBERTO QUINTANA CAMPOS
DNI N° 16717473
Vocal

INFORME DE ORIGINALIDAD

Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con Ehrlichia canis

por Efraín Gonza Juárez

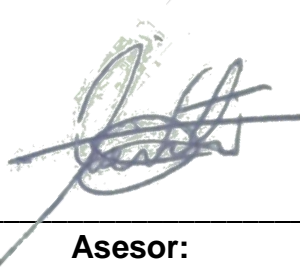
Fecha de entrega: 10-ene-2023 05:53p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1990950332

Nombre del archivo: Informe_Final_tesis_Ehrlichia.docx (7.05M)

Total de palabras: 19861

Total de caracteres: 105385



Asesor:

Dr. MV. Nuntón Chavesta, José Alberto

DNI: 16714814

Efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado, como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con Ehrlichia canis

INFORME DE ORIGINALIDAD

16% INDICE DE SIMILITUD	16% FUENTES DE INTERNET	4% PUBLICACIONES	5% TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	repository.ucc.edu.co Fuente de Internet	1%
3	dspace.um.edu.mx Fuente de Internet	1%
4	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	1%
5	produccioncientificaluz.org Fuente de Internet	1%
6	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
7	www.affinity-petcare.com Fuente de Internet	1%
8	repository.lasallista.edu.co Fuente de Internet	1%



Asesor:
Dr. MV. Nunton Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

9	repositorio.untumbes.edu.pe Fuente de Internet	1 %
10	Submitted to Universidad Cooperativa de Colombia Trabajo del estudiante	1 %
11	www.scielo.org.ar Fuente de Internet	1 %
12	creativecommons.org Fuente de Internet	<1 %
13	Submitted to Universidad Nacional de Tumbes Trabajo del estudiante	<1 %
14	parasitesandvectors.biomedcentral.com Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	qdoc.tips Fuente de Internet	<1 %
17	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
18	repositorio.utmachala.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
19	www.scielo.sa.cr Fuente de Internet	<1 %



Dr. MV. Nuntón Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

20	www.scielo.br Fuente de Internet	<1 %
21	Submitted to Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo Trabajo del estudiante	<1 %
22	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
23	helvia.uco.es Fuente de Internet	<1 %
24	Submitted to Universidad Técnica de Machala Trabajo del estudiante	<1 %
25	repositorio.unprg.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
26	dspace.ucuenca.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
27	academic.oup.com Fuente de Internet	<1 %
28	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
29	1library.co Fuente de Internet	<1 %
30	Submitted to UC, Berkeley Trabajo del estudiante	<1 %
31	dehesa.unex.es:8080	



Dr. MV. Nuntón Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

32	www.fmvz.uat.edu.mx Fuente de Internet	<1 %
33	bibliotecavirtual.unl.edu.ar Fuente de Internet	<1 %
34	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
35	Submitted to Universidad Andina del Cusco Trabajo del estudiante	<1 %
36	issuu.com Fuente de Internet	<1 %
37	www.redalyc.org Fuente de Internet	<1 %
38	repositorio.unprg.edu.pe:8080 Fuente de Internet	<1 %
39	barbornagainrawfeeders.wordpress.com Fuente de Internet	<1 %
40	repositorio.una.edu.ni Fuente de Internet	<1 %
41	Juan Francisco Gutiérrez Bautista, Francisco de Asís Ramirez, Anastasia Sampedro Padilla. "Ehrlichia, Anaplasma and Related Bacteria", Elsevier BV, 2021 Publicación	<1 %



Dr. MV. Nuntón Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

42	ir.unimas.my Fuente de Internet	<1 %
43	www.buenastareas.com Fuente de Internet	<1 %
44	repositorio.upct.es Fuente de Internet	<1 %
45	tailieu.vn Fuente de Internet	<1 %
46	Dunia Yisela Trujillo Piso, Juan Sebastián Quijano Ramírez, Mónica Yamile Padilla Barreto, María Del Pilar Sánchez Bonilla. "Hallazgos oculares como factores predictivos y diagnósticos de erlichiosis canina", Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 2019 Publicación	<1 %
47	eur-lex.europa.eu Fuente de Internet	<1 %
48	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	<1 %
49	zagan.unizar.es Fuente de Internet	<1 %
50	dspace.ucacue.edu.ec Fuente de Internet	<1 %
51	dspace.unl.edu.ec Fuente de Internet	<1 %



Dr. MV. Nuntón Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

52	inba.info Fuente de Internet	<1 %
53	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
54	Kim, M.S.. "Effects of hand massage on anxiety in cataract surgery using local anesthesia", Journal of Cataract & Refractive Surgery, 200106 Publicación	<1 %
55	docplayer.com.br Fuente de Internet	<1 %
56	www.grafiati.com Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 15 words

Excluir bibliografía

Activo



Dr. MV. Nunton Chavesta, José Alberto
DNI: 16714814

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres: Benjamín e Isabel porque son la fuente de inspiración
en mi desarrollo humano y profesional.

AGRADECIMIENTO

A Dios por el favor de aún mantenerme con vida y poder alcanzar mis metas con éxito.

A mi esposa Yolanda por su comprensión y apoyo en todos estos años de formación.

A mis profesores de la facultad por compartir sus conocimientos y experiencias en mi entrenamiento académico profesional.

A mi asesor el Dr. José Nuntón Chavesta por su ayuda brindada y a mi Co-Asesor Mblgo. Rubén Alfaro Aguilera por su gran apoyo incondicional.

Finalmente, agradecer al Ing. Jorge Cepeda Torres Gerente General de Representación Acuícolas & Agrícolas REPRAG por el apoyo financiero en nuestro trabajo de investigación.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	1
II.ESTADO DEL ARTE O REVISIÓN DE LITERATURA.....	2
Antecedentes.....	2
Bases teórico – científicas	10
Generalidades	10
Hidrolizados de proteína de pescado (FPH)	11
Propiedades antimicrobianas de los hidrolizados proteicos	12
Ehrlichiosis canina.....	13
Signos clínicos.....	14
Diagnóstico.....	15
Tratamiento	16
III.MATERIALES Y MÉTODOS	17
Localización y tiempo experimental	17
Tipo de investigación	17
Materiales y equipos	17
Población, muestra y muestreo.....	18
Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
Plan de procesamiento y análisis de datos	23
IV.RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
V.CONCLUSIONES	43
VI.RECOMENDACIONES	44
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
VIII.ANEXOS	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Resultados de la prueba PCR para <i>E. canis</i> en caninos con signos clínicos asociados a Ehrlichiosis en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022	24
Tabla 2: Características asociados de los canes sometidos a la prueba PCR de <i>E. canis</i> en Zarumilla - Tumbes 2022.....	26
Tabla 3: Valores hematológicos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo	29
Tabla 4: Valores bioquímicos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes.....	35
Tabla 5: Resultados de la prueba PCR para <i>E. canis</i> (Día 7) en caninos de ambos grupos en estudio	¡Error! Marcador no definido.
Tabla 6: Resultados de la prueba molecular después de haber finalizado el tratamiento de Ehrlichiosis en los caninos de ambos grupos de estudio	41

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Resultados de la prueba PCR para <i>E. canis</i> en caninos con signos clínicos de Ehrlichiosis en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.....	24
FIGURA 2: Resultados de análisis por PCR para detección de <i>E. canis</i>	26
FIGURA 3: Factores asociados de los canes sometidos a la prueba PCR de <i>E. canis</i> en Zarumilla - Tumbes 2022	27
FIGURA 4: Hematocrito de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo.....	30
FIGURA 5: Hemoglobina de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo.....	30
FIGURA 6: Glóbulos rojos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo.....	31
FIGURA 7: Plaquetas de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo.....	31
FIGURA 8: Leucocitos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y al finalizar el mismo.....	32
FIGURA 9: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y después del mismo.....	36
FIGURA 10: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y después del mismo.....	36
FIGURA 11: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de <i>E. canis</i> , durante y después del mismo.....	37
FIGURA 12: Resultados de la prueba PCR para <i>E. canis</i> (Día 7) en caninos de ambos grupos en estudio	40
FIGURA 13: Resultados de la prueba PCR para <i>E. canis</i> (Día 30) en caninos de ambos grupos en estudio	41

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Alteraciones clínicas asociadas a <i>E. canis</i>	56
Anexo 2: Alteraciones clínico-patológicas asociadas a <i>E. canis</i>	56
Anexo 3: Historia clínica	57
Anexo 4: Extracción de muestra	59
Anexo 5: Transferencia de sangre al tubo de muestra.....	59
Anexo 6: Composición química y pesos moleculares de los hidrolizados de pescado.....	60
Anexo 7: Hallazgos y características de los pacientes sometidos al examen PCR de <i>E. canis</i> (Positivos y negativos).....	64
Anexo 8: Valores hematológicos de los perros tratados con HPP (grupo experimental).....	66
Anexo 9: Valores hematológicos de los perros del grupo control	68
Anexo 10: Análisis de la varianza (ANOVA) de los valores hematológicos de los caninos tratados con hidrolizados proteicos de pescado (grupo experimental) y del grupo control.....	70
Anexo 11: Pruebas T para la variable hematocrito antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio.....	72
Anexo 12: Prueba T para la variable hematocrito después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio.....	73
Anexo 13: Prueba T para la variable hemoglobina antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio.....	73
Anexo 14: Prueba T para la variable hemoglobina después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio.....	74
Anexo 15: Prueba T para la variable eritrocitos antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio	74
Anexo 16: Prueba T para la variable eritrocitos después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio.....	75
Anexo 17: Prueba T para la variable plaquetas antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio	75
Anexo 18: Prueba T para la variable plaquetas después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio.....	76
Anexo 19: Prueba T para la variable leucocitos antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio	76
Anexo 20: Prueba T para la variable leucocitos después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio.....	77
Anexo 21: Valores bioquímicos del grupo experimental (ANOVA y Tukey)	78
Anexo 22: Valores bioquímicos del grupo control (ANOVA y Tukey)	78
Anexo 23: Valores bioquímicos de los perros tratados con HPP (Grupo experimental).....	79
Anexo 24: Valores bioquímicos de los perros del grupo control	81

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado (HPP) sobre el perfil hematológico y bioquímico de perros diagnosticados con Ehrlichiosis canina. Para tal fin se analizaron 74 muestras de sangre de caninos que llegaron con signos clínicos asociados a la enfermedad al consultorio veterinario Animal Medical House TR de la provincia de Zarumilla - Tumbes, en el periodo comprendido de marzo a agosto 2022. El diagnóstico se confirmó mediante el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de *E. canis*; resultando 42 (57%) positivos a dicha prueba. Para medir la eficacia de los HPP se formaron dos grupos de 18 canes cada uno; al grupo experimental fue tratado con doxiciclina 10 mg/kg PO, SID por 28 días más los HPP y al otro grupo (control) se le administró doxiciclina a la misma dosis, frecuencia y duración más un hepatoprotector comercial. Se realizaron tres extracciones de sangre durante el periodo de tratamiento: Antes (Día 0), durante (Día 7) y al final del tratamiento (Día 30); en los tres momentos de evaluación se les hizo un hemograma completo, perfil bioquímico y prueba PCR para *E. canis*. Para el procesamiento de los resultados se utilizó el software estadístico SPSS v.25, para evaluar las diferencias de medias se realizó la prueba ANOVA - Tukey, T de Student y para evaluar los factores asociados a los pacientes positivos al PCR se trabajó con la prueba Chi². En conclusión, ambos grupos de estudio promovieron una respuesta positiva en los valores hematológicos y bioquímicos. Sin embargo, con los HPP se obtuvo mayor efecto en la variable hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, plaquetas, recuento total y diferencial de leucocitos, albúmina y lactato. No obstante, sólo el hematocrito y hemoglobina fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Asimismo, no se encontró asociación de ADN de *E. canis* con la edad, sexo, presencia de garrapatas, pero si hubo diferencia en el grupo racial, fiebre, linfadenomegalia y secreción óculo-nasal.

Palabras clave: PCR, *Ehrlichia canis*, hematológico, bioquímico, doxiciclina.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of oral administration of fish protein hydrolysates (HPP) on the hematological and biochemical profile of dogs diagnosed with canine Ehrlichiosis. For this purpose, 74 blood samples from canines that arrived with the clinical signs associated with the disease at the Animal Medical House TR veterinary office in the province of Zarumilla - Tumbes in the period from March to August 2022 were analyzed. The diagnosis was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) analysis for the detection of *E. canis*; resulting in 42 (57%) positive to said test. To measure the effectiveness of the HHP, two groups of 18 dogs each were formed; The experimental group was treated with doxycycline 10 mg/kg PO, SID for 28 days plus HHP and the other group (control) was administered doxycycline at the same dose, frequency, and duration plus a commercial hepatoprotectant. Three blood samples were taken during the treatment period: Before (Day 0), during (Day 7) and at the end of treatment (Day 30); A complete blood count, biochemical profile, and PCR test for *E. canis* were performed at the three evaluation moments. For the processing of the results, the statistical software SPSS v.25 was used, to evaluate the difference in means, the ANOVA - Tukey, Student T test was performed and to evaluate the factors associated with PCR-positive patients, the test was used Chi2. In conclusion, both study groups promoted a positive response in hematological and biochemical values. However, with PPH, a greater effect was obtained on the variable hematocrit, hemoglobin, erythrocytes, platelets, total and differential leukocyte count, albumin, and lactate. However, only hematocrit and hemoglobin were statistically significant ($p < 0.05$). Likewise, no association of *E. canis* DNA with age, sex, presence of ticks was found, but there was a difference in the racial group, fever, lymphadenomegaly and oculo-nasal discharge.

Keywords: PCR, *Ehrlichia canis*, hematological, biochemical, doxycycline.

I. INTRODUCCIÓN

Ehrlichiosis canina es una de las enfermedades transmitidas por garrapatas donde el diagnóstico y manejo terapéutico es un gran desafío para el clínico veterinario. Siendo así que para el diagnóstico de la enfermedad se necesita del uso de más de una técnica y además los tratamientos siempre necesitan de una terapia de apoyo o de soporte aunado al antibiótico de elección.

Ehrlichiosis es una enfermedad con alta prevalencia en nuestro departamento (1). Es causada por *Ehrlichia canis*, una bacteria gramnegativa, intracelular obligada; que se transmite a través del vector *Rhipicephalus sanguineus*. Puede producir fase aguda, subclínica y crónica de la enfermedad. Para el tratamiento se han empleado varios protocolos con distintas tetraciclinas, doxiciclina, cloranfenicol y dipropionato de imidocarb; sin embargo la doxiciclina a 10 mg/kg por vía oral cada 24 horas durante 28 días ha dado buenos resultados (2).

La continua aparición de patógenos resistentes a múltiples fármacos ha despertado el interés de buscar opciones terapéuticas alternativas; la terapia combinada antimicrobiana es una de esas opciones (3, 4, 5, 6). Bajo este contexto, vale la pena buscar nuevas alternativas terapéuticas, siendo los hidrolizados proteicos de pescado fuente de péptidos antimicrobianos y constituyen una de las opciones más prometedoras a los antibióticos, ya que pueden usarse para tratar infecciones bacterianas, especialmente las causadas por patógenos multirresistentes (7, 8, 9, 10).

Los subproductos de la industria pesquera representan más del 50% de la materia prima y se les debe dar un valor agregado, convirtiéndolos en hidrolizados proteicos y péptidos con propiedades funcionales interesantes para la industria alimentaria y farmacéutica; que no sólo aumentaría el valor económico de estas especies, sino que también reduciría la cantidad de desechos del procesamiento pesquero (10, 11, 12, 13).

Ante esta situación se propone el uso de la adición de hidrolizados proteicos de pescado como una alternativa viable para el tratamiento coadyuvante en caninos diagnosticados con Ehrlichiosis canina. Además, se pretende que esta investigación sirva como referencia para nuevos estudios, esperando que la

misma resalte la importancia de que hay que seguir investigando para dar un valor agregado a los subproductos de la industria pesquera que vienen siendo subutilizados.

II. ESTADO DEL ARTE O REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

En un estudio realizado en el año 2019 por Valdiviezo (14), titulado **“Efecto del sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina B12 como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con *Ehrlichia canis* en Lambayeque, 2019”**; tuvo como finalidad evaluar el efecto del sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina B12 en canes diagnosticados con Ehrlichiosis canina. En este trabajo se utilizaron 26 perros los cuales fueron divididos en 2 grupos: 13 canes para el grupo testigo y 13 para el grupo en experimento. Para el diagnóstico de la enfermedad se realizó mediante hemograma y un test de inmunoensayo cromatográfico (Test Anigen Rapid *E. canis* Ac). Los resultados mostraron que el uso de los antes mencionados coadyuvantes producen un efecto altamente significativo en el recuento eritrocitario ($p = 0,007$); en el hematocrito ($p = 0,009$) y en la hemoglobina ($p = 0,017$); no siendo así para el recuento de plaquetas ($p = 0,062$).

Así mismo, Olaya en el 2017 (15) realiza una investigación titulada **“Efecto hepatoprotector del ácido tióctico en *Canis familiaris* con Ehrlichiosis canina tratados con doxiciclina en el distrito de Trujillo”**. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto hepatoprotector del ácido tióctico mediante el seguimiento de las enzimas hepáticas alanin amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST). Para tal efecto se utilizaron dos grupos de 20 canes, en uno de ellos se administró el ácido tióctico a razón de 20 mg/kg/día/14 días; el monitoreo de las enzimas se realizó semanal durante 14 días y la enfermedad se diagnosticó mediante el test de ELISA. Los resultados indicaron (desde el día 7) una significativa

disminución de las enzimas hepáticas en el grupo que se administró el ácido tióctico demostrando el efecto hepatoprotector de este ácido.

En Brasil del año 2021, Silva *et al.* (16) realizan una investigación titulada “**Prednisolone associated with doxycycline on the hematological parameters and serum proteinogram of dogs with ehrlichiosis**”. El objetivo de dicho trabajo fue evaluar el efecto de la doxiciclina combinada con prednisolona en el perfil proteico, hematológico y sérico en perros diagnosticados con *Ehrlichia canis*. Las muestras fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos experimentales de cinco animales cada uno (n = 5); el primero fue tratado con doxiciclina a 5 mg/kg, por vía oral, dos veces al día, durante 28 días y el otro grupo se trató con doxiciclina a la misma dosis y duración, más prednisolona a 2 mg/kg, vía oral, dos veces al día, por 5 días. La colecta de sangre se realizó al empezar el estudio, en el día 10, en el día 21 y otro al final del tratamiento (día 28). Los resultados hematológicos y bioquímicos permitieron concluir que con ambos protocolos terapéuticos hubo mejora en aquellos parámetros; pero el uso de prednisolona en la dosis administrada durante los primeros cinco días de tratamiento no muestra efectos más beneficiosos que la administración sola de doxiciclina.

En cuanto al diagnóstico de *E. canis*, Merino-Charrez *et al.* en el año 2021 (17), en su trabajo “**Molecular detection of Ehrlichia canis and Anaplasma phagocytophilum and hematological changes of infected dogs**”; determinan la presencia de *Ehrlichia canis* y *Anaplasma phagocytophilum*, factores asociados y hallazgos hematológicos en muestras de sangre de perros que provenían de diferentes clínicas veterinarias y de un refugio de la zona centro de Tamaulipas – México. El total de muestras evaluadas mediante el examen de PCR fueron 384; de los cuales 103 (26,8%) de las muestras resultaron positivas a *E. canis*, mientras que para *A. phagocytophilum* no se detectó ningún caso. La prueba estadística que se utilizó fue Chi cuadrado con un nivel de significancia de 0,05. No se observó asociación significativa con relación al sexo, raza, ni lugar de procedencia ($p > 0,05$), a diferencia de la edad,

donde se encontró mayor prevalencia de *E. canis* para adultos (15 - 84 meses) ($p < 0,05$). Con respecto al hematocrito, conteo de plaquetas, proteínas plasmáticas totales, conteo y diferencial leucocitario, no existió diferencias significativas ($p > 0,05$).

Otro estudio de diagnóstico realizado por Do Thom *et al.* 2021 (18) con título: **“Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Stray Dogs and *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato Ticks from Bangkok, Thailand”** identificaron mediante PCR a patógenos transmitidos por la garrapata más común de los perros *Rhipicephalus sanguineus*. Se recolectaron 360 muestras de sangre de perros callejeros del distrito de Bangkok, Thailand, de las cuales se obtuvo que el patógenos más común que infectó a los perros fue *Ehrlichia canis* (38,3%), seguido de *Mycoplasma haemocanis* (34,2 %), *Hepatozoon canis* (19,7 %), *Babesia vogeli* (18,1 %) y *Anaplasma platys* (13,9%). La prueba estadística que se utilizó para medir factores asociados con la presencia de los patógenos fue Chi cuadrado con un nivel de significancia de 0,05. No se encontró diferencia estadística significativa con relación al sexo, edad para *E. canis*, sin embargo, los perros infestados con garrapatas ($p = 0,005$) tenían más probabilidades de estar infectado con al menos un patógeno en comparación con los perros sin garrapatas.

De la misma manera, Lara *et al.* 2020 (19) en su publicación titulada **“Serologic and Molecular Diagnosis of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* Infection in Dogs in an Endemic Region”** evaluaron la utilidad de la prueba PCR y una prueba serológica basada en anticuerpos (IDEXX SNAP® 4Dx) para diagnosticar *A. platys* y *E. canis* en perros que habitan en la isla caribeña de San Cristóbal. Para la prueba PCR se detectó *A. platys* en 62/227 (27%), *E. canis* en 84/227 (37%), y la presencia de ambos en 43/227 (19%) y para el SNAP® 4Dx fue positiva para *A. platys* en 53/187 (28%), *E. canis* en 112/187 (60%) y co-infección en 42/187 (22%). Además se encontró asociación estadística significativa ($p < 0,05$) para el PCR y los recuentos bajos de glóbulos rojos,

concentraciones bajas de hemoglobina, valores bajos de hematocrito, linfocitosis, monocitosis y trombocitopenia para ambos patógenos.

En Argentina, Sánchez *et al.* 2020 (20) en su investigación **“Ehrlichiosis monocítica canina en la provincia de Entre Ríos, Argentina: confirmación molecular de casos en la ciudad de Concordia”** confirman la presencia de *E. canis* por diagnóstico molecular en muestras de perros con diagnóstico presuntivo de dicha bacteria en la ciudad de Concordia, provincia de Entre Ríos. Se trabajó con 14 muestras de sangre de perros con observación previa de mórulas de *Ehrlichia sp.* seleccionadas al azar para realizar el diagnóstico molecular por PCR, 12 (86%) de ellas mostraron bandas del tamaño esperado a la prueba molecular. En este estudio se confirma la presencia de *E. canis* en dicha ciudad, resultando en una alerta para los médicos veterinarios de la región, a fin de incentivar estrategias de prevención de la enfermedad y control del vector.

En un trabajo de grado realizado en el año 2017 por Vicente-Villanueva (21) titulado **“Detección de *Ehrlichia canis* mediante PCR en tiempo final en muestras de sangre canina sospechosas provenientes de la zona de Lima Norte”**; tuvo como objetivo establecer la frecuencia de detección de *E. canis* en muestras de sangre canina sospechosas de Ehrlichiosis al hemograma y negativas al frotis sanguíneo en el período Agosto – Octubre 2016, mediante el uso de la prueba PCR. Para tal fin se tomaron 30 muestras de sangre canina, las cuales fueron analizadas por PCR para detectar *Ehrlichia spp.* y *Ehrlichia canis*. De aquellas muestras evaluadas el 43,3% (13/30) fueron positivas a *Ehrlichia spp.*, y el 36.7 % (11/30) fueron positivas a *E. canis*. Se logró detectar muestras PCR positivas a *E. canis* sólo con hemograma sugerente de la enfermedad, encontrándose una frecuencia del 36.7% de muestras positivas a *E. canis*. Existe un 6.6 % de muestras negativas a *E. canis* pero que fueron positivas a *Ehrlichia spp.*, lo que indicaría que existe una posible infección de perros con otra especie distinta a *E. canis* que no está siendo detectada.

Por otra parte, Gogulski *et al.* en el 2021 (22) publican un trabajo con título **“Effects of silybin supplementation on nutrient digestibility, hematological parameters, liver function indices, and liverspecific mi-RNA concentration in dogs”** donde se plantean como objetivos: investigar los efectos de dieta suplementada con silibina pura (SIL) y un hepatoprotector comercial que contiene como principio activo a la silibina (HEP) sobre la digestibilidad de los nutrientes, índices de función hepática y el estado de salud en perros sanos (Exp.1). Además, el segundo experimento (Exp. 2) investigó el efecto del HEP sobre la función hepática en perros con trastorno hepático idiopático. Adicionalmente, un control grupo control (CON) de perros no suplementados también formó parte del estudio. Como resultado del Exp.1 no hubo diferencia estadística significativa, es decir, la digestibilidad de los nutrientes no se vio afectada en el grupo SIL, ni el grupo HEP, y tampoco en grupo CON. Para Exp.2, La suplementación no afectó los parámetros hematológicos en perros con hepatopatías, no obstante, los marcadores hepáticos como ALT ($p=0,012$), AST (0,016) y GGT ($p=0,027$) disminuyeron significativamente. Como conclusión del Exp.1 se confirmó que la silibina (ya sea pura o como hepatoprotector comercial) no ejerce ningún efecto perjudicial sobre la salud y el metabolismo de los perros; y En Exp.2, la suplementación con hepatoprotector comercial que contiene silibina resultó en una disminución de la actividad del suero. Por lo tanto, la suplementación con silibina puede servir como una herramienta terapéutica eficaz en perros con hepatopatías.

Adicionalmente, Soltanian *et al.* en el 2020 (23) en su investigación **“Comparative evaluation of therapeutic effects of silymarin and hydrocortisone on clinical and hematological alterations, and organ injury (liver and heart) in a low-dose canine lipopolysaccharide-induced sepsis model”** tuvieron como objetivo examinar la eficacia de la silimarina en comparación con la hidrocortisona en alteraciones clínicas y hematológicas y lesión de órganos (hígado y corazón) en un modelo canino de sepsis inducida por lipopolisacáridos (LPS) en dosis bajas. 15

perros clínicamente sanos se clasificaron al azar en tres grupos iguales: dos perros en el grupo A, se inyectó LPS (0,10 µg/kg, IV) (control, n = 5); El grupo B fue similar al grupo A, con la diferencia de que el bolo de silimarina (10,00 mg/kg IV, una vez) se inyectó 40 minutos después de la inyección de LPS. El grupo C fue similar al grupo B con la diferencia de que se administró un bolo de hidrocortisona (2,00 mg/kg IV, una vez) en lugar de silimarina. Se recogieron 5 ml de sangre al inicio, 1, 3 y 6 horas después del estudio. Los perros de control séptico experimentaron una reducción significativa en el recuento de glóbulos rojos (RBC), hemoglobina (Hb) y hematocrito (HCT) y una elevación significativa ($p < 0,05$) en las actividades séricas de aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). Se observó un aumento significativo en glóbulos rojos ($p < 0,001$), Hb ($p < 0,001$) y HCT ($p < 0,001$), y una disminución significativa en AST ($p = 0,001$), ALP ($p < 0,001$) en el grupo de silimarina en comparación con hidrocortisona y el grupo de control. Estos hallazgos respaldaron la hipótesis de que la silimarina podría ser más eficaz que la terapia habitual con corticosteroides en la sepsis.

Al respecto, Selim *et al.* 2021 (24) publican un trabajo titulado **“Seroprevalence and associated risk factors for vector-borne pathogens in dogs from Egypt”** el objetivo fue evaluar la prevalencia de las enfermedades transmitidas por vectores mediante una prueba serológica y además buscar factores de riesgo (es decir, área geográfica, condición de mantenimiento, sexo, edad, raza, infestación por garrapatas, saneamiento semanal de los recintos para perros y aplicación de ectoparasiticidas) mediante un enfoque de regresión logística. Del número total de muestreados, se obtuvo un 11,2 % de seropositividad para *E. canis*; 6,6 % para *Anaplasma*, *Borrelia* 1,8 % y 1,4 % para *Dirofilaria immitis*. Los principales factores de riesgo asociados con las ETV fueron vivir al aire libre (*Anaplasma spp.*, $p = 0,0001$; *Ehrlichia spp.*, $P = 0,0001$), sexo femenino (*Ehrlichia spp.*, $p = 0,005$), raza pastor alemán (*Anaplasma spp.*, $p = 0,04$; *Ehrlichia spp.*, $p = 0,03$), infestación por garrapatas (*Anaplasma spp.*, $p = 0,0001$; *Ehrlichia spp.*, $p = 0,0001$; *B. burgdorferi*, $p = 0,003$; *D. immitis*, $p = 0,02$), saneamiento irregular (*Anaplasma spp.*, p

= 0,0001; *Ehrlichia spp.*, $p = 0,0001$; *B. burgdorferi*, $p = 0,002$; *D. immitis*, $p = 0,01$) y no usar ectoparasiticidas (*Anaplasma spp.*, $p = 0,0001$; *Ehrlichia spp.*, $p = 0,0001$; *B. burgdorferi*, $p = 0,007$). Teniendo en cuenta que todos los patógenos detectados son potencialmente zoonóticos, se recomiendan estrategias eficaces de control de ectoparásitos, el examen regular de los perros y la quimioprofilaxis exitosa.

En ese mismo año (2021) Anthony *et al.* (25) publican su trabajo **“Alpha-Lipoic Acid Is an Effective Nutritive Antioxidant for Healthy Adult Dogs”**. Este estudio fue diseñado para determinar el efecto del ácido alfa-lipoico sobre el estado del glutatión en perros adultos sanos. Después de un período de referencia de 15 meses durante el cual los perros fueron alimentados con un alimento que no contiene ácido alfa-lipoico, los canes se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos. Los grupos eran luego alimentados con un alimento nutricionalmente completo y balanceado con 0, 75, 150 o 300 ppm de ácido alfa-lipoico añadido durante 6 meses. Las evaluaciones incluyeron examen físico, peso corporal, ingesta de alimentos, hematología, perfil bioquímico sérico y mediciones de glutatión en plasma y eritrocitos lisados. En todo momento, los parámetros sanguíneos se mantuvieron dentro de los rangos de referencia, los perros estaban sanos y el peso corporal no cambió significativamente. Se concluye que el ácido alfa lipoico, como parte de una alimentación completa y balanceada, se asoció con el aumento de la actividad del glutatión en perros adultos sanos.

Otro estudio liderado por Sato *et al.* 2020 (26) con título: **“Ehrlichia canis in dogs experimentally infected, treated, and then immune suppressed during the acute or subclinical phases”**. Para tal fin, se incluyeron siete Beagles previamente infectados experimentalmente con *E. canis* y a los que se les administró doxiciclina durante 4 semanas. Tres de los 7 perros se infectaron incidentalmente con *Anaplasma platys* y *Babesia vogeli* y se les administraron 2 dosis de imidocarb con 2 semanas de diferencia antes de empezar el estudio actual. A cada perro se le administró prednisolona y ciclosporina durante 6 semanas. Se evaluaron

signos clínicos, hemograma completo, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para ADN de *E. canis*, *A. platys* y *B. vogeli* en sangre, títulos de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFA) de *E. canis* y citometría de flujo. Finalizado el tratamiento inmunosupresor, no se detectaron evidencias de activación de *E. canis*, *A. platys* o *B. vogeli* en función de los signos clínicos o los resultados de hemograma, PCR, IFA y citometría de flujo para anticuerpos antiplaquetarios. En conclusión, Los perros a los que se les administró doxiciclina por 4 semanas con o sin imidocarb, no mostraron evidencia de activación de la infección para *E. canis* después de la administración de un protocolo inmunosupresor de uso común.

Finalmente, y no con menos importancia se hace mención el trabajo realizado por Anturaniemi *et al.* en 2020 (27) titulado “**The effect of a raw vs dry diet on serum biochemical, hematologic, blood iron, B12, and folate levels in Staffordshire Bull Terriers**”. El objetivo fue reportar los cambios en los parámetros hematológicos, bioquímicos séricos, folato plasmático, vitamina B12 y niveles de hierro en sangre total en 13 perros alimentados con dos dietas diferentes, una dieta alta en carbohidratos (HPHC) y otra alta en grasas no procesadas (NPHF). Se observaron diferencias significativas entre y dentro de los grupos de dieta, aunque la mayoría de los resultados permanecieron dentro de los rangos de referencia. Recuentos de glóbulos rojos ($p=0,04$), concentraciones medias de hemoglobina celular ($p=0,03$) y los recuentos de plaquetas ($p=0,04$) fueron significativamente más altos; y la hemoglobina celular media ($p=0,03$), el volumen corpuscular medio ($p=.02$), la fosfatasa alcalina ($p<0,001$), el fósforo inorgánico ($p=0,02$) y el colesterol ($p<.001$) fueron significativamente menor en los perros alimentados con la dieta NPHF en comparación con los alimentados con HPHC dieta después de que se completó la prueba de dieta. Este estudio piloto indicó que la dieta tuvo un impacto en los valores sanguíneos, aunque la mayoría permaneció dentro de los rangos de referencia, lo que indica la necesidad de realizar más estudios.

2.2. Bases teórico – científicas

2.2.1. Generalidades

La producción mundial de pescado se estimó en el año 2018 en unos 179 millones de toneladas, de las cuales el consumo humano directo representa 156,4 millones de toneladas, y 22,2 millones de toneladas se utilizaron para usos no alimentarios (harina y aceite de pescado) (28).

Las industrias pesqueras generan, cada año, más del 60 % de residuos o desechos, que comprende diversas partes como estructuras de pescado, órganos viscerales, piel y cabezas. Estos subproductos de la industria tienen altos contenidos de proteínas y normalmente son destinados para la elaboración de alimentos para consumo animal. Con la adición de ciertas enzimas proteolíticas, estos desechos se pueden convertir en productos de valor agregado como el hidrolizado proteico de pescado (FPH, por su sigla en inglés) (29).

El FPH, se puede producir en forma líquida o en polvo y contiene una mayor proporción de péptidos más pequeños de aproximadamente 2-20 aminoácidos. En el producto no hidrolizado, estos péptidos de cadena corta están intactos dentro de la secuencia de las proteínas originales, pero pueden ser liberados por la acción de la hidrólisis enzimática en condiciones aceleradas utilizando enzimas proteolíticas como alcalasa, proteasa, tripsina y pepsina (30).

Los péptidos derivados de FPH han demostrado diversas funciones fisiológicas; como actividades antioxidante, antihipertensivo, antimicrobiano, inmunomoduladora y actividades anticancerígenas. Recientemente, se han demostrado las propiedades inmunomoduladoras de varios péptidos antimicrobianos; algunos de estos péptidos matan directamente a las bacterias y exhiben una variedad de actividades inmunomoduladoras que mejoran la respuesta inmune innata del huésped y eliminan eficazmente la infección (31).

2.2.2. Hidrolizados de proteína de pescado (FPH)

Los hidrolizados de proteína de pescado son una mezcla de aminoácidos y péptidos de diferentes tamaños producidos a partir subproductos de la industria pesquera, mediante procesos biológicos, que separa los enlaces peptídicos. La hidrólisis de proteínas convierte las materias primas secundarias en un producto de alto valor, rico en aminoácidos y péptidos biológicamente activos. Los FPH han atraído una atención significativa debido a sus actividades antioxidantes, inhibidoras de la ECA, antibacterianas, anticancerígenas e inmunomoduladoras. Los procedimientos implicados en la producción de los FPH se detallan en la siguiente imagen (6, 31).

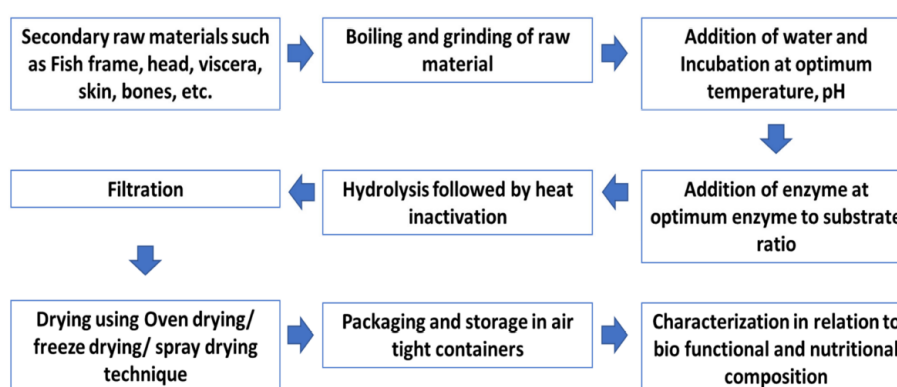


Figura 1. Presentación esquemática para la producción de hidrolizados proteicos a partir de materias primas secundarias (6).

Varios autores han informado de las bioactividades *in vitro* e *in vivo* de FPH derivados de los desechos del procesamiento industrial del pescado. Estos hidrolizados pueden producirse eficazmente a partir de varios subproductos como piel, cabeza, músculos oscuros, vísceras y huesos. Existen numerosos informes disponibles sobre proteínas hidrolizadas y péptidos bioactivos de la piel (gelatina y péptidos de colágeno) de una variedad de especies de peces, como bagre, corvina, jurel, tilapia, cobia, carpas (6, 9,).

Los péptidos bioactivos juegan un papel importante en el sistema digestivo, cardiovascular, inmunológico, neurológico y endocrino. Son una nueva fuente de reguladores biológicamente activos que ayudan a

prevenir la oxidación y el deterioro microbiano en los alimentos, así también coadyuvan en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos, mejorando así la calidad de vida humana y animal. Dentro de las propiedades bioactivas y funcionales de los péptidos obtenidos de los subproductos de la industria del pescado tenemos: antioxidante, antihipertensiva, antimicrobiana, anticoagulante, anticancerígena, antidiabética, protector hepático y cardíaco, solubilidad, emulsionantes y espumantes (6).

2.2.3. Propiedades antimicrobianas de los hidrolizados proteicos

Se ha descubierto que los péptidos antimicrobianos tienen un amplio espectro de actividad contra bacterias, virus, hongos y protozoos, entre otros microbios. Estos péptidos que tienen propiedades antimicrobianas son una clase de péptidos bioactivos y se producen de forma natural o por hidrólisis de proteínas.

Estudios como el de Ennaas *et al.* (32) demostraron que los hidrolizados de los subproductos industriales de la caballa (*Scomber scombrus*) poseen actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli* y *Listeria innocua*, por lo que este subproducto industrial puede utilizarse como ingrediente antimicrobiano en los alimentos. Así mismo, estos autores concluyen que; por su alto valor nutricional, junto con excelentes propiedades funcionales, los subproductos de la caballa son una fuente prometedora de péptidos antimicrobianos con nuevas implicaciones en la seguridad alimentaria y la salud humana.

Años más tarde, este mismo autor (33); logró aislar la colagencina a partir del hidrolizado de colágeno de pescado, el cual inhibió completamente el crecimiento de *Staphylococcus aureus* a 1,88 mM. Concluyendo que los desechos de pescado colagenados pueden procesarse mediante hidrólisis enzimática y transformarse en valiosos productos con propiedades biológicas.

Se ha demostrado que la mayoría de los péptidos antimicrobianos son catiónicos, lo que significa que tienen una carga neta positiva debido

a los grupos de aminoácidos cargados positivamente como la lisina y la arginina con propiedades hidrofóbicas y anfipaticidad, que facilitan la unión con el huésped y solubilidad en membranas acuosas (lipídicas). Se cree que los péptidos antimicrobianos actúan formando poros en la membrana y luego penetrando en la célula, lo que permite la liberación de componentes biológicos microbianos y la destrucción de la célula. La actividad antimicrobiana se encuentra en péptidos que se liberan mediante condiciones de hidrólisis adecuadas, normalmente con menos de 50 aminoácidos y un peso molecular bajo <10 kDa (33).

Durante el procesamiento industrial del pescado, se generan grandes volúmenes de desechos que pueden ser utilizados para producir hidrolizados proteicos bioactivos. Los investigadores han centrado su atención en los hidrolizados de proteínas a partir de los subproductos de pescado con el fin de desarrollar alternativas naturales para las opciones sintéticas. Sin embargo, la temperatura, tiempo de hidrólisis, relación de enzima a sustrato, pH, sustrato utilizado y el grado de hidrólisis son todos elementos que influyen en el proceso de la hidrólisis. Son muy pocos los hidrolizados de pescado utilizados en la salud o como elementos nutracéuticos, pero las numerosas investigaciones avalan la utilización de estos subproductos de la industria pesquera para la producción a escala industrial de hidrolizados proteicos (6).

2.2.4. Ehrlichiosis canina

Los patógenos transmitidos por garrapatas tienen una enorme importancia histórica tanto para la medicina veterinaria como para la humana. Por ejemplo, tanto los perros como las personas pueden infectarse con *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii*, *Anaplasma platys* y *Anaplasma phagocytophilum* (34).

Ehrlichiosis monocítica canina (EMC), es causada por *Ehrlichia canis*, una bacteria intracelular obligada, gramnegativa, de la familia *Anaplasmataceae*; esta enfermedad es transmitida por garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*) de distribución mundial. La infección se

puede dividir secuencialmente en fase aguda, subclínica y crónica, aunque la distinción de estas fases es un desafío en el contexto clínico. Los objetivos del tratamiento antimicrobiano en la EMC incluyen el logro de la remisión clínica, la resolución de las anomalías clínico-patológicas y la erradicación de la infección, aunque esta última no siempre es factible o diagnosticable (35).

2.2.5. Signos clínicos

Como ya se mencionó antes, el curso de la infección por *E. canis* se puede dividir secuencialmente en fase aguda (2 a 4 semanas), fase subclínica y crónica (meses o años). Las manifestaciones clínicas comunes en la EMC en una infección natural son: la fiebre (o hipotermia en pacientes profundamente pancitopénicos), depresión o letargo, anorexia, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia, palidez de las mucosas, tendencia al sangrado y las anomalías oculares (uveítis anterior o posterior) (2).

En la fase aguda, los signos clínicos son muy variados tales como fiebre, anorexia, depresión, secreción óculo-nasal y signos neurológicos. Es común la recuperación clínica espontánea de perros con infección aguda; pero, los perros en esta etapa requieren tratamiento médico para acelerar su recuperación y prevenir la exacerbación clínica o la muerte. En la fase subclínica de la EMC, las manifestaciones clínicas y/o anomalías hematológicas pueden estar ausentes o ser leves. Sin embargo, una proporción impredecible de perros subclínicamente infectados eventualmente desarrollará la forma crónica y severa de Ehrlichiosis, caracterizada por pancitopenia aplásica y alta mortalidad (2, 35).

Los signos reportados con mayor frecuencia en la enfermedad crónica son: estomatitis ulcerativa y glositis necrótica; edema de las extremidades traseras y/o escrotales; y signos del sistema nervioso central como convulsiones, ataxia, disfunción vestibular y dolor cervical. Las trombocitopatías pueden ocurrir tanto en la fase aguda como en la

crónica de la EMC, pero es más común y grave en la fase crónica, y se manifiesta como petequias, equimosis cutáneas y de mucosas, epistaxis, hematuria, melena y hemorragia prolongada en los sitios de punción venosa (2).

2.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad puede ser un desafío debido a sus diferentes fases y múltiples manifestaciones clínicas. Se debe sospechar de EMC cuando hay antecedentes compatibles (vivir en una región endémica o viajar a ella, exposición previa a garrapatas), signos clínicos típicos, anomalías hematológicas y bioquímicas características. Las técnicas de diagnóstico tradicionales que incluyen hematología, citología, serología y aislamiento, son herramientas de diagnóstico valiosas para la EMC; sin embargo, un diagnóstico definitivo de la infección por *E. canis* requiere técnicas moleculares (36).

Hallazgos hematológicos de un hemograma son un componente esencial en el diagnóstico de EMC. Durante la etapa aguda, moderada a severa la trombocitopenia es un hallazgo hematológico significativo acompañado de una anemia leve y glóbulos blancos levemente reducidos; durante la fase subclínica, puede estar presente una trombocitopenia leve en ausencia de hallazgos clínicos; y en la fase crónica, la trombocitopenia suele ser grave y se acompaña de anemia y leucopenias marcadas. La marcada pancitopenia debido a la hipoplasia de la médula ósea es un hallazgo distintivo de la enfermedad crónica. Además, encontrar en los frotis sanguíneos mórulas de *E. canis* en monocitos, respalda firmemente el diagnóstico de EMC (2, 36).

De la misma manera, la hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, hipergammaglobulinemia y los aumentos leves de la alanina aminotransferasa (ALT) y la fosfatasa alcalina (FA) son alteraciones bioquímicas séricas frecuentes en la EMC. La PCR y la secuenciación son métodos sensibles para detectar y caracterizar el ADN de *E. canis*; la detección del ADN de *E. canis* se puede lograr tan pronto como de 4 a 10 días después de la infección. La PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) es más sensible que la PCR convencional y permite la cuantificación de

la carga bacteriana. Otra ventaja es que la hace menos propensa a las contaminaciones que la PCR convencional, y cuando hay contaminación, se puede detectar fácilmente. Por lo tanto, la PCR en tiempo real se está convirtiendo rápidamente en el método preferido para el diagnóstico de *E. canis* (36, 37).

2.2.7. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento antimicrobiano de la Ehrlichiosis es conseguir la remisión clínica, resolución de anomalías clínico-patológicas, tratamiento del vector y eliminar la bacteria. Sin embargo, en perros con pancitopenia aplásica grave; el tratamiento debe realizarse con la debida aclaración al propietario de que el tratamiento médico requerirá cuidados a largo plazo, será costoso y eventualmente puede resultar ineficaz. Muchos son los autores que recomiendan a la doxiciclina (5 mg/kg, dos veces al día o 10 mg/kg, una vez al día, VO, durante 3-4 semanas) como el fármaco de elección para el tratamiento de EMC. Otras opciones médicas alternativas en los casos donde la doxiciclina esté contraindicada o mal tolerada; se recomienda a la minociclina (10 mg/kg, VO, dos veces al día, durante 3-4 semanas) o rifampicina (10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 3 semanas) (2, 34, 35).

Sea cual sea la fase en la que se encuentre el paciente en tratamiento, la terapéutica siempre se acompaña con medicamentos citoprotectores, fluidoterapia y vitaminas; e incluso actualmente se está buscando nuevas alternativas que coadyuven en la resolución de los signos clínicos de la EMC (3, 4, 7, 9).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Localización y tiempo experimental

La presente investigación se realizó en el consultorio veterinario Animal Medical House TR de la provincia de Zarumilla – Tumbes. Se seleccionaron pacientes que llegaron a consulta con signos clínicos y que arrojaron resultado positivo a la prueba molecular de PCR para *E. canis*. El estudio empezó en el mes de marzo del 2022 y culminó en el mes de agosto del mismo año.

3.2. Tipo de investigación

De acuerdo al fin que persigue. Corresponde a una investigación aplicada (38).

De acuerdo al enfoque. El diseño de la investigación corresponde a cuantitativa experimental.

3.3. Materiales y equipos

Material biológico

Los canes que formaron parte del estudio

Material de oficina

Hojas A4 (historias clínicas), archivador de palanca, marcadores indelebles, lapiceros y cinta masking tape.

Material de laboratorio

Tubos al vacío con anticoagulante EDTA (tapa lila de 0,5 y 3 ml), tubos al vacío sin anticoagulante (tapa roja de 0,5 y 6 ml), guantes de examen, alcohol, agujas hipodérmicas # 21/1", algodón, jeringas de 3 y de 10 ml, agua oxigenada y cooler para transporte de muestras.

Material farmacológico

Emicina® (Oxitetraciclina HCL 5%, Lab. Zoetis); antalvet® compuesto (Dipirona 50%, N-butilbromuro de hioscina 0,5%, Lab. Montana);

Hepatin® (Ácido orótico 0,5% – Lab. Biomont); Hepatone™ (Ácido tióctico 0,2% - Richmond vet. pharma); Aminoplex® Forte (Lab. Agrovvet market); Doxitel (Doxiciclina 100 mg o 200 mg – Lab. Veterline®); Gastropet (Omeprazol 1% – Lab. Veterline®); Hepatiopet (Ácido tióctico 15 mg - Lab. Veterline®) e hidrolizado de pescado (Biopet/Fish Hydrolysed).

Equipos e instrumentos

Termómetro, fonendoscopio, analizador bioquímico, cámara de Neubauer y kit para PCR.

3.4. Población, muestra y muestreo

Población

Para la población se tuvo en cuenta a todos los canes que llegaron para evaluación al consultorio veterinario; para ello, se realizó una muestra piloto de las historias clínicas durante los meses de septiembre – noviembre del 2021; encontrándose un promedio de 15 consultas diarias de aquel consultorio. Con esos datos se sacó la media mensual y se obtuvo un total de 450 consultas.

A partir de esta información, se sabe por estudios retrospectivos (39), que el 26% de las consultas diarias presentan infección para al menos un hemoparásito y/o hemobacteria; por lo tanto, el tamaño de la población para este estudio fue de 117 canes.

Muestra

Al calcular la media de una población finita, el tamaño de la muestra se calculó mediante la siguiente formula:

$$n = \frac{Z^2 * N * p * (1 - p)}{Z^2 * p * (1 - p) + e^2(N - 1)}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z = nivel de confianza (1,96 al 95 %)

N = población

p = probabilidad que ocurra el evento*

e = error estimado (10 %)

* Para este trabajo se tomó como prevalencia referencial de *E. canis* (55 %) en perros que llegan a consulta en una clínica veterinaria de la ciudad de Piura - Perú (40).

$$n = \frac{1,96^2 * 117 * 0,55 * (1 - 0,55)}{1,96^2 * 0,55 * (1 - 0,55) + 0,1^2(117 - 1)}$$

$$n = 53$$

Ajuste del tamaño de la muestra con respecto al tamaño de la población

Cuando el tamaño mínimo de la muestra calculada es mayor al 10% del tamaño de la población, se recomienda hacer un ajuste que permita reducir el número sin disminuir la confianza mediante la siguiente ecuación (41):

$$n = \frac{n}{1 + \frac{n-1}{N}}$$

$$n = \frac{53}{1 + \frac{53-1}{117}}$$

$$n = 36$$

Para alcanzar los objetivos de este estudio, se trabajó con 36 caninos.

Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico - tipo muestreo de juicio o de criterio (41); debido a que se seleccionaron pacientes con ciertas características especiales como signos clínicos asociados a la infección de *E. canis* (anexo 1 y 2) y diagnosticados como positivos a la prueba molecular de PCR. Los pacientes se eligieron a medida que iban llegando a consulta con las condiciones antes mencionadas hasta completar la totalidad de la muestra.

Criterios de inclusión y exclusión. Fueron incluidos caninos que llegaron a consulta presentando signos clínicos asociados a Ehrlichiosis canina y que además arrojaron positivo al PCR, no hubo distinción de raza ni sexo. Se excluyeron aquellos pacientes que hayan estado en tratamientos previos, asimismo pacientes negativos a la prueba molecular y otros que cumpliendo con las condiciones para participar sus propietarios no aceptaron en formar parte de la investigación.

3.5. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos

Información de los pacientes

La información de los pacientes se registró en la historia clínica en la cual se tuvo en cuenta lo siguiente: Datos del propietario, reseña del paciente, historia, anamnesis, examen clínico, lista de problemas, planes diagnósticos, planes terapéuticos (anexo 3).

Recolección de muestras de sangre

Para realizar el hemograma y la prueba molecular de *E. canis* se utilizaron tubos al vacío con anticoagulante EDTA (tapa lila) y para el examen bioquímico se usaron tubos al vacío sin anticoagulante (tapa roja). Para tal efecto, fue necesario la sujeción de los pacientes y colocarlos en posición decúbito lateral, se desinfectó y rasuró el área de extracción (donde se ubica la vena cefálica y/o safena) cuando era necesario, se extrae la muestra de sangre y se aplica hemostasia (anexo 4).

Para la venopunción, se emplearon agujas #21 con jeringas de 3 ml. Este procedimiento se llevó a cabo introduciendo la aguja en un ángulo de 45° y realizando una suave aspiración del embolo de la jeringa hasta que se logró la cantidad deseada de muestra; inmediatamente después de la extracción, se transfirió la sangre al tubo de muestra retirando la aguja de la jeringa para evitar hemólisis (40, 42, 43) (anexo 5).

Una vez extraída la muestra, fue necesario agitar el tubo con suavidad al menos 10 veces para permitir la mezcla de la sangre con el anticoagulante

(solo tubos tapa lila). Finalmente cada muestra se rotuló fecha e información específica de cada paciente.

Envío y procesamiento de muestras

Las muestras fueron llevadas a la empresa Biomoléculas Lab E.I.R.L en un cooler conservando la cadena de frío; pero antes hubo que dejarlas a temperatura ambiente por 15 minutos a partir de que fue tomada, para luego refrigerarlas, todo ello para evitar hemólisis por cambios bruscos de temperatura. Todas las muestras fueron colectadas antes del mediodía con la finalidad de que el laboratorio procese en el mismo día aquellas muestras.

El primer examen que se realizó fue la prueba molecular PCR para la detección de *E. canis* utilizando los primers EHR16SD/EHR16SR; de los resultados positivos en animales, se seleccionaron y se clasificaron en dos grupos un grupo experimental (n =18) y un grupo control (n =18). Conociendo los resultados positivos de la prueba molecular, al día siguiente se extrajo las muestras para el examen hematológico y bioquímico y al mismo tiempo iniciar su tratamiento respectivo. Los diferenciales a medir en el hemograma fueron: recuento de glóbulos blancos (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos), recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular medio y recuento de plaquetas. Asimismo en el examen bioquímico se midió albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, fosfatasa alcalina (FA), proteínas totales, lactato, ácido úrico, urea y creatinina.

Para ambos grupos de estudio se realizó un muestreo antes de empezar la terapia (día 0), el otro momento fue después de una semana de haber empezado el tratamiento (día 7) y finalmente se hizo un muestreo después de culminar la terapia (día 30).

Ensayo clínico

Para ambos grupos en estudio, los 3 primeros días se les administró un tratamiento inyectable vía intravenosa a base Oxitetraciclina 10 mg/kg

(Emicina®), ácido tióctico 2 mg/kg (Hepatone™), ácido orótico 10 mg/animal (Hepatin); vitaminas 2 ml/10 kg (Aminoplex Forte®) y si es que el paciente lo necesitaba se administró metamisol sódico 30 mg/kg (Antalvet®); y si presentaba náuseas o vómitos se controlaron con Ondansentron 0,50 mg/kg (Lab. Unidos S.A).

Después del tercer día, un grupo de 18 canes (control) recibieron doxiciclina 10 mg/kg (Doxitel - Lab. Veterline®) vía oral (PO), una vez al día (SID) después del alimento, durante 28 días, antibiótico de primera línea para el tratamiento de Ehrlichiosis canina (2, 44, 45, 46, 47); ácido tióctico 1,5 mg/kg/PO/SID/28 días (Hepatiopet - Lab. Veterline®). Asimismo se administró omeprazol vía oral (Gastropet - Lab. Veterline®) en ayunas a 0,7 mg/kg/SID/28 días.

De la misma forma, el otro grupo (experimental) también recibió el antibiótico antes mencionado en dosis, frecuencia y por el mismo periodo de tiempo; pero con la diferencia que se le añadieron las cápsulas de los hidrolizados proteicos de pescado (HPP) que fueron proporcionados por la empresa CenterVetAgro. Las dosis de estos hidrolizados, se manejaron de acuerdo al tamaño del paciente (Federación Cinológica Internacional FCI) (48): perros pequeños (5 a 14 kg) recibieron 1 tableta de 1000 mg; perros medianos (14 a 25 kg), 2 tabletas y perros grandes (25 a 50 kg), recibieron 3 tabletas.

El proceso de obtención de los hidrolizados proteicos de pescado es mediante un proceso de hidrólisis enzimático que utiliza como materia prima fresca, el atún. Esta materia prima se mezcla en tanques de acero inoxidable más agua dulce y enzimas proteolíticas; luego de esto pasa a un sistema de centrifugación para separar los sólidos de los líquidos. Este líquido pasa a un proceso de filtración por membranas de porcelana, como resultado de la filtración se obtienen los péptidos bioactivos que se usan en los HPP, estos péptidos que están en solución líquida pasan a un proceso de secado por spray drying y luego en forma de polvo se procede a tabletear. La presentación de los hidrolizados proteicos de pescados

son en tabletas y la composición química y los pesos moleculares de estos hidrolizados tienen el certificado de análisis del laboratorio UPscience LABS. SOLUTIONS (49), que se encuentran detallados en el anexo 6.

3.6. Plan de procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento de los resultados de ambos grupos se utilizó el software estadístico SPSS v.25 (periodo de prueba 30 días). Para comparar las medias dentro de los grupos y en los tres momentos de análisis, se usó la prueba ANOVA (análisis de varianza de un factor) y si el ANOVA determinaba que las medias eran diferentes (Sig. < $\alpha = 5\%$) se tuvo que aplicar una prueba de Tukey (prueba post hoc) que ayuda a determinar qué media es distinta. Así mismo, para calcular las diferencias entre grupos se aplicó la prueba T Student para muestras independientes. Finalmente, para evaluar factores o características asociados hacia los pacientes PCR positivos-negativos en los grupos de estudio se utilizó la prueba Chi^2 ($p < 0,05$: estadísticamente significativo).

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Diagnóstico de Ehrlichiosis canina mediante el análisis por PCR para la detección de *E. canis*

Tabla 1: Resultados de la prueba PCR para *E. canis* en caninos con signos clínicos asociados a Ehrlichiosis en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022

Indicador	Total	Porcentaje
Caninos muestreados	74	100%
Positivos a la PCR	42	57%
Negativos a la PCR	32	43%

Fuente: elaboración propia.

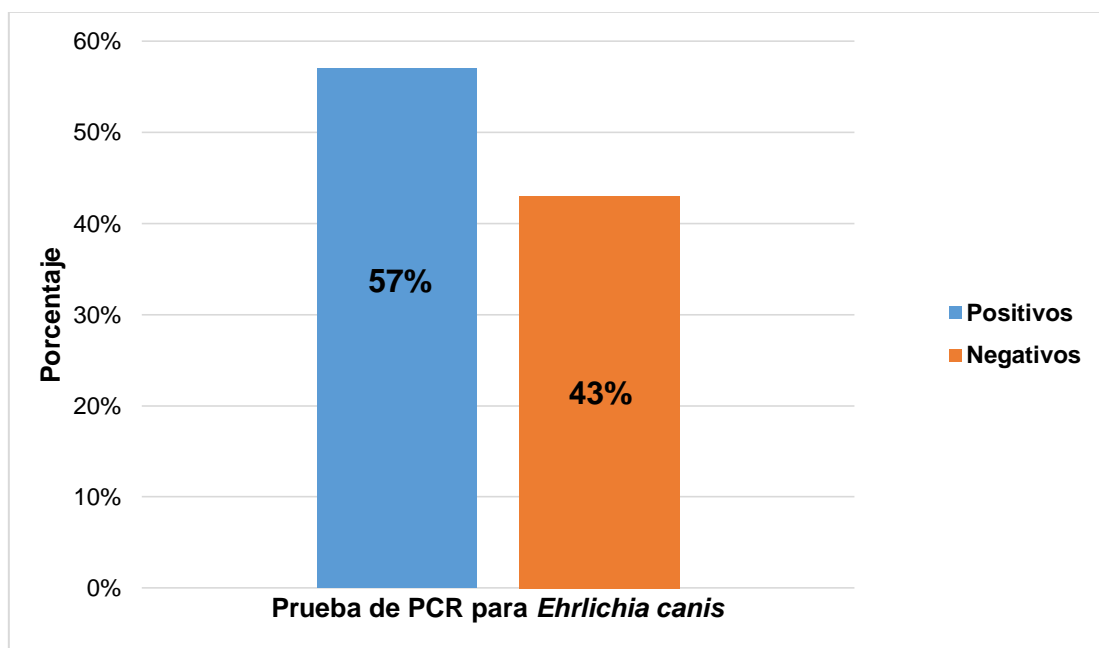


FIGURA 1: Resultados de la prueba PCR para *E. canis* en caninos con signos clínicos de Ehrlichiosis en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022

De acuerdo a la información resaltada en la **tabla 1**, se analizaron 74 muestras de sangre de caninos que llegaron a consulta presentando los signos clínicos asociadas a Ehrlichiosis canina. Del total de las muestras, sólo en 42 (57%) se detectó ADN de *E. canis* mediante la técnica de PCR de punto final. Estos resultados fueron superiores a los reportados por Vicente en el 2017 (21) donde

de 30 muestras evaluadas obtuvo 36,7% positivas a *E. canis*; esto pudo deberse a que solo analizó a pacientes que arrojaron negativo a un frotis sanguíneo pero que tenían alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia y trombocitopenia) y además esta diferencia puede deberse a las distintas áreas geográficas donde fueron realizados ambos estudios; es decir, Zarumilla - Tumbes reúne más condiciones para la presencia del vector en comparación con la zona de Lima Norte.

Así mismo, Do Thom *et al.* (18); Lara *et al.* (19); Merino-Charrez *et al.* (17), obtuvieron reportes positivos a la PCR para *E. canis* de 38,3%; 37% y 26,8%, respectivamente. Como ya se mencionó, estos reportes son inferiores a los encontrados en la presente investigación. Sin embargo, es necesario hacer mención que un resultado negativo a PCR en muestras de sangre, puede ser un falso negativo, debido a que a medida que progresa la infección (fase crónica), la presencia del agente en sangre va disminuyendo y localizándose en órganos como el bazo y médula ósea (2, 19).

Por otro lado, Sánchez *et al.* (20) confirmó mediante la prueba molecular la presencia de *E. canis* en la ciudad de Concordia - Argentina, con resultados muy superiores (86%) a los nuestros. Esto era de esperarse, ya que, los autores tomaron muestras de sangre de perros con observación previa de mórulas de *Ehrlichia canis*.

Es necesario resaltar que la aplicación de la prueba molecular en nuestro estudio permitió detectar ADN de *Ehrlichia canis* y se observaron bandas del tamaño esperado (**Figura 2**).

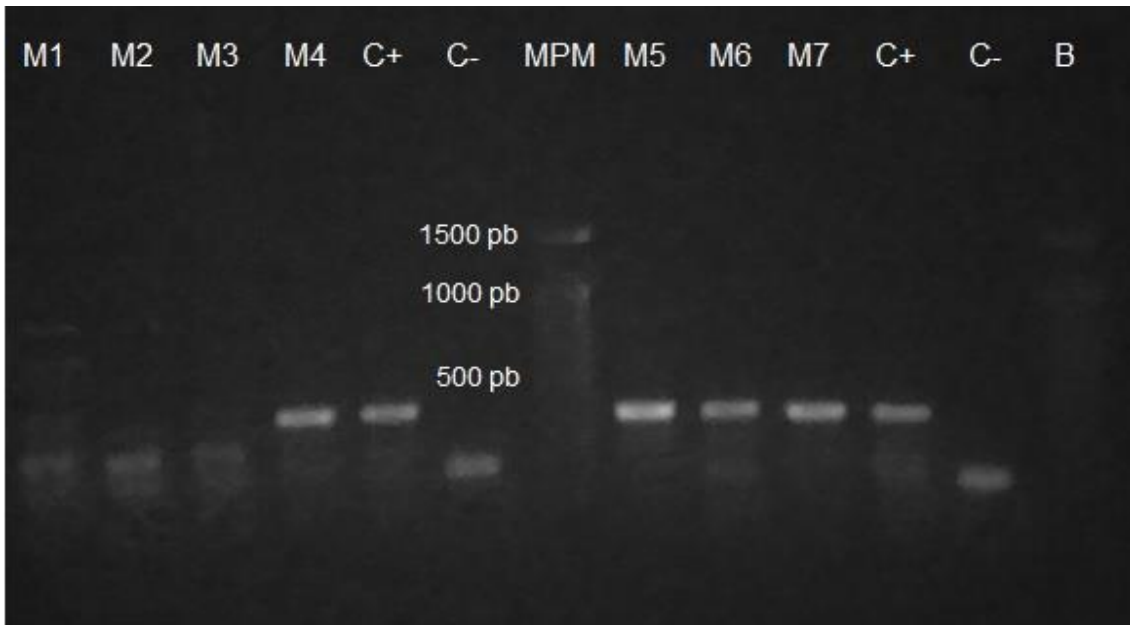


FIGURA 2: Resultados de análisis por PCR para detección de *Ehrlichia canis*. Muestras negativas a *E. canis* (M1, M2 y M3); muestras positivas a *E. canis* (M4, M5, M6 y M7); control positivo a *E. canis* (C+); control negativo a *E. canis* (C-); marcador de peso molecular 1500 pb (MPM) y control de extracción de ADN (B).

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2: Características asociadas de los canes sometidos a la prueba PCR de *E. canis* en Zarumilla - Tumbes, 2022

	Prueba PCR <i>Ehrlichia canis</i>		Prueba Chi ² valores de p
	Positivo (42)	Negativo (32)	
Edad (Meses)	7,5	10	0,051
Sexo			
Macho	23	15	0,501
Hembra	19	17	
Fiebre	28	11	0,006**
Razas			
American Bully	7	2	0,043**
Mestizo	15	22	
Pitbull	11	5	
Otros*	9	3	
Secreción óculo-nasal	17	5	0,02**
Garrapatas al examen clínico	18	9	0,192
Antecedentes de garrapatas	3	4	0,435
Linfadenomegalia superficial	15	1	0,001**
Manchas hemorrágicas	6	13	0,01**

*Incluye: Rottweiler, Poodle, Golden, Labrador, Shar Pei, Shnauzer.
 **p<0,05: estadísticamente significativo
 Fuente: elaboración propia.

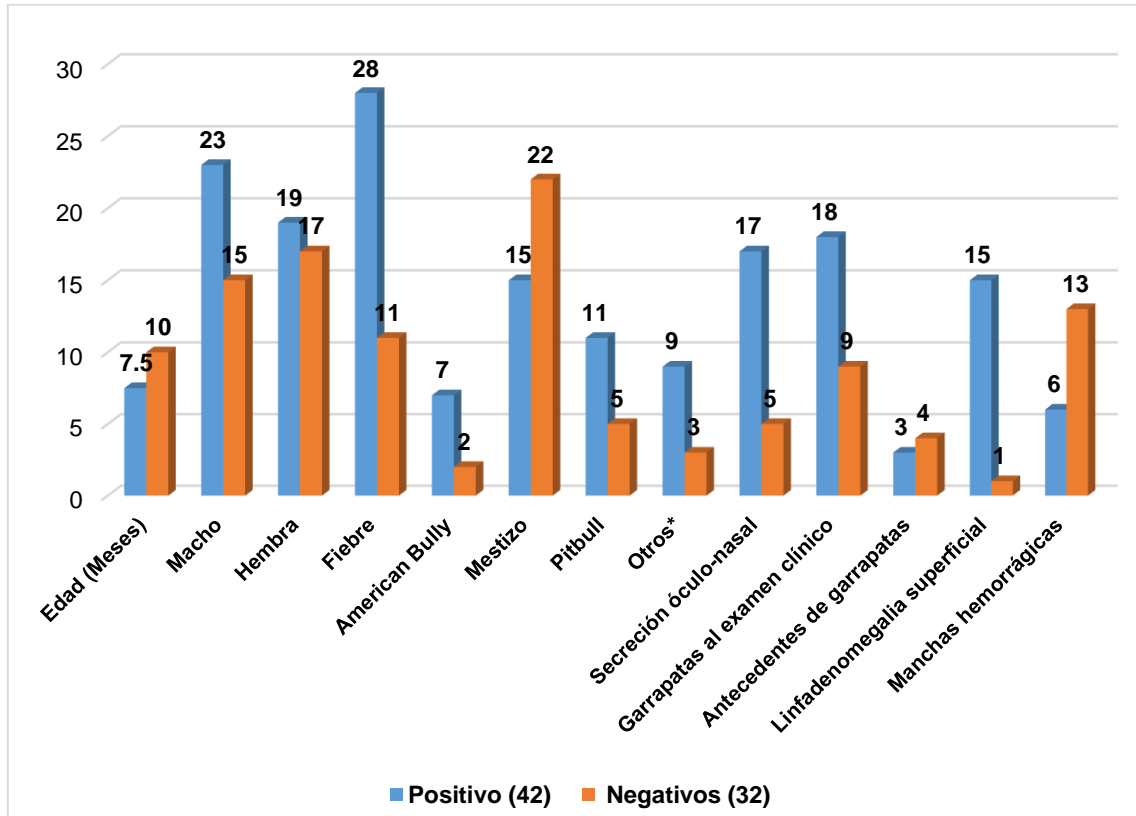


FIGURA 3: Factores asociados de los perros sometidos a la prueba PCR de *E. canis* en Zarumilla-Tumbes, 2022

*Incluye: Rottweiler, Poodle, Golden, Labrador, Shar Pei, Shnauzer.

En la **tabla 2** se puede apreciar los factores que representan asociatividad a los resultados de la prueba molecular (anexo 7); la edad de los caninos positivos a *E. canis* por PCR tuvieron una mediana de 7,5 meses comparada con 10 meses de los perros no detectados, pese a ello, no hubo diferencia estadística significativa ($p=0,051$). Estos resultados fueron similares a los reportados por Do Thom *et al.* (18) que no encontraron evidencia estadística significativa ($p=0,29$) en los grupos de edades de los perros evaluados para *E. canis*. Sin embargo, Merino-Charrez *et al.* (17), al evaluar la relación entre la edad de los perros y el porcentaje de *E. canis* positivos al PCR, si encontró una relación significativa entre ambas variables, donde la condición de adulto (1 a 7 años) se relaciona con la presencia de la enfermedad ($p<0,05$).

Al mismo tiempo, los resultados observados en esta investigación muestran que *E. canis* no tiene predilección entre sexo ya que, dentro del grupo de positivos a la PCR, los porcentajes de hembras (53%) y machos (61%) no fueron estadísticamente significativos ($p=0,501$). Esta misma variable ha sido estudiada por varios autores (17, 18); encontrando resultados similares. Sin embargo, esto no concuerda con lo informado por Selim *et al.* (24), en los que argumentan que las hembras ($p=0,005$), especialmente durante el celo, la gestación o el parto, favorecen el riesgo de contraer infecciones por *E. canis*.

En cuanto a la presencia de garrapatas al examen clínico no se encontró evidencia estadística significativa ($p=0,192$); de igual modo para antecedentes de haber presentado las mismas ($p=0,435$). Es decir, según nuestros hallazgos la presencia y/o antecedentes de garrapatas no es indicativo de perros positivos al examen molecular para *E. canis*. No obstante, Do Thom *et al.* (18) y Selim *et al.* (24); con diferencias estadísticamente significativas de $p=0,005$ y $p=0,0001$, respectivamente demuestran que los perros con garrapatas tenían un mayor riesgo de ser infectados a *E. canis*.

En esta investigación, los caninos positivos a la PCR fueron en su mayoría mestizos, sin embargo, los de raza American Bully y Pitbull presentaron mayor probabilidad de sufrir la infección ($p=0,043$); estos resultados concuerdan con Selim *et al.* (2021), donde encontró diferencia estadística significativa ($p=0,03$) entre el resultado positivo de *E. canis*, en relación con el grupo racial. No obstante, en el trabajo de Merino-Charrez *et al.* (17), donde la mayoría de la población de estudio fueron perros de pedigrí (81%), la prueba de independencia χ^2 no encontró diferencia estadística significativa ($p=0,981$) entre los resultados positivos de *E. canis*, en relación con el grupo racial y mestizos.

Es necesario resaltar que la infección de Ehrlichiosis canina tiene múltiples manifestaciones clínicas y no presenta signos específicos en cada fase de la enfermedad (2, 34). En tal sentido, vale la pena hacer mención que en este estudio se encontró evidencia estadística significativa para inferir que la fiebre ($p=0,006$), secreción óculo-nasal ($p=0,02$), linfadenomegalia superficial ($p=0,001$) sugieren positividad a la prueba molecular de *E. canis*; mientras que no ocurre lo mismo para la presencia de manchas hemorrágicas ($p=0,01$).

4.2 Efecto coadyuvante de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado sobre los valores hematológicos de los caninos diagnosticados con Ehrlichiosis canina

Tabla 3: Valores hematológicos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

Parámetros	Grupos	Día 0	Día 7	Día 30	Valores de referencia (50)
		Medias			
Hto %	Experimental	23,772	36,500	38,278	37 – 55
	Control	30,161	37,722	41,278	
HGB (g/dL)	Experimental	7,728	11,544	12,200	12 – 18
	Control	9,672	11,967	13,122	
RBC (10⁶ Cel/uL)	Experimental	3,434	5,411	5,694	5,5 – 8,5
	Control	4,090	5,589	6,117	
PLT (10⁵ Cel/uL)	Experimental	1,179	2,278	2,278	1,75 – 4,9
	Control	1,657	2,344	2,350	
WBC (10³ Cel/uL)	Experimental	8,179	8,872	11,383	6,0 - 17
	Control	7,802	9,839	12,250	
Cayados (10³Cel/uL)	Experimental	0,116	0,190	0,269	0 – 0,3
	Control	0,143	0,211	0,328	
Seg. (10³ Cel/uL)	Experimental	5,327	5,628	7,967	3 – 11,5
	Control	5,302	6,918	8,837	
Eos. (10³ Cel/uL)	Experimental	0,185	0,303	0,334	0 – 0,9
	Control	0,240	0,323	0,334	
Bas. (10³ Cel/uL)	Experimental	0,073	0,089	0,114	0 – 0,12
	Control	0,061	0,098	0,123	
Lin. (10³ Cel/uL)	Experimental	1,948	2,261	2,160	1 – 4,8
	Control	1,710	1,819	2,058	
Mon. (10³ Cel/uL)	Experimental	0,53086	0,401	0,539	0,1 – 1,4
	Control	0,346	0,469	0,570	

Fuente: elaboración propia (anexo 8 al 20)

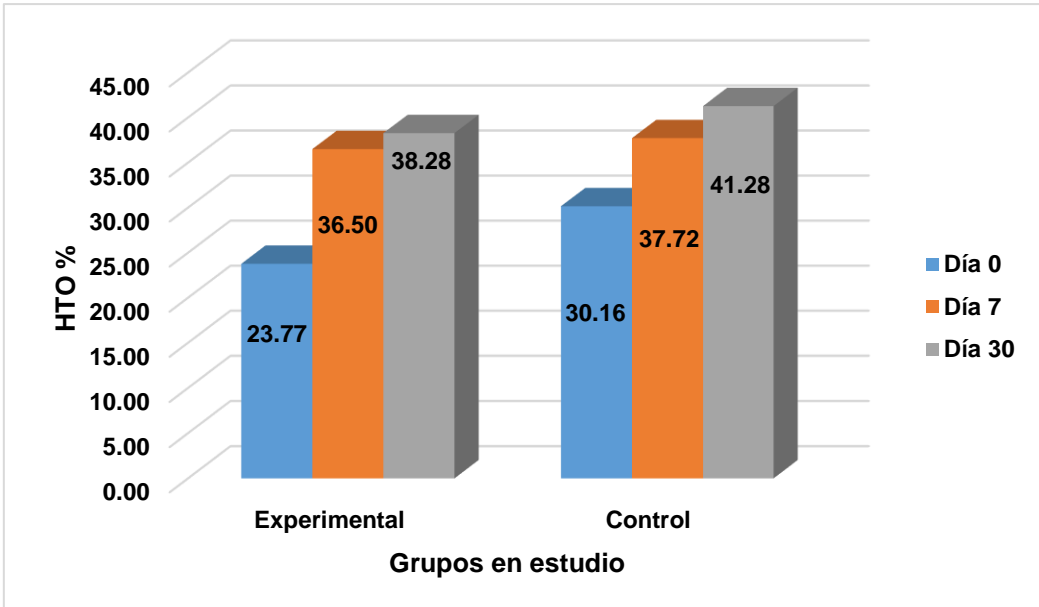


FIGURA 4: Hematocrito de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

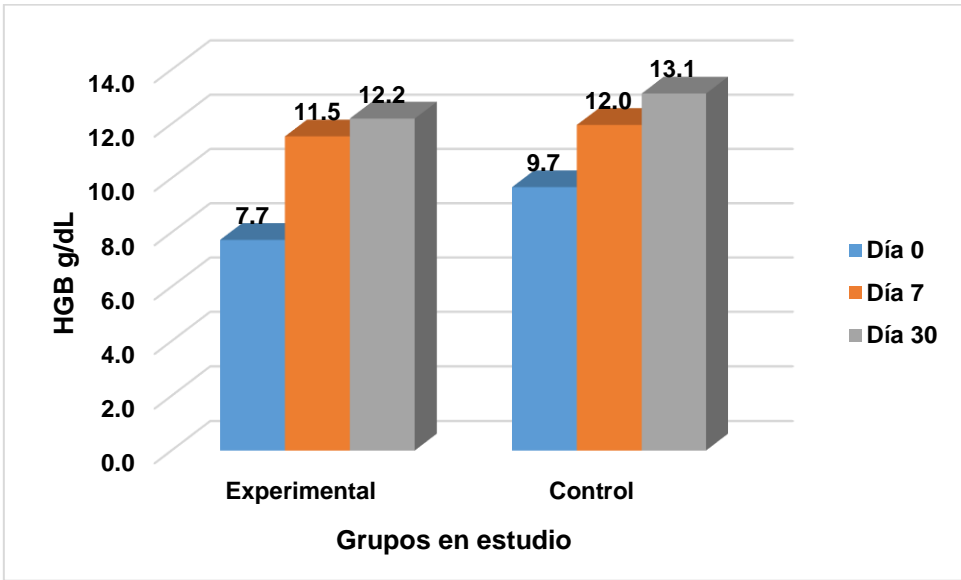


FIGURA 5: Hemoglobina de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

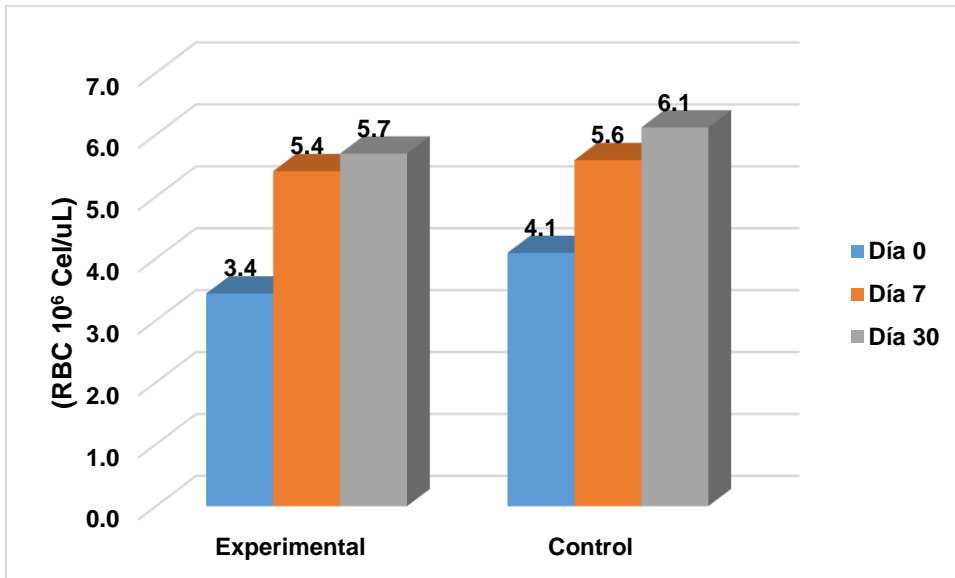


FIGURA 6: Glóbulos rojos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

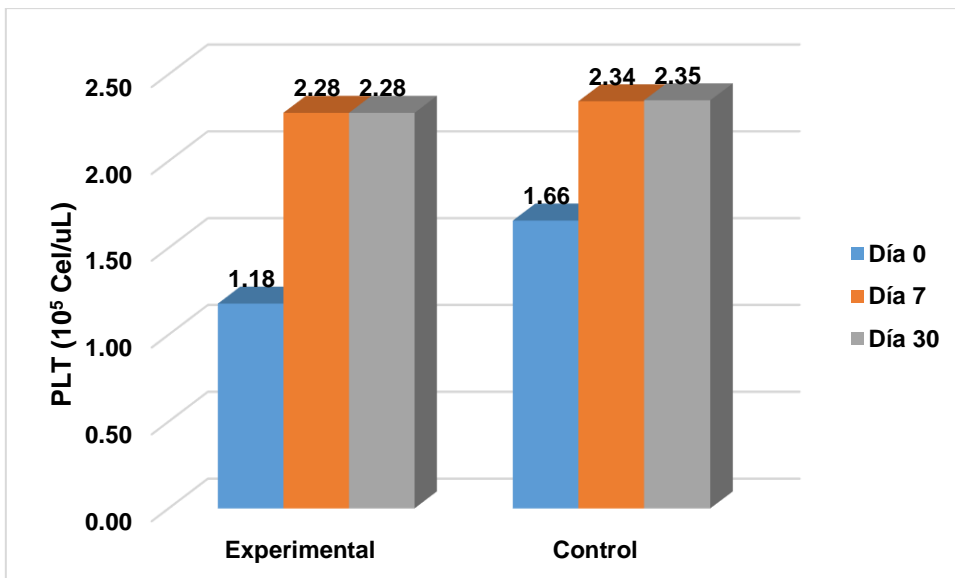


FIGURA 7: Plaquetas de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

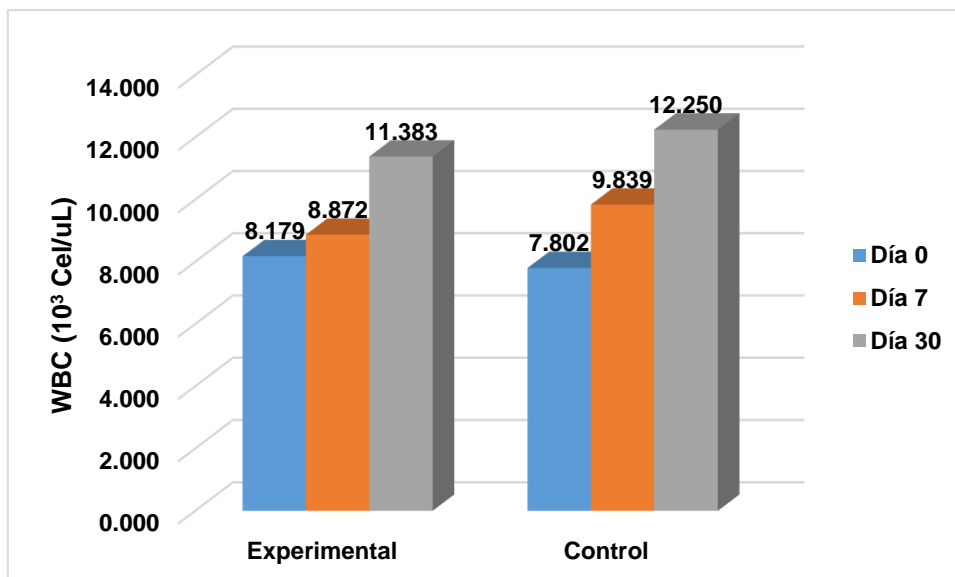


FIGURA 8: Leucocitos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

De acuerdo a lo mostrado en la **tabla 3**, se observa que antes de someter a los caninos a tratamiento con los hidrolizados proteicos de pescado (HPP) las medias del hematocrito de este grupo fueron muy inferiores a las del grupo control y además, a tan solo una semana (día 7) de administrados los HPP se logró un cambio significativo ($p < 0,05$) de dicha variable (anexo 10), la cual se mantiene estos cambios y sigue incrementándose moderadamente hasta el día 30 de evaluación. Asimismo, al correr la prueba T de Student (anexo 11 y 12) para ambos grupos de estudio con un nivel de significancia del 95%, los resultados fueron más favorables para el grupo donde se utilizó los HPP ($p = 0,035$).

En cuanto a la variable hemoglobina al grupo que se administró HPP tuvo la media más baja y el 94% de los pacientes antes de empezar el estudio presentaron anemia en comparación del 78% del grupo control (anexo 8 y 9). Pese a ello, los cambios que se lograron después de administrados los HPP tuvieron diferencia significativa ($p = 0,049$) (13 y 14). Así mismo, al conocer el análisis de varianza y el test de Tukey (anexo 10) se puede observar diferencias altamente significativas ($p < 0,05$) para el recuento total de eritrocitos del grupo que se usó los HPP. Tomados en conjunto, el aumento del HTO, RBC y HGB en el grupo donde se administró los HPP indica un aumento de la eritropoyesis y

como es sabido, para una eritropoyesis activa aparte de hierro, folato y B12, se requiere cantidades adecuadas de proteína (51). Por lo tanto, estos efectos positivos que ocurrieron se deben a que los HPP proporcionan cadenas de aminoácidos (fragmentos de proteína), que se sabe que aumenta al regulador principal de la eritropoyesis (producción de eritropoyetina) (51, 52).

Con respecto a la variable plaquetaria, antes de someter a los perros al HPP, el 67% de los pacientes de este grupo presentaron trombocitopenia con respecto al 33% del grupo control (anexo 8 y 9). Sin embargo, en la primera semana de haber aplicado los HPP esta alteración fue resuelta, siendo estos efectos estadísticamente significativos ($p=0,000$) al aplicar la prueba ANOVA y el test de Tukey (anexo 10). Esto era de esperarse, ya que, la mayoría de los pacientes en estudio se encontraron en la fase aguda de la enfermedad y en esta fase la trombocitopenia suele deberse principalmente a la vasculitis generada por la bacteria (2). En ese sentido y con base a evidencias científicas, los hidrolizados proteicos de pescado tienen propiedades antiinflamatorias (30, 31) y por ende, resolviéndose la vasculitis se corrige la pérdida de plaquetas por consumo, incrementándose rápidamente dicha variable.

Estos efectos positivos mencionados en los párrafos anteriores, son similares a los reportados por Valdivieso-Iñonan (14), que al administrar el sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina B12 como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con *Ehrlichia canis* produjeron un aumento altamente significativo para el recuento eritrocitario ($p=0,007$); hematocrito ($p=0,009$) y en la hemoglobina ($p=0,017$); no siendo significativo para plaquetas ($p=0,062$). En ese mismo contexto, Soltanian *et al.* (23), evaluaron los efectos de la silimarina a un grupo de canes con sepsis inducida por lipopolisacáridos (LPS) en dosis bajas logrando niveles estadísticamente significativos del conteo total de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito ($p<0,05$); demostrando así la eficacia de la silimarina en la protección de los glóbulos rojos y en el suministro de oxígeno a los órganos.

Asimismo, resultados muy similares a los encontrados en nuestra investigación fueron los de Anturaniemi *et al.* (27) que al evaluar los parámetros hematológicos en sangre de perros alimentados con dos dietas distintas; encuentran diferencias

significativas favorables para el recuento de glóbulos rojos ($p=0,04$), concentración media de hemoglobina ($p=0,03$) y conteo de plaquetas ($p=0,04$) para la dieta que tenía mayor porcentaje de proteína. Por el contrario Gogulski *et al.* (22), encontraron resultados diferentes a los hallados en nuestro estudio, pues estos autores evaluaron la suplementación de silimarina en un grupo de perros sanos y en otro grupo de perros con hepatopatías de origen idiopático donde no encontraron ningún efecto significativo sobre los parámetros hematológicos entre los grupos en estudio ($p>0,05$).

Finalmente, el recuento total y diferencial de leucocitos antes de empezar el tratamiento tanto para el grupo experimental como de control, estuvieron dentro del rango de referencia; este suceso pudo deberse a que la mayoría de los pacientes en estudio se encontraron en fase aguda de la enfermedad y los cambios en los leucocitos eran mínimos. Los cambios generados para esta variable al adicionar los HPP fueron desde 8179 cel./ μL a 11383 cel./ μL , pese a ello no hubo diferencia estadística significativos con respecto al grupo control ($p>0,05$) (ver anexo 19 y 20). Estos resultados son semejantes a los reportados por Silva *et al* (16) que al evaluar el perfil hematológico en dos protocolos de terapia de Ehrlichiosis canina obtuvieron cambios muy discretos para la variable en cuestión.

4.3. Efecto coadyuvante de la administración oral de hidrolizados proteicos de pescado sobre los valores bioquímicos de los caninos diagnosticados con Ehrlichiosis canina

Tabla 4: Valores bioquímicos de los caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y al finalizar el mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

Parámetros	Grupos	Día 0	Día 7	Día 30	Valores de referencia (50)
		Medias			
Albúmina (g/dL)	Experimental	2,446	2,652	2,922	2,9 - 4,0
	Control	2,244	2,664	3,173	
ALT (U/L)	Experimental	20,708	20,828	20,698	4,0 - 70,0
	Control	20,682	21,096	21,531	
AST (U/L)	Experimental	23,254	22,702	22,481	12,0 - 55,0
	Control	22,668	22,348	22,727	
BILt (mg/dL)	Experimental	0,418	0,383	0,408	< 0,52
	Control	0,391	0,419	0,427	
FA (U/L)	Experimental	159,194	157,456	146,031	15 - 128
	Control	158,136	161,625	151,333	
PT (g/dL)	Experimental	6,040	5,622	6,591	5,6 - 7,5
	Control	5,787	7,121	7,822	
Lact. (mmol/L)	Experimental	5,178	4,039	3,467	0,3 - 2,5
	Control	4,806	3,878	3,067	
Ac. úrico (g/dL)	Experimental	1,604	1,599	1,504	< 2
	Control	1,529	1,524	1,574	
Urea (mg/dL)	Experimental	66,378	56,999	45,196	20 - 40
	Control	70,680	54,116	49,775	
Cre. (mg/dL)	Experimental	2,782	4,350	3,481	0,5 - 1,6
	Control	3,654	3,216	3,286	

Fuente: elaboración propia (anexo 21, 22, 23 y 24).

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BILt: bilirrubina total; FA: fosfatasa alcalina; PT: proteínas totales; Lact: lactato; Cre: creatinina.

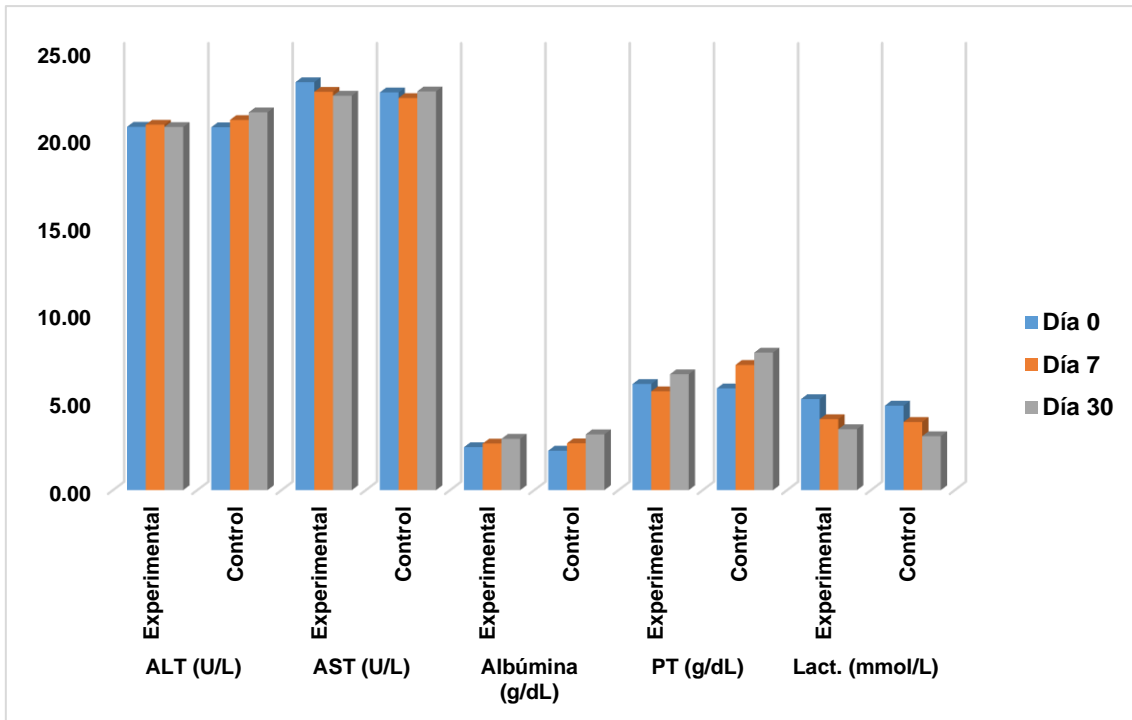


FIGURA 9: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y después del mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; PT: proteínas totales; Lact: lactato

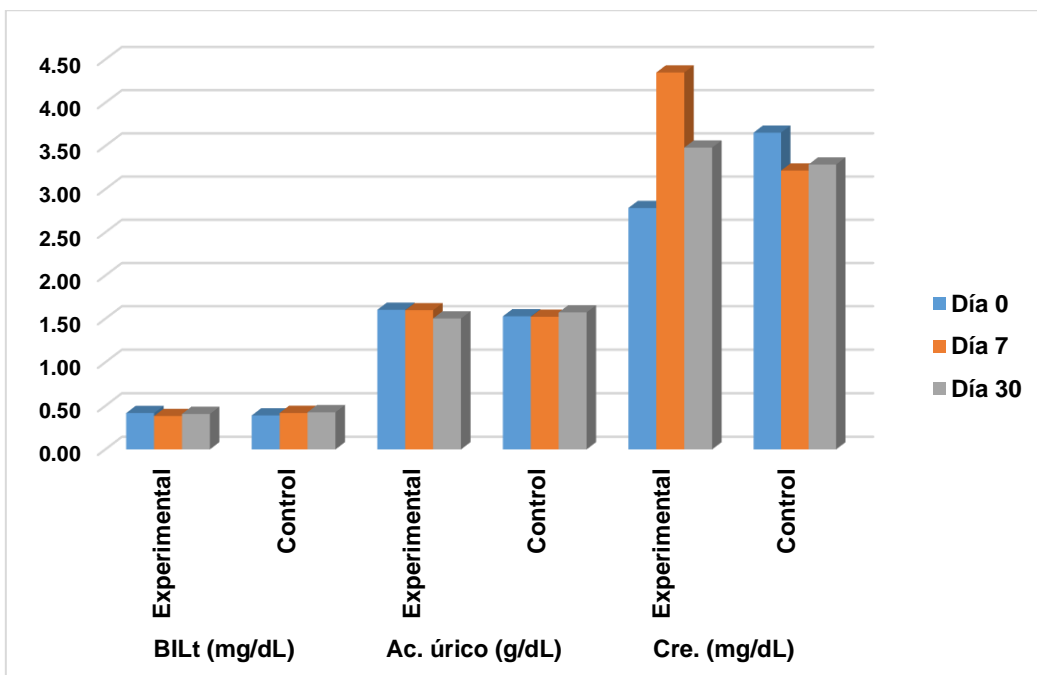


FIGURA 10: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y después del mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

BILt: bilirrubina total; Cre: creatinina

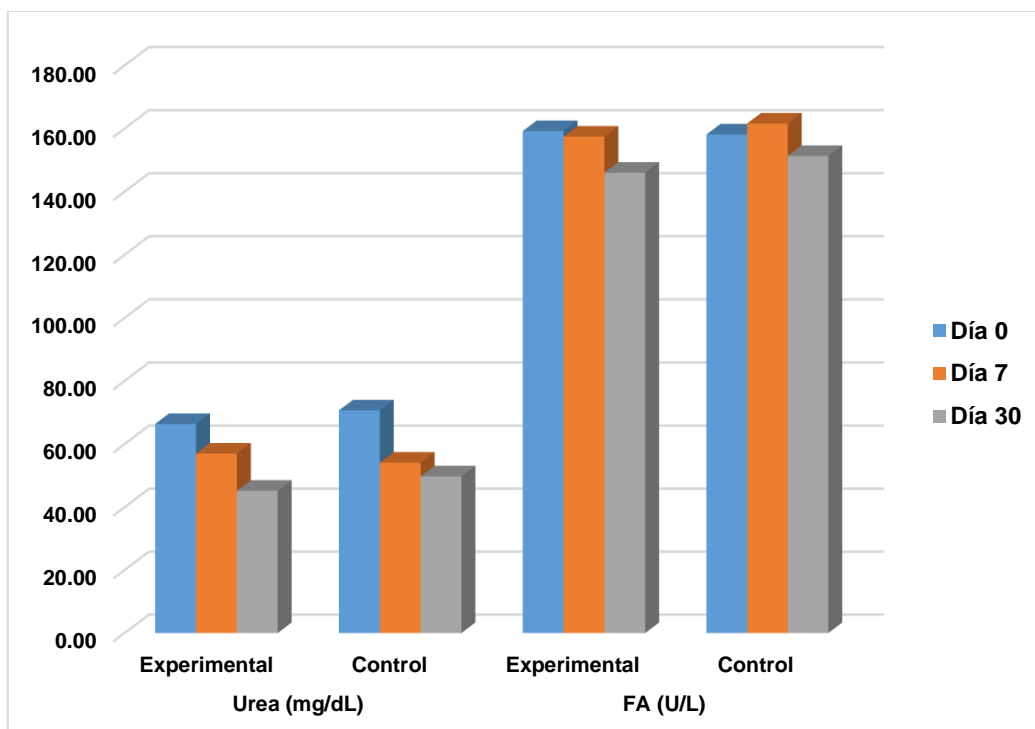


FIGURA 11: Valores de enzimas de caninos del grupo experimental y control antes de empezar el tratamiento de *E. canis*, durante y después del mismo en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

FA: fosfatasa alcalina

En la **tabla 4** se resumen los resultados de las medias obtenidas de ambos grupos de estudio. Al efectuar la prueba ANOVA, sólo se evidenció diferencia significativa en la albúmina y el lactato tanto del grupo experimental como de control ($p < 0,05$) (anexo 21 y 22). La albúmina fue el parámetro que más se halló afectado y los cambios positivos después de la administración de los HPP recién se notó al día 30 de evaluación. Las razones de la hipoalbuminemia en nuestra investigación pueden ser: la albúmina es una proteína de fase aguda negativa y así también la vasculitis en Ehrlichiosis aguda genera pérdidas hacia el intersticio celular o en su fase crónica provoca pérdidas a nivel renal (2, 36).

Por otro lado, antes de empezar el tratamiento para *E. canis*, las concentraciones del lactato estaban por encima del rango de referencia y después de aplicar los HPP, estos valores se redujeron en un 33%, pero aún seguían elevados. Estos hallazgos tienen lógica, ya que, el lactato está directamente relacionada con la disponibilidad de oxígeno en el organismo y es un buen indicador de hipoperfusión tisular (2, 53), y los caninos de esta investigación eran pacientes

que cursaban con cuadros de anemia, inapetentes y agitados (febriles); siendo condiciones para que se incremente este parámetro. En cambio, no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) en la evaluación de proteínas totales entre los dos grupos de estudio. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este parámetro no se debe evaluar solo, siempre hay que relacionarlo con la albúmina y globulinas (2). En este estudio hubo pacientes con proteínas totales normales o ligeramente incrementados, asociados a hipoalbuminemia e hiperglobulinemia.

Estos resultados encontrados en nuestra investigación se asemejan a los reportados por Gogulski *et al.* (22) quienes no encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en las concentraciones de albúmina y proteínas totales de caninos diagnosticados con hepatopatías de origen idiopático que fueron tratados con un hepatoprotector comercial (silimarina). De igual forma, Silva *et al.* (16) obtuvieron resultados similares a los encontrados en nuestro estudio; no encontrando diferencias significativas ($p > 0,05$) entre dos grupos de caninos que fueron diagnosticados y tratados para *E. canis*. Por el contrario, Anturaniemi *et al.* (27) encontraron resultados significativos para proteínas totales ($p = 0,026$) y albúmina ($p < 0,001$) al evaluar el efecto de una dieta con alto contenido de proteínas en un grupo de 19 caninos.

Con lo que respecta ALT, AST, BILt; úrea y creatinina estas enzimas se encontraron desde un inicio dentro del rango de referencia reduciéndose paulatinamente en el grupo experimental, pero sin marcar diferencia estadística ($p > 0,05$) (anexo 21 y 22). La razón de estos hallazgos, puede ser a que el hígado es un órgano multifuncional con alto grado de reparación y su reserva funcional es muy grande (60 a 80%). Por lo tanto, los signos clínicos aparecerán cuando exista un daño agudo grave o un daño crónico muy extendido o cuando sólo quede una funcionalidad de menos del 20% de los hepatocitos (16, 50).

La única excepción encontrada en nuestro estudio fue para la fosfatasa alcalina, ya que, este parámetro se encontró por encima de los valores de referencia y así permaneció hasta después de culminar los tratamientos. Esto pudo deberse a que nuestra población de estudio tuvo una mediana de 9 meses de edad y en los animales jóvenes hay actividad osteoblástica. Por tanto, en cachorros los valores normales de FA pueden llegar hasta duplicarse (50).

Estos resultados mencionados en los dos párrafos anteriores, concuerdan con los reportados por Anthony *et al.* (25), quienes evalúan el efecto durante 6 meses del ácido α -lipoico como suplemento sobre los valores hematológicos y bioquímicos en perros adultos sanos, los cuales en todo momento se mantuvieron dentro de los rangos de referencia. Así mismo, Anturaniemi *et al.* (27) al evaluar dos dietas con distintas concentraciones de carbohidratos y proteínas en caninos, lograron sólo reducir significativamente la FA ($p < 0,001$) y el resto de parámetros bioquímicos permanecieron constantes.

No obstante, Gogulski *et al.* (22) obtienen resultados diferentes a los encontrados en nuestro estudio, estos investigadores evaluaron el efecto hepatoprotector de la silibina en caninos con distintas hepatopatías; sólo ALT, AST, urea y BILt presentaron cambios significativos ($p = 0,012$), ($p = 0,016$) y ($p = 0,045$) ($p = 0,037$) respetivamente. Mientras tanto para creatinina y FA no hubo diferencia estadística ($p > 0,05$). Estos efectos eran de esperarse debido que este grupo de pacientes tenían antecedentes de problema hepático, mientras que los pacientes que integraron nuestra investigación todas las enzimas hepáticas estaban normales.

Por último, Soltanian *et al.* (22) y Olaya (15) obtuvieron efectos distintos a los logrados en nuestro estudio; los primeros autores lograron una disminución significativa de las enzimas AST ($p = 0,001$) y FA ($p < 0,001$); así también efectos no significativos para ALT ($p = 0,172$); y el segundo obtuvo una disminución estadística significativa ($p < 0,05$) de las enzimas ALT y AST en caninos diagnosticados con *E. canis* y tratados con doxiciclina y un hepatoprotector comercial.

4.5. Eficacia del tratamiento de Ehrlichiosis canina mediante la prueba molecular PCR

Tabla 5: Resultados de la prueba de PCR para *E. canis* (día 7) en caninos de ambos grupos de estudio, en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

	Control	Experimental	Total	Diferencia estadística
Negativos	13	16	29	Valor Chi ² = 1,596 Sig. = 0,206
Positivos	5	2	7	
Total	18	18	36	

Fuente: elaboración propia.

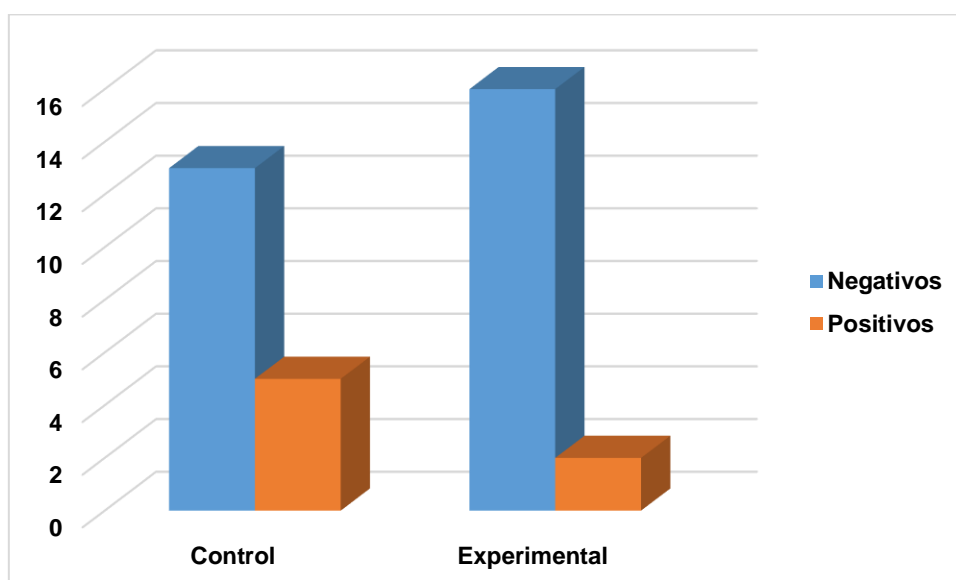


FIGURA 12: Resultados de la prueba PCR para *E. canis* (día 7) en caninos de ambos grupos de estudio, en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

De acuerdo a la **tabla 5**, a tan solo 7 días de tratamiento, en el grupo experimental sólo el 11% arrojaron positivo a la prueba PCR, mientras que en el grupo control el 27% de los pacientes aún se mantenían como positivos a *E. canis*. Sin embargo al contrastar con la prueba estadística no se evidenció diferencia significativa en ambos grupos de estudio. Estos hallazgos de nuestra investigación son similares a los reportados por McClure *et al.* (54) quienes monitorearon el tratamiento mediante PCR para *E. canis* cada dos semanas a caninos infectados experimentalmente durante las tres fases de la enfermedad (aguda, subclínica y crónica). La sangre recolectada de perros tratados durante

la fase aguda y subclínica, se volvieron PCR negativa para *E. canis* a medida que mejoraron los signos clínicos, pero las muestras de sangre recolectadas de perros tratados durante la fase crónica permanecieron intermitentemente positivas para PCR.

Tabla 6: Resultados de la prueba molecular después de haber finalizado el tratamiento de Ehrlichiosis en los caninos de ambos grupos de estudio, en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

	Control	Experimental	Total	Diferencia estadística
Negativos	17	18	35	Valor Chi ² = 1,029
Positivo	1	0	1	
Total	18	18	36	Sig. = 0,310

Fuente: elaboración propia

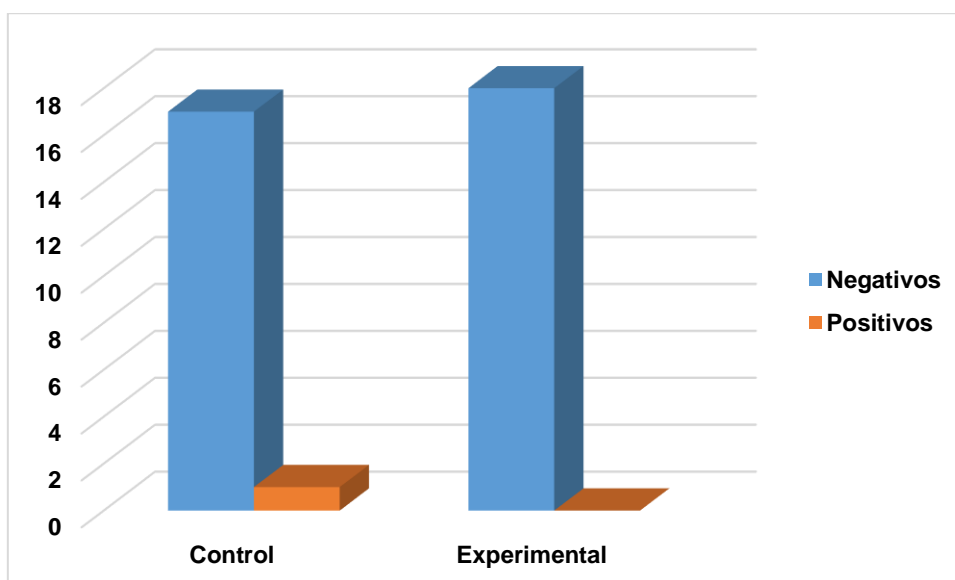


FIGURA 13: Resultados de la prueba PCR para *E. canis* (día 30) en caninos de ambos grupos de estudio, en el distrito de Zarumilla - Tumbes, 2022.

Como se puede apreciar en la **tabla 6**, tanto al grupo control como al experimental se les hizo el PCR de *E. canis* (día 30) y el 100% de los pacientes del grupo experimental arrojan como negativos; mientras que en el grupo control

aún hubo un 2,77% de canes positivos a pesar que ya no manifestaban signos clínicos de la enfermedad; pero no hubo diferencia estadística significativa en ambos grupos. Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Sato *et al.* (26) que evaluaron mediante PCR a pacientes que terminaron su tratamiento para *E. canis* y para conocer si se reactivaría la infección fueron sometidos a fármacos inmunosupresores. Estos autores determinan que no hubo evidencia de activación de la infección por *E. canis* después del evento inmunosupresor.

V. CONCLUSIONES

- Del total de las muestras analizadas mediante la técnica de PCR convencional, en el 57% se detectó ADN de *E. canis* con un tamaño de banda esperado. No encontrándose asociación entre la edad, sexo, manchas hemorrágicas, presencia y/o antecedentes de garrapatas al examen clínico con la presencia de ADN para *E. canis*. No obstante, la fiebre, secreción óculo-nasal, linfadenomegalia superficial y grupo racial tienen mayor probabilidad de tener resultados positivos.
- Ambos grupos de estudio promovieron una respuesta positiva en los valores hematológicos. Sin embargo, con el grupo experimental se obtuvo mayor efecto en la variable hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, plaquetas y recuento total y diferencial de leucocitos. No obstante, sólo fueron estadísticamente significativos para la variable hematocrito y hemoglobina en comparación al grupo control.
- Con respecto a los parámetros bioquímicos, dentro de los grupos los cambios fueron sólo estadísticamente significativos para la corrección de la hipoalbuminemia y del lactato. Para las demás variables, los cambios fueron discretos y se mantuvieron en los rangos de referencia.
- La persistencia de perros positivos al PCR a pesar del tratamiento, nos indica que la fase de la enfermedad durante la cual se inicia el mismo influye en los resultados de estos tratamientos. Considerando esto y partiendo de las evidencias anteriores, los HPP son una buena alternativa para la terapia combinada en perros diagnosticados con *E. canis*.

VI. RECOMENDACIONES

- De acuerdo a los resultados de la investigación y nuestra poca experiencia clínica trabajando en una zona endémica a enfermedades transmitidas por vectores, se recomienda el uso de más de una técnica para mejorar el diagnóstico de *E. canis*.
- Vale la pena seguir investigando los efectos de los HPP como terapia combinada, asimismo se recomienda aumentar los días de estudio para mejorar los resultados.
- En la clínica diaria de pequeños animales, debido a la falta de equipos y limitaciones económicas por parte de los propietarios, es un reto identificar con precisión un trastorno hepático. Por lo tanto, el uso de los HPP como coadyuvante es completamente aceptable y razonable.
- Siendo documentado la Ehrlichiosis canina como una zoonosis y los informes contradictorios sobre la eliminación de *E. canis* después del tratamiento con doxiciclina; son buenas razones para realizar más estudios enfocados a este problema.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinedo-Flores RK. Prevalencia de anticuerpos de *Ehrlichia canis*, determinado por el ensayo inmunocromatográfico, en *Canis Lupus Familiaris* del Caserío de “Pechichal” – Tumbes. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Nacional de Tumbes; 2018. Disponible en <http://repositorio.untumbes.edu.pe/handle/20.500.12874/295>
2. Nelson WR, Couto CG. Medicina interna de pequeños animales. España. 6 Ed.: Grupo Asis Biomedica SL; 2020.
3. Rima M, Rima M, Fajloun Z, Sabatier JM, Bechinger B, Naas T. Antimicrobial Peptides: A Potent Alternative to Antibiotics. *Antibiotics* [Internet] 2021 [Consultado 15 octubre de 2021]; 10:1095. Disponible en <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/9/1095/htm>
4. Sridhar K, Inbaraj BS, Bing-Huei Ch. Recent developments on production, purification and biological activity of marine peptides. *Food Research International* [Internet] 2021 [Consultado 15 octubre de 2021]; 147:110468. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0963996921003677>
5. Zhang, QY., Yan, ZB., Meng, YM. et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential. *Military Med Res* [Internet] 2021 [Consultado 15 octubre de 2021]; 8(48):2-5. Disponible en <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-021-00343-2.pdf>
6. Abuine R, Rathnayake AU, Byun HG. Biological activity of peptides purified from fish skin hydrolysates. *Fisheries and Aquatic Sciences* [Internet] 2019 [Consultado 16 octubre de 2021]; 22(10):2-14. Disponible en <https://fas.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s41240-019-0125-4.pdf>

7. Ibarra-Valencia MA, Espino-Solis GP, Estrada BE, Corzo G. Immunomodulatory Responses of Two Synthetic Peptides against Salmonella Typhimurium Infection. *Molecules* [Internet] 2021 [Consultado 20 octubre de 2021]; 26(18):5573. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466354/>
8. Wu S, Zhang F, Huang Z, Liu H, Xie Ch, Zhang J, Thacker PA, Qiao S. Effects of the antimicrobial peptide cecropin AD on performance and intestinal health in weaned piglets challenged with *Escherichia coli*. *Peptides* [Internet] 2012 [Consultado 20 octubre de 2021]; 35(2):225-230. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196978112001659?via%3Dihub>
9. Olavegoya-Espichán PS. Evaluación del efecto de la administración oral de péptidos de colágeno de anchoveta sobre el mecanismo de cicatrización tisular en animales ovariectomizados. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017. Disponible en <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/1346>
10. Ugarte-Ruiz M, Álvarez J, Escudero JA, González-Zorn B, Miguela-Villoldo P, Moreno MA, Rebollada-Merino A, Rodríguez- Bertos A, Domínguez L. Resistencias antimicrobianas y One Health. [Internet] 2020 [Consultado 20 octubre de 2021]. Disponible en http://www.redrisa.es/redrisa---vetmasi/actualidad/resistencias-antimicrobianas-y-one-health_307_124_418_0_1_in.html
11. Ramírez-Guerra HE, Ramírez-Suárez JC, Mazorra-Manzano MA. Propiedades biológicas de péptidos derivados del colágeno de organismos marinos. *Biotecnia* [Internet] 2013 [Consultado 20 octubre de 2021]; 15(3):34-45. Disponible en <https://biblat.unam.mx/hevila/Biotecnia/2013/vol15/no3/6.pdf>
12. Montero-Barrantes M. Hidrolizados proteicos a partir de subproductos de la industria pesquera: obtención y funcionalidad. *Agromeso* [Internet]

- 2021 [Consultado 20 octubre de 2021]; 32(2):681-699. Disponible en <https://www.redalyc.org/journal/437/43766744024/html/>
13. Aysul N, Ural K, Cetinkaya H, Kuskucu M, Toros G, Eren H, Durum C. Doxycycline-Chloroquine Combination for the Treatment of Canine Monocytic Ehrlichiosis. *Acta Scientiae Veterinariae* [Internet] 2012 [Consultado 25 octubre de 2021]; 40(2):1-7. Disponible en <https://www.redalyc.org/pdf/2890/289023567005.pdf>
14. Valdiviezo – Inoñán MA. “Efecto del sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina B12 como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con *Ehrlichia canis* en Iquitos, 2019”. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019. Disponible en <https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/5285/BC-%203927%20VALDIVIESO%20INO%c3%91AN.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Olaya – Guzman AJ. Efecto hepatoprotector del ácido tióctico en *canis familiaris* con Ehrlichiosis canina tratados con doxiciclina en el distrito de Trujillo. [Internet] (Tesis de grado) Universidad Privada Antenor Orrego; 2017. Disponible en http://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/2954/1/REP_MED.VETE_ALVARO.OLAYA_EFECTO.HEPATOPROTECTOR.%c3%81CIDO.TI%c3%93CTICO.CANIS.FAMILIARIS.EHRLICHIOSIS.CANINA.TRATADOS.DOXICICLINA.DISTRITO.TRUJILLO.pdf
16. Silva - Tavares AC, Soares dos Santos JR, Nunes da Silva RM, Lira de Santana V, de Moura Martins FS, Rodrigues – Falcão BM, Tanikawa A, Monte de Almeida T, Melo Vaz AF, Pereira de Souza A. Prednisolone associated with doxycycline on the hematological parameters and serum proteinogram of dogs with ehrlichiosis. *Ciênc. Rural* [Internet] 2021 [Consultado 25 octubre de 2021]; 51(3): e20200335. Disponible en <https://www.scielo.br/j/cr/a/yDpKXRYtbsnMHY5hJsnLCFg/?lang=en&format=pdf>

17. Merino-Charrez O, Badillo-Moreno V, Loredano-Osti J, Barrios-García H, Carvajal-de-la-Fuente V. Molecular detection of Ehrlichia canis and Anaplasma phagocytophilum and hematological changes of infected dogs. Abanico vet [Internet]. 2021 [Consultado 25 agosto 2022]; 11:1-16. Disponible en <https://www.scielo.org.mx/pdf/av/v11/2448-6132-av-11-e119-en.pdf>
18. Do T, Phoosangwalthong P, Kamyinkird K, Kengradomkij C, Chimnoi W, Inpankaew T. Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Stray Dogs and Rhipicephalus sanguineus sensu lato Ticks from Bangkok, Thailand. Pathogens [Internet]. 2021 [Consultado 20 agosto 2022]; 10(5): 561. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8148546/pdf/pathogens-10-00561.pdf>
19. Lara B, Conan A, Thrall MA, Ketzis JK, Branford GC, Rajeev S. Serologic and Molecular Diagnosis of Anaplasma platys and Ehrlichia canis Infection In Dogs in an Endemic Region. Pathogens [Internet]. 2020 [Consultado 20 agosto 2022]; 9(6): 488. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350331/pdf/pathogens-09-00488.pdf>
20. Sánchez RO, Bazzano V, Félix ML, Armúa-Fernández MT, Venzal JM. Ehrlichiosis monocítica canina en la provincia de Entre Ríos, Argentina: confirmación molecular de casos en la ciudad de Concordia. Cienc. vet. [Internet]. 2020 [Consultado 20 agosto 2022]; 19(1): 16-22. Disponible en <http://www.scielo.org.ar/pdf/favecv/v19n1/2362-5589-favecv-19-1-3.pdf>
21. Vicente-Villanueva AE. Detección de Ehrlichia canis mediante PCR en tiempo final en muestras de sangre canina sospechosas provenientes de la zona de Lima Norte [Internet] (Tesis de grado) Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017 [Consultado 25 octubre de 2021]. 24p. disponible en https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1374/Deteccion_VicenteVillanueva_Andrea.pdf?sequence=1&isAllowed=y

22. Gogulski M, Cieślak A, Grabska J, Ardois M, Pomorska-Mól M, Paweł A, Kołodziejcki, Libera K, Stropfová V, Szumacher-Strabel M. Effects of silybin supplementation on nutrient digestibility, hematological parameters, liver function indices, and liverspecific mi-RNA concentration in dogs. *BMC Vet. Res.* [Internet]. 2021 [Consultado 20 agosto 2022]; 17(228): 1746-6148. Disponible en <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-021-02929-3#citeas>
23. Soltanian A, Mosallanejad B, Jalali MR, Varzi HN, Ghorbanpour M. Comparative evaluation of therapeutic effects of silymarin and hydrocortisone on clinical and hematological alterations, and organ injury (liver and heart) in a low-dose canine lipopolysaccharide-induced sepsis model. *Foro Vet. Res.* [Internet]. 2020 [Consultado 20 agosto 2022]; 11(3): 235-241. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7597787/pdf/vrf-11-235.pdf>
24. Selim A, Alanazi AD, Sazmand A, Otranto D. Seroprevalence and associated risk factors for vector-borne pathogens in dogs from Egypt. *Parasites Vectors.* [Internet]. 2021 [Consultado 20 agosto 2022]; 175(14). Disponible en <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-021-04670-0#citeas>
25. Anthony RM, MacLeay JM, Jewell DE, Brejda JJ, Gross KL. Alpha-Lipoic Acid Is an Effective Nutritive Antioxidant for Healthy Adult Dogs. *Animals (Basel).* [Internet] 2021 [Consultado 20 agosto 2022]; 11(2):274. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912130/>
26. Sato M, Veir JK, Shropshire SB, Lappin MR. Ehrlichia canis in dogs experimentally infected, treated, and then immune suppressed during the acute or subclinical phases. *J Vet Intern Med.* [Internet] 2020 [Consultado

- 20 agosto 2022]; 34(3): 1214–1221. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.15750>
27. Anturaniemi J, Zaldívar-López S, Moore R, Kosola M, Sankari S, Barrouin-Melo SM, Hielm-Björkman A. The effect of a raw vs dry diet on serum biochemical, hematologic, blood iron, B12, and folate levels in Staffordshire Bull Terriers. *Vet Clin Pathol*. [Internet]. 2020 [Consultado 20 agosto 2022]; 49(2): 258-269. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/vcp.12852>
28. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura FAO. El estado mundial de la pesca y la acuicultura 2020. La sostenibilidad en acción. [Internet] Roma 2020; [Consultado 28 octubre de 2021]. Disponible en <https://www.fao.org/3/ca9229es/ca9229es.pdf>
29. Cardoza – Ramirez AL, Guerra Espinoza MG, Palomino Ramos AR. Uso de hidrolizados de pescado en la acuicultura: una revisión de algunos resultados beneficiosos en dietas acuícolas. *Manglar* [Internet] 2021 [Consultado 28 octubre de 2021]; 18(2): 215-222. DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/manglar.2021.029>
30. Chalamaiah M, Dinesh – kumar B, Hemalatha R, Jyothirmayi T. Fish protein hydrolysates: Proximate composition, amino acid composition, antioxidant activities and applications: A review. *Food Chemistry* [Internet] 2012 [Consultado 28 octubre de 2021]; 135 (4) 3020–3038. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814612010990?via%3Dihub>
31. Kang HK, Lee HH, Seo CH, Park Y. Antimicrobial and Immunomodulatory Properties and Applications of Marine-Derived Proteins and Peptides. *Mar Drugs*. [Internet] 2019 [Consultado 28 octubre de 2021]; 17(6):350. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628016/pdf/marinedrugs-17-00350.pdf>

32. Ennaas N, Hammami R, Beaulieu L, Fliss I, Production of antibacterial fraction from Atlantic mackerel (*Scomber scombrus*) and its processing by-products using commercial enzymes. *Food and Bioproducts Processing* [Internet] 2015 [Consultado 28 octubre de 2021]; 96:145–153. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960308515001029>
33. Ennaas N, Hammami R, Gomaa A, Bédard F, Biron É, Subirade M, Subirade M, Beaulieu L, Fliss I. Collagencin, an antibacterial peptide from fish collagen: Activity, structure and interaction dynamics with membrane. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet] 2016 [Consultado 06 Noviembre de 2021]; 473(2):642–647. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X1630434X>
34. World Small Animal Veterinary Association (Wsava). Treatment of Canine Ehrlichiosis [Internet] 2011 [Consultado 06 Noviembre de 2021] Disponible en <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=5124317&pid=11343&>
35. Mylonakis ME, Harrus S, Breitschwerdt EB. An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Vet J.* [Internet] 2019 [Consultado 06 Noviembre de 2021]; 246:45-53. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023318306488?via%3Dihub>
36. Harrus S, Waner T. Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): an overview. *Vet J.* [Internet] 2011 [Consultado 06 Noviembre de 2021]; 187(3):292-6. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090023310000353?via%3Dihub>

37. Tanikawa A, Labruna MB, Costa A, Aguiar DM, Justiniano SV, Mendes RS, Melo AL, Alves CJ, Azevedo SS. *Ehrlichia canis* in dogs in a semiarid region of Northeastern Brazil: serology, molecular detection and associated factors. Res Vet Sci. [Internet] 2013 [Consultado 10 Noviembre de 2021]; 94(3):474-7. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528812003104>
38. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio MP. Metodología de la investigación. [Internet] 6° Ed. McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A México; 2014 [Consultado 10 Noviembre de 2021]. 634p. disponible en <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
39. Isaza-Arcila D, Grajales-Patiño LM. Prevalencia de infección por hemoparásitos de caninos que fueron atendidos en una clínica veterinaria de la ciudad de Medellín, durante el período comprendido entre agosto de 2011 y julio de 2013 [Internet] (Tesis de grado). Corporación Universitaria Lasallista; 2015. Disponible en http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/1735/1/Prevalencia_infeccion_hemoparasitos_caninos.pdf
40. Naranjo – Hurtado NT. “Frecuencia de Erliquiosis y Anaplasmosis en canes con historial de garrapatas atendidos en una Clínica Veterinaria particular en la provincia de Piura, Perú durante el período primavera-verano 2017/2018”. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018. Disponible en https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/3703/Frecuencia_NaranjoHurtado_Natalia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
41. Jaramillo - Arango CJ, Martínez – Maya JJ. Epidemiología veterinaria. El Manual Moderno; 2010
42. Arostegui – Rodríguez HA, Maldonado Bermúdez ML. Alteraciones sistémicas asociados a hemoparásitos transmitidos por la garrapata

- marrón (*Rhipicephalus sanguineus*) en caninos, atendidos en la clínica veterinaria Obregón, en el periodo de mayo a octubre del año 2016. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Nacional Agraria; 2016. Disponible en <https://repositorio.una.edu.ni/3621/1/tnl73a769.pdf>
43. Chavesta – Tepe MA. “Prevalencia de Eriquiosis canina y hallazgos hematológicos en la clínica veterinaria vet. center, lurigancho chosica - 2018”. [Internet] (Tesis de grado). Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2019. Disponible en https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/8617/Chavesta_Tepe_Manuel_Antonio.pdf?sequence=1&isAllowed=y
44. Mylonakis ME, Theodorou KN. Canine Monocytic Ehrlichiosis: an update on diagnosis and treatment. Acta Vet [Internet] 2017 [Consultado 10 Noviembre de 2021]; 67(3):299-317. Disponible en <https://sciendo.com/pdf/10.1515/acve-2017-0025>
45. Fourie-Josephus J, Horak-Ivan, Crafford-Dionne, Erasmus-Heidi L, Botha-Ockert J. The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. JS Afr. Veterinario. Assoc. [Internet] 2015 [Consultado 20 Noviembre de 2021]; 86(1):1-10. Disponible en <http://www.scielo.org.za/pdf/jsava/v86n1/02.pdf>
46. Araújo–Neves C, Reiner Silveira de Moraes R, Kaline–Ogliari, Severino–Neto AC, de Souza Ramos DG, Casaro–Saturnino K. Hematological and histopathological changes in medular aplasia resulting from *Ehrlichia canis* infection in a Border collie dog. Acta Vet. Bras. [Internet] 2021 [Consultado 20 Noviembre de 2021]; 275-280. Disponible en <https://periodicos.ufersa.edu.br/index.php/acta/article/view/10149/10777>
47. Piratae S, Dokkaew K, Inthapan B, Detput S, Phosri A. Associated risk factors and haematological presentation of *Ehrlichia canis* infected dogs in Phitsanulok, Thailand. Ann Parasitol. [Internet] 2020 [Consultado 20

- Noviembre de 2021]; 66(3):385-390. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128864/>
48. Federación Cinológica Internacional FCI. [Internet]. Disponible en <http://www.fci.be/es/Nomenclature/>
49. Upscience LABS. SOLUTIONS. [Internet]. Disponible en <https://www.upsience-labs.com/my-account/#>
50. Ochoa LN, Bouda J. Patología clínica veterinaria. México. 2° ED.: DR Universidad Autónoma de México; 2014
51. Sasaki R, Ohnota H, Yanagawa S, Chiba H. Dietary protein-induced changes of the erythropoietin level in rat serum. *Agric Biol Chem*. [Internet] 1985 [Consultado 25 Noviembre de 2022]; 49(9):2671-2683. Disponible en <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00021369.1985.10867148>
52. Okano M, Ohnota H, Sasaki R. Protein deficiency impairs erythropoiesis in rats by reducing serum erythropoietin concentration and the population size of erythroid precursor cells. *J Nutr*. [Internet] 1992 [Consultado 25 Noviembre de 2022]; 122(7): 1376-83. Disponible en <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/122/7/1376/4769441?redirectedFrom=fulltext&login=false>
53. Ramírez PG, García RD, Ortega AG, Campuzano G, Malumbres S, Soria M, Pérez MM, Segarra XN, Sáez PO, Oujo E, Barcenilla R, Soto AB. Lactato: utilidad clínica y recomendaciones para su medición. [Internet] 2010. Disponible en <https://elenfermerodependiente.files.wordpress.com/2015/12/n-lactato-utilidad-clc3adnica-y-recomendaciones-para-su-medicic3b3n-2010.pdf>
54. McClure JC, Crothers ML, Schaefer JJ, Stanley PD, Needham GR, Ewing SA, Stich RW. Efficacy of a doxycycline treatment regimen initiated during three different phases of experimental ehrlichiosis. *Antimicrob Agents*

Chemother. [Internet] 2010 [Consultado 20 Noviembre de 2021];
54(12):5012-20. Disponible en
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981254/>

VIII. ANEXOS:

Anexo 1: Alteraciones clínicas asociadas a *E. canis*

Cuadro 1. Alteraciones clínicas asociadas a la infección por *E. canis* en perros

FASE DE LA INFECCIÓN	ALTERACIONES
Aguda	Fiebre, descarga oculonasal serosa o purulenta, anorexia, pérdida de peso, disnea, linfadenopatía, infestación con garrapatas a menudo evidente.
Subclínica	Sin alteraciones clínicas, las garrapatas a menudo no están presentes.
Crónica	Las garrapatas a menudo no están presentes; depresión; pérdida de peso; membranas mucosas pálidas; dolor abdominal; evidencia de hemorragias (epistaxis, hemorragias retinianas y petequias); linfadenopatía; esplenomegalia; disnea, aumento de sonidos pulmonares, infiltrados intersticiales o alveolares; oculares (retinitis perivascular, hipema, desprendimiento de retina, uveítis anterior, edema de córnea; sistema nervioso central (dolor meníngeo, paresia, déficits de los pares craneales, convulsiones); hepatomegalia; arritmias y déficits del pulso; poliuria y polidipsia; rigidez e inflamación, dolor articular.

Fuente: Nelson WR, Couto CG. Medicina interna de pequeños animales (2).

Anexo 2: Alteraciones clinicopatológicas asociadas a *E. canis*

Cuadro 2. Alteraciones clinicopatológicas asociadas a *E. canis* en perros

FASE DE LA INFECCIÓN	ALTERACIONES
Aguda	Trombocitopenia, leucopenia seguida de leucocitosis neutrofílica y monocitosis; mórulas; anemia debajo grado, no regenerativa a no ser que haya hemorragia; título frente a <i>Ehrlichia</i> variable; PCR positiva.
Subclínica	Hiperglobulinemia; trombocitopenia; neutropenia; linfocitosis; monocitosis, título frente a <i>Ehrlichia</i> positivo; PCR positiva.
Crónica	Monocitosis; linfocitosis; trombocitopenia; anemia no regenerativa; hiperglobulinemia; médula ósea hipocelular; plasmocitosis en médula ósea/bazo; hipoalbuminemia; proteinuria; gammapatía policlonal o monoclonal de la Ig. G; pleocitosis de las células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo; poliartritis supurativa no séptica; azoemia infrecuente; aumento de la alanina aminotransferasa y de la fosfatasa alcalina; título frente a <i>Ehrlichia</i> positivo; PCR positiva de forma variable.

Fuente: Nelson WR, Couto CG. Medicina interna de pequeños animales (2).

Anexo 3: Historia clínica

ANEXO 3:

Historia clínica

Reseña

Nombre del paciente: **ATENEA** Direc: Aguas Verdes.
Edad: 7 MESES. # Cell: 968020001
Raza: Cruce pitbull. fecha: 29-04-22
Sexo: ♀ Prop: Benjamín Hinostroza.

Historia

Sangrado/les encías.

Anamnesis

Petequias equimosis, no quiere comer, decaído desde hace días.
Vacunas incompletas.

Examen clínico

Peso: 19.2 kg. Temperatura: 39.7°C FC: 120
FR: TLLC: Mucosas: pálidas

Otros hallazgos:

Ganglios Regionales + tamaño.

Lista de problemas

Ehrlichiosis

WBC \rightarrow 9,43.
HTO \rightarrow 22,9%
Plaq. \rightarrow 2000 } Primer Hemograma.

Planes diagnósticos

Sangre PCR. *chrlichia*
.....
.....

Planes terapéuticos

DIA 1º Oxitelra, Hemetop, Hepatona, Omeprazol, AminoPlex, Hepatín, Enrolox-10M
DIA 2º. No come, ha Sangrado poco. Resultado PCR + *Chrlchia*
.....
Continua inyectables, Pao menos Enroloxacino.

Médico Veterinario \rightarrow Al tercer día lleva medicación Oral/Domingo.

\rightarrow 4^{to} y 5^{to} Día Empiora, \uparrow Sangrado/los encías y por el recto. sólo se administra UNU + Hemetop. + Antibiótico inyectable i.v.

\rightarrow 6^{to} y 7^{to} Día. Empieza a mejorar, \uparrow apetito y recibe medicación oral. (09-05-22)

19-05-22 \rightarrow #Xámenos Control

08-06-22 \rightarrow P = 22.5 kg - #Xámenos finales.

Anexo 4: Extracción de muestra



Figura 14: Extracción de muestra de sangre

Anexo 5: Transferencia de sangre al tubo de muestra



Figura 15: Transferencia de sangre a tubos de muestra

Anexo 6: Composición química y pesos moleculares de los hidrolizados de pescado



Test report n° 201269359-001 V1



Print on 11/02/2021

Contract number : 22714-2010-D4080
Purchase order number : 22714-2010-D4080

CENTERVETAGRO S.A.
GONZALEZ CARLOS

Recorte de p 070102 MACHALA

UPSCIENCE SAINT NOLFF
TALHOUET
56250 SAINT NOLFF
www.upscience-labs.com/my-account

Data provided by the customer

Customer sample id : -	BBD : -
Description : BIOPET	Supplier : -
Customer manufacturing/receipt date : -	Batch number : -
Study number : -	OPTIM number : -
Additional data : -	

Reception data entered by the laboratory

Sample classification : INGREDIENT PETFOOD / FISH HYDROLYSED Sample	
reception date : 16/11/2020	Weight : 1 KG
Deviation from contractual conditions of acceptability :	No

Comment : -

TEST	RESULTS ± UNCERTAINTY	UNITS	TARGET / SPECIFICATIONS	CONFORMITY
KJELDAHL NITROGEN				
<i>Méthode Interne PROT-K-H 14</i>				
TOTAL KJELDAHL NITROGEN ©	6,89 ± 0.21	g/100g	-	-
TOTAL KJELDAHL NITROGEN / DRY MATTER	ND	g/100g MS	-	-
KJELDAHL PROTEINS (Nx6.25) ©	43,0 ± 1.3	g/100g	-	-
KJELDAHL PROTEINS (Nx6.25) / DRY MATTER	ND	g/100g MS	-	-
ASH (for minerals assay)				
<i>Internal method CEND-H 13</i>				
CRUDE ASH	9,1 ± 0.4	g/100g	-	-
CRUDE ASH / DRY MATTER	ND	g/100g MS	-	-
MINERALS ICP-AES (SN)				
<i>Internal method - MINEROL 16</i>				
CALCIUM	672 ± 67	mg/kg	-	-
CALCIUM / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
MAGNESIUM	1 281 ± 128	mg/kg	-	-
MAGNESIUM / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
PHOSPHOROUS	4 703 ± 376	mg/kg	-	-
PHOSPHOROUS / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
POTASSIUM	5 738 ± 574	mg/kg	-	-
POTASSIUM / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
SODIUM	28 450 ± 2 845	mg/kg	-	-
SODIUM / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
COPPER	< 5	mg/kg	-	-
COPPER / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
IRON	34 ± 3	mg/kg	-	-
IRON / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
MANGANESE	< 5	mg/kg	-	-
MANGANESE / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
ZINC	41 ± 4	mg/kg	-	-
ZINC / DRY MATTER	ND	mg/kg MS	-	-
MINERALISATION				
<i>Subcontracted analysis</i>				
MINERALISATION	FAIT		-	-
TRACE ELEMENTS AND HEAVY METALS (ICF MS)				
<i>Subcontracted analysis</i>				
ALUMINIUM	0,644	mg/kg	-	-
ARSENIC	3 655	µg/kg	-	-
CADMIUM	1 317	µg/kg	-	-
CHROMIUM	147	µg/kg	-	-
MERCURY	21	µg/kg	-	-
LEAD	< 10	µg/kg	-	-
AMMONIACAL NITROGEN (SN)				
<i>Regulation 162/2009 of January 2009</i>				
AMMONIACAL NITROGEN	1,41	g/L	-	-
NITRATES AND NITRITES BY COLORIMETRY				
<i>Internal method - NIT 04</i>				
NITRATES (expressed as NaNO ₃)	< 10	mg/kg	-	-
NITRITES (expressed as NaNO ₂)	< 1	mg/kg	-	-
NITRIC NITROGEN	< 3	mg/kg	-	-

Recorte de pantalla completa

UREA				
EC regulation 162/2009 of 27-01-2009				
UREA	< 0,5		g/100g	-
AZOTE UREIQUE	< 0,25		g/100g	-
DEGREE OF HYDROLYSIS OF PROTEINS				
Internal method - DHP 00				
DEGREE OF HYDROLYSIS OF PROTEINS	12,6	± 1,9	% / Protéine totale	-
MOLECULAR WEIGHTS				
Méthode Interne - MMOLEC-S 16				
MOLECULAR WEIGHTS	Fichier joint			-

Recorte de pantalla completa



MAHE Magali
Gestionnaire de compte
Approved on 11/02/2021

This report only concerns the sample submitted for test. The results apply to sample as received at the laboratory. Copying and reuse is only permitted if the report is copied in its entirety. The tests and reports were conducted according to our general terms and conditions that are available upon request.

The symbol © identifies the tests covered by the accreditation N°1-2335 for UPSCIENCE SAINT NOLFF (available at www.cofrac.fr <<http://www.cofrac.fr>>). The accreditation of the section "Laboratories" in the Cofrac is limited to only the laboratory's competence concerning the analyses covered by its accreditation.

Chemistry: - In the column Results = quantification limit (LQ) / ND = Not detected / D = Detected / NA = Not Analysed / NC = Not Calculable

Bacteriology: - ND = Not detected

The regulatory informations associated to the results of microbiology analysis are managed on the bulletin of the subcontractor.

Where this report cites fatty acids profile results, ND : peak not detected on the chromatogram.

Only the identified fatty acid methyl esters are used to calculate their sum.

Fatty acid methyl esters are quantified by internal calibration.

C4 to C10 fatty acid methyl esters results are calculated using a correction factor.

C4 to C7 fatty acid methyl esters are included in the sum of Saturated Fatty Acids (SFA) even if they are not in the standard scope.

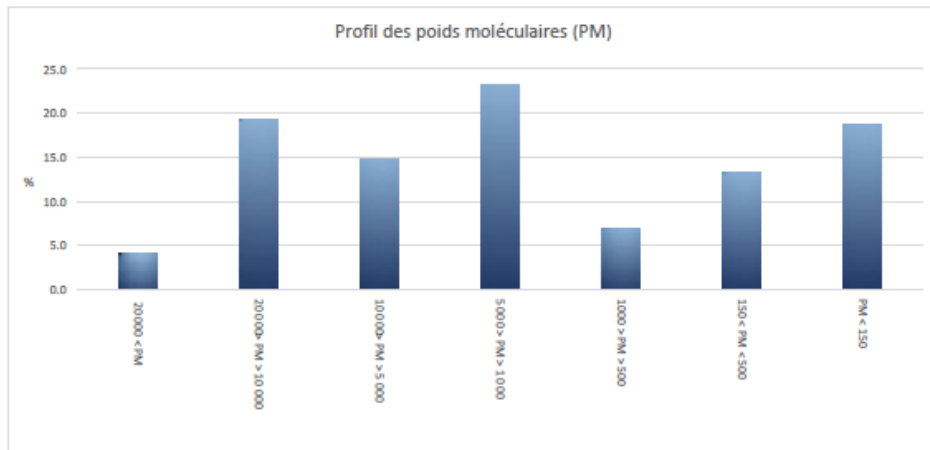
Join File = document join to this certificate

Date d'analyse 09/02/2021
Méthode MMOLEC-5
Numéro interne de l'échantillon 201269359-001

Résultats:

Poids moléculaires en Daltons	Résultats	Incertitudes	Unité
20 000 < PM	4.1	+/- 0.6	%
20 000 > PM > 10 000	19.2	+/- 1.3	%
10 000 > PM > 5 000	14.7	+/- 1	%
5 000 > PM > 1 000	23.1	+/- 1.6	%
1000 > PM > 500	6.9	+/- 1	%
150 < PM < 500	13.3	+/- 0.9	%
PM < 150	18.7	+/- 1.3	%
Total	100		%

Poids moléculaire moyen en poids Mw	Poids moléculaire moyen en nombre Mn	Indice de polydispersité Mw/Mn
5808	1529	4



Anexo 7: Hallazgos y características de los pacientes sometidos al examen PCR de *E. canis* (positivos y no detectados)

Pacientes positivos al examen PCR <i>E. canis</i>									
ID	Raza	Edad (Meses)	Sexo	Secreción óculo-nasal	Temperatura °C	Presencia de garrapatas al examen clínico	Antecedente de garrapatas	Linfadenomegalia superficial	Manchas hemorrágicas
1	American Bully	2	M	Si	38.4	No	No	No	No
2	American Bully	6	H	Si	40.4	Si	No	Si	No
3	American Bully	6	H	Si	39.6	Si	No	Si	No
4	Mestizo	11	M	Si	38	Si	No	No	No
5	Pitbull	2	M	No	38.4	Si	No	No	No
6	Mestizo	2	M	No	38.6	No	Si	No	No
7	Otro	24	H	No	38.4	No	Si	No	No
8	Mestizo	8	M	No	39.6	Si	No	No	Si
9	Mestizo	12	H	Si	39.8	No	No	No	No
10	Otro	4	M	Si	39.7	No	No	Si	No
11	Mestizo	12	H	No	40.1	Si	No	No	No
12	Mestizo	48	H	Si	40	No	Si	No	No
13	Otro	3	M	No	38	No	No	Si	No
14	Mestizo	24	M	Si	38.5	Si	No	No	No
15	Pitbull	7	H	No	39.7	No	No	Si	Si
16	Pitbull	3	H	Si	38.4	No	No	Si	No
17	Otro	4	M	No	39.8	Si	No	No	Si
18	Otro	60	M	No	38.8	No	No	No	No
19	Otro	12	H	No	39.9	Si	No	Si	No
20	Mestizo	12	H	No	39.7	Si	No	No	No
21	Mestizo	8	H	Si	39.5	Si	No	No	No
22	American Bully	6	H	Si	39.3	No	No	Si	No
23	Mestizo	2	M	Si	39.8	No	No	Si	No
24	Mestizo	24	M	Si	39.8	Si	No	No	No
25	Mestizo	2	M	No	40.6	No	No	Si	No
26	Pitbull	11	H	No	39.2	Si	No	No	No
27	Pitbull	18	M	No	39.2	Si	No	No	Si
28	Otro	9	H	No	40.7	Si	No	Si	No
29	Pitbull	7	M	No	39.1	Si	No	No	Si
30	American Bully	4	M	No	39.3	No	No	Si	No
31	Pitbull	3	M	No	39.5	Si	No	Si	No
32	Pitbull	2	M	No	39.5	No	No	Si	No
33	Otro	14	H	Si	40	No	No	No	No
34	Pitbull	5	M	No	40.3	Si	No	No	No
35	Mestizo	24	M	Si	39.3	No	No	No	No
36	American Bully	16	H	Si	38.8	No	No	No	No
37	Mestizo	18	H	No	39.5	No	No	No	Si
38	American Bully	2	M	No	39.5	No	No	No	No
39	Otro	6	H	No	39.5	No	No	No	No
40	Pitbull	10	M	No	39.7	No	No	No	No

41	Mestizo	9	H	No	38	No	No	No	No
42	Pitbull	6	M	Si	38.2	No	No	Si	No

Otro: Rottweiler, Poodle, Golden, Labrador, Shar pei, Shnauzer

Pacientes Negativos al examen PCR E. canis

ID	Raza	Edad (Meses)	Sexo	Temperatura °C	Secreción óculo-nasal	Presencia de garrapatas al examen clínico	Antecedente de garrapatas	Linfadenomegalia superficial	Manchas hemorrágicas
1	Mestizo	10	H	39.9	No	No	No	No	Si
2	Mestizo	5	H	40	No	Si	No	No	No
3	Mestizo	10	M	39.5	No	No	No	No	Si
4	Mestizo	24	H	40	No	No	No	No	Si
5	Pitbull	20	M	38.5	No	No	Si	No	No
6	Mestizo	15	H	39.9	Si	No	No	No	Si
7	Otro	18	M	39.8	No	No	No	No	No
8	Mestizo	4	M	38.4	No	Si	No	No	Si
9	Otro	72	M	39.5	No	No	No	No	No
10	Mestizo	3	H	38	No	Si	No	No	Si
11	Pitbull	8	M	38.2	No	Si	No	No	No
12	Mestizo	5	H	38.5	Si	No	No	No	No
13	Pitbull	8	M	39.5	No	No	Si	No	Si
14	Mestizo	12	H	41	No	No	No	No	Si
15	Mestizo	10	M	38.8	No	No	No	No	Si
16	Mestizo	7	H	38.5	No	No	No	No	No
17	Mestizo	6	H	39	No	Si	No	No	Si
18	Mestizo	10	H	39.9	No	No	Si	No	No
19	Pitbull	18	M	38.3	No	Si	No	No	No
20	Mestizo	8	H	40	Si	Si	No	No	No
21	Mestizo	12	H	38	No	No	No	Si	Si
22	Mestizo	8	H	38.4	No	No	Si	No	No
23	Otro	12	H	39.8	No	No	No	No	No
24	Mestizo	10	M	39.8	No	No	No	No	No
25	Mestizo	12	M	41	No	No	No	No	Si
26	Mestizo	8	H	38.7	Si	No	No	No	No
27	American Bully	10	M	39.5	Si	No	No	No	No
28	Mestizo	18	H	39.7	No	No	No	No	Si
29	Pitbull	12	M	38.6	No	No	No	No	No
30	Mestizo	10	M	39.9	No	Si	No	No	No
31	Mestizo	18	H	38.4	No	No	No	No	No
32	American Bully	4	M	41	No	Si	No	No	No

Otro: Rottweiler, Poodle, Golden, Labrador, Shar pei, Shnauzer.

Anexo 8: Valores hematológicos de los perros tratados con HPP (grupo experimental)

Tabla 7: Valores hematológicos de los perros tratados con HPP en el tratamiento coadyuvante de Ehrlichiosis canina

Pacientes	HTO (%)			HGB (g/dL)			RBC (10^6 Cel/uL)			PLT (10^5 Cel/uL)			WBC (10^3 Cel/uL)		
	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30
1	24	37	35	7.6	12	11	3.6	5.5	5.2	1.8	2.4	2.3	6.9	7.8	5.4
2	26	39	38	8.2	12	12	3.9	5.8	5.6	2	2.6	2.1	7.6	8.7	5
3	27.9	41	45	9.4	13	14.2	3.98	6.1	6.7	0.67	3.2	3	11.2	10.9	14.5
4	20.6	34	42	6.9	11	13.3	3.2	5	6.2	0.13	1.8	2.1	3.08	5	8
5	25	31	35	8	9.8	11	2.65	4.6	5.2	1.39	2.3	2.1	10.8	7.4	9.5
6	23.7	34	37	7.7	11	11.7	3.3	5	5.5	0.19	2	2	9.35	10.4	8.1
7	24	37	40	7.6	12	12.6	3.6	5.5	5.9	1.2	2	2.3	6.7	8.9	8.2
8	18	30	36	5.7	9.5	11.4	2.7	4.5	5.3	1.5	1.9	2	3.8	7.7	8.9
9	22.9	38	50	8	12	16	3.33	5.6	7.4	0.02	2.1	2.6	9.43	10	15.2
10	32	40	38	10	13	12	4.7	5.9	5.6	3	3.2	3	15.6	11.6	14.5
11	17	32	30	5.4	10	10	2.5	4.7	4.8	1.2	2.1	2	3.9	8.5	8.8
12	41	50	56	13	16	18.7	6.1	7.5	8.3	2.3	2.1	2.4	7.8	10.2	15.8
13	20	37	39	6.6	12	12.3	2.93	5.5	5.8	0.02	2	2.3	7.81	10.2	15.5
14	29.6	48	35	11	15	11	4.21	7.1	5.2	0.42	2.4	2.3	4.88	11.6	16.5
15	18	29	31	5.7	9.2	10	2.7	4.3	4.6	2.1	2.3	2.1	13.7	5.7	10.5
16	23	32	35	7.2	10	11	3.4	4.7	5.2	1.9	2.6	2.3	8	7.9	21
17	11	35	28	3.5	11	9	1.6	5.2	4.2	1.2	2	2	6	7	10.2
18	24.2	33	39	7.9	10	12.4	3.42	4.9	5.8	0.18	2	2.1	10.7	10.2	9.3

Continuación de la tabla 7...

Cayados # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.3			Segm. # (10 ³ /uL) Rang. 3 – 11.5			Eos. # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.9			Bas. # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.12			Lin. # (10 ³ /uL) Rang. 1 – 4.8			Mon. # (10 ³ /uL) Rang. 0.1 – 1.4		
Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30	Día 0	Día7	Día 30
0.14	0.16	0.108	3.519	4.45	3.024	0.21	0.234	0.162	0.069	0.078	0.05	2.62	2.496	1.782	0.345	0.39	0.27
0.15	0.17	0.1	4.104	5.57	3.05	0.23	0.261	0.15	0.076	0.087	0.05	2.74	2.175	1.4	0.304	0.44	0.25
0	0.33	0.29	6.9701	7.09	11.31	0.19	0.763	0.725	0.067	0.109	0.15	2.71	2.18	1.45	1.229	0.44	0.58
0	0.1	0.16	2.4548	2.55	4.64	0.04	0.15	0.24	0.009	0.05	0.08	0.34	1.95	2.48	0.237	0.2	0.4
0.32	0.15	0.19	9.396	3.92	5.7	0	0.222	0.285	0	0.074	0.1	0.86	2.664	2.755	0.216	0.37	0.48
0	0.21	0.162	4.8059	6.66	4.698	0.19	0.312	0.243	0.224	0.104	0.08	2.86	2.704	2.511	1.272	0.42	0.41
0.13	0.18	0.246	3.484	5.16	5.248	0.2	0.267	0.164	0.067	0.089	0.08	2.55	2.848	2.05	0.268	0.36	0.41
0.08	0.15	0.178	1.824	4.16	5.073	0.11	0.231	0.267	0.038	0.077	0.09	1.56	2.772	2.937	0.19	0.31	0.36
0	0.2	0.304	6.4878	7	12.01	0.1	0.3	0.456	0.075	0.1	0.15	2.34	1.9	1.672	0.424	0.5	0.61
0.47	0.35	0.435	12.636	9.16	11.31	0.31	0.232	0.29	0.156	0.116	0.15	1.25	1.276	1.74	0.78	0.46	0.58
0.08	0.17	0.176	2.067	4.85	5.28	0.12	0.255	0.264	0.039	0.085	0.09	1.4	2.72	2.552	0.195	0.43	0.44
0.16	0.2	0.474	4.524	7.75	12.32	0.23	0.306	0.316	0.078	0.102	0.16	2.42	1.326	1.738	0.39	0.51	0.79
0	0.2	0.465	5.9825	6.94	12.09	0.36	0.306	0.31	0.023	0.102	0.16	0.83	2.142	1.55	0.617	0.51	0.93
0	0.23	0.33	3.2306	8.58	12.87	0.1	0.696	0.825	0.02	0.116	0.17	1.21	1.508	1.65	0.322	0.46	0.66
0.27	0.11	0.21	10.823	3.19	6.195	0.41	0.171	0.315	0.137	0.057	0.11	1.37	1.881	3.15	0.685	0.29	0.53
0.16	0.16	0.63	4.48	4.42	17.01	0.24	0.237	0.42	0.08	0.079	0.21	2.64	2.607	1.68	0.4	0.4	1.05
0.12	0.14	0.204	3	3.85	5.814	0.18	0.21	0.306	0.06	0.07	0.1	2.34	2.38	3.264	0.3	0.35	0.51
0	0.2	0.186	6.094	6.02	5.766	0.11	0.306	0.279	0.096	0.102	0.09	3.03	3.162	2.511	1.382	0.41	0.47

Fuente: Elaboración propia

Anexo 9: Valores hematológicos de los perros del grupo control

Tabla 8: Valores hematológicos de los perros del grupo control

Pacientes	HTO (%) Rang. 37 - 55			HGB (g/dL) Rang. 12 - 18			RBC (10 ⁶ Cel./uL) Rang. 5.5 – 8.5			PLT (10 ⁵ Cel/uL) Rang. 1.75 – 4.9			WBC (10 ³ Cel/uL) Rang. 6 - 17		
	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
1	40	46	46	13	15	14.5	4.15	6.8	6.8	0.95	2.6	2.4	4.4	10.1	8.6
2	23	35	35	7.4	11	11	2.45	5.2	5.2	0.69	3.5	2	4	8.8	16
3	42	47	49	14	15	15.5	4.8	7	7.3	2.2	2.1	2.3	5.2	15.4	9.1
4	36	38	46	11	12	14.5	5.3	5.6	6.8	2.6	2.3	2.7	12.4	8.9	12.5
5	34	46	41	11	16	13	5	6.8	6.1	1.8	2.1	2.3	9.3	7.3	9.4
6	15	24	37	4.8	7.6	11.7	1.65	3.6	5.5	0.72	2.1	2	3.4	10.5	5.3
7	36	38	44	11	12	14	5.3	5.6	6.5	1.6	2	1.9	3.7	8	5.1
8	20	26	27	6.3	8.2	8.5	3	3.8	4	1.8	2.1	1.9	9	6.1	6.5
9	36	48	38	11	15	12	3.8	7.1	5.6	1.9	2.3	2.6	3.8	13	22.2
10	34	37	38	11	12	12.4	5	5.5	5.6	1.9	2	2.3	10.4	15	9.6
11	46	46	50	15	15	15.8	6.8	6.8	7.4	2	3.2	3.6	14	12.5	27.1
12	9	33	42	2.8	11	13.3	1.3	4.9	6.2	1.6	2	2.3	9.7	15.8	10.6
13	20	33	33	6.4	10	10.4	2.15	4.9	4.9	0.76	2	1.8	4.6	7.8	13.5
14	27	38	48	8.5	12	15.1	4	5.7	7.1	1.9	2.3	2.1	4.3	4.1	10.4
15	30	32	34	9.5	10	11	4.5	4.7	5	2	2.1	2.3	9.8	5.5	19.7
16	44.9	38	50	15	12	16	6.27	5.6	7.5	0.52	2.1	2.1	11.7	8.5	10.5
17	21	41	41	7.2	13	13.5	3.85	6.1	6.1	1.29	2.3	2.5	9.35	10.4	14
18	29	33	44	9.2	10	14	4.3	4.9	6.5	3.6	3.1	3.2	11.4	9.4	10.4

Continuación de la tabla 8...

Cayados # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.3			Segm. # (10 ³ /uL) Rang. 3 – 11.5			Eos. # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.9			Bas. # (10 ³ /uL) Rang. 0 – 0.12			Lin. # (10 ³ /uL) Rang. 1 – 4.8			Mon. # (10 ³ /uL) Rang. 0.1 – 1.4		
Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
0.09	0.2	0.172	3.08	7.98	5.074	0	0.303	0.258	0	0.101	0.09	1.06	1.01	2.58	0.176	0.51	0.43
0.08	0.18	0.48	2.04	6.86	12.8	0	0.352	0.32	0	0.088	0.16	1.8	0.88	1.6	0.08	0.44	0.64
0.1	0.31	0.273	3.432	11.6	6.461	0	0.77	0.455	0	0.154	0.09	1.56	2.002	1.456	0.104	0.62	0.36
0.25	0.18	0.375	9.3	5.16	9.25	0.37	0.267	0.25	0.124	0.089	0.13	1.74	2.759	2	0.62	0.45	0.5
0.19	0.15	0.282	7.347	4.16	6.11	0.28	0.219	0.376	0.093	0.073	0.09	0.93	2.336	2.068	0.465	0.37	0.47
0.07	0.21	0.106	2.482	8.3	3.021	0	0.42	0.159	0	0.105	0.05	0.82	0.945	1.696	0.034	0.53	0.27
0.07	0.16	0.102	2.035	4.56	2.958	0.11	0.24	0.153	0.037	0.08	0.05	1.26	2.56	1.581	0.185	0.4	0.26
0.18	0.12	0.13	4.86	3.48	3.315	0.54	0.183	0.195	0.09	0.061	0.07	2.88	1.952	2.47	0.45	0.31	0.33
0.08	0.26	0.666	2.014	9.23	17.76	0.11	0.65	0.888	0.038	0.13	0.22	1.41	2.21	1.776	0.152	0.52	0.89
0.21	0.3	0.288	8.112	11.9	7.2	0.31	0.45	0.192	0.104	0.15	0.1	1.14	1.5	1.248	0.52	0.75	0.58
0.28	0.25	0.813	10.64	9.5	21.95	0.84	0.375	0.542	0.14	0.125	0.27	1.54	1.625	2.439	0.56	0.63	1.08
0.19	0.47	0.318	4.753	12	7.738	0.29	0.316	0.212	0.097	0.158	0.11	3.88	2.054	1.696	0.485	0.79	0.53
0.09	0.16	0.27	3.726	4.29	7.56	0	0.234	0.405	0	0.078	0.14	0.69	2.652	4.455	0.092	0.39	0.68
0.09	0.08	0.208	2.15	2.42	7.176	0.13	0.123	0.312	0.043	0.041	0.1	1.68	1.271	2.184	0.215	0.16	0.42
0.2	0.11	0.591	5.586	3.08	15.56	0.29	0.165	0.394	0.098	0.055	0.2	3.14	1.815	1.97	0.49	0.28	0.99
0	0.17	0.21	7.505	4.93	6.405	0.51	0.255	0.315	0.023	0.085	0.11	2.9	2.635	2.94	0.748	0.43	0.53
0.19	0.31	0.42	7.48	8.22	10.92	0.19	0.208	0.28	0.094	0.104	0.14	1.12	1.04	1.54	0.281	0.52	0.7
0.23	0.19	0.208	8.892	6.96	7.8	0.34	0.282	0.312	0.114	0.094	0.1	1.25	1.504	1.352	0.57	0.38	0.62

Fuente: Elaboración propia

Anexo 10: Análisis de la varianza (ANOVA) de los valores hematológicos de los caninos tratados con hidrolizados proteicos de pescado (grupo experimental) y del grupo control

Tabla 9: Análisis de la varianza (ANOVA) de los valores hematológicos de los caninos tratados con hidrolizados proteicos de pescado

Parámetros	Momentos de evaluación			ANOVA		Pruebas post - hoc (Tukey)		
	Antes (Día 0)	Durante (Día 7)	Después (Día 30)	F	Sig. (p)	Grupos (Días)	Diferencia de medias	
	Medias						p	
Hematocrito (%)	23.772	36.500	38.278	27.791	0.000	0 a 7	12.728	0.000
						0 a 30	14.506	0.000
						7 a 30	1.778	0.682
Hemoglobina (g/dL)	7.728	11.544	12.200	24.003	0.000	0 a 7	3.817	0.000
						0 a 30	4.472	0.000
						7 a 30	0.656	0.618
Eritrocitos (10⁶ Cel/uL)	3.434	5.411	5.694	30.843	0.000	0 a 7	1.977	0.000
						0 a 30	2.260	0.000
						7 a 30	0.283	0.640
Plaquetas (10⁵ Cel/uL)	1.179	2.278	2.278	20.337	0.000	0 a 7	1.099	0.000
						0 a 30	1.099	0.000
						7 a 30	0.000	1.000
Leucocitos (10³ Cel/uL)	8.179	8.872	11.383	4.517	0.016	0 a 7	0.693	0.811
						0 a 30	3.204	0.017
						7 a 30	2.511	0.074
Cayados # (10³/uL)	0.116	0.190	0.269	7.501	0.001	0 a 7	0.074	0.157
						0 a 30	0.154	0.001
						7 a 30	0.079	0.123
Segm. # (10³/uL)	5.327	5.628	7.967	3.778	0.030	0 a 7	0.302	0.956
						0 a 30	2.640	0.040
						7 a 30	2.339	0.077
Eos. # (10³/uL)	0.185	0.303	0.334	4.824	0.012	0 a 7	0.118	0.060
						0 a 30	0.149	0.013
						7 a 30	0.031	0.815
Bas. # (10³/uL)	0.073	0.089	0.114	4.301	0.019	0 a 7	0.016	0.509
						0 a 30	0.041	0.015
						7 a 30	0.025	0.183
Lin. # (10³/uL)	1.948	2.261	2.160	1.005	0.373			
Mon. # (10³/uL)	0.53086	0.401	0.539	1.594	0.213			

Fuente: Elaboración propia

Tabla 10: Análisis de la varianza (ANOVA) de los valores hematológicos de los caninos del grupo control

Parámetros	Momentos de evaluación			ANOVA		Pruebas post - hoc (Tukey)			
	Antes (Día 0)	Durante (Día 7)	Después (Día 30)	F	Sig. (p)	Grupos (Días)	Diferencia de medias	p	
	Medias								
Hematocrito (%)	30.161	37.722	41.278	8.625	0.001	0 a 7	7.561	0.021	
						0 a 30	11.117	0.000	
						7 a 30	3.556	0.401	
Hemoglobina (g/dL)	9.672	11.967	13.122	7.849	0.001	0 a 7	2.294	0.033	
						0 a 30	3.450	0.001	
						7 a 30	1.156	0.400	
Eritrocitos (10⁶ Cel/uL)	4.090	5.589	6.117	13.801	0.000	0 a 7	1.499	0.001	
						0 a 30	2.027	0.000	
						7 a 30	0.528	0.392	
Plaquetas (10⁵ Cel/uL)	1.657	2.344	2.350	8.523	0.001	0 a 7	0.687	0.002	
						0 a 30	0.693	0.002	
						7 a 30	0.006	1.000	
Leucocitos (10³ Cel/uL)	7.802	9.839	12.250	4.608	0.014	0 a 7	2.037	0.354	
						0 a 30	4.448	0.010	
						7 a 30	2.411	0.237	
Cayados # (10³/uL)	0.143	0.211	0.328	8.766	0.001	0 a 7	0.068	0.288	
						0 a 30	0.185	0.000	
						7 a 30	0.117	0.031	
Segm. # (10³/uL)	5.302	6.918	8.837	3.776	0.030	0 a 7	1.616	0.427	
						0 a 30	3.535	0.022	
						7 a 30	1.919	0.304	
Eos. # (10³/uL)	0.240	0.323	0.334	1.285	0.285				
Bas. # (10³/uL)	0.061	0.098	0.123	7.446	0.001	0 a 7	0.038	0.060	
						0 a 30	0.062	0.001	
						7 a 30	0.024	0.301	
Lin. # (10³/uL)	1.710	1.819	2.058	0.967	0.387				
Mon. # (10³/uL)	0.346	0.469	0.570	5.253	0.008	0 a 7	0.123	0.188	
						0 a 30	0.224	0.006	
						7 a 30	0.101	0.319	

Fuente: Elaboración propia

Anexo 11: Pruebas T para la variable hematocrito antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo

Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hematocrito(%) de los pacientes antes de empezar la medicación	experimental	18	23.7722	6.52388	1.53769
	control	18	30.1611	10.48120	2.47044

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Hematocrito(%) de los pacientes antes de empezar la medicación	Se asumen varianzas iguales	5.920	0.020	-2.196	34	0.035	-6.38889	2.90991	-12.30254	-0.47524
	No se asumen varianzas iguales			-2.196	28.453	0.036	-6.38889	2.90991	-12.34529	-0.43248

Anexo 12: Prueba T para la variable hematocrito después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hematocrito(%) de los pacientes después de finalizar la medicación	experimental	18	38.2778	6.82388	1.60840
	control	18	41.2778	6.51519	1.53565

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Hematocrito(%) de los pacientes después de finalizar la medicación	Se asumen varianzas iguales	0.124	0.726	-1.349	34	0.186	-3.00000	2.22377	-7.51925	1.51925
	No se asumen varianzas iguales			-1.349	33.927	0.186	-3.00000	2.22377	-7.51961	1.51961

Anexo 13: Prueba T para la variable hemoglobina antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hemoglobina de los pacientes antes de empezar la medicación	experimental	18	7.7278	2.15101	0.50700
	control	18	9.6722	3.42015	0.80614

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Hemoglobina de los pacientes antes de empezar la medicación	Se asumen varianzas iguales	5.089	0.031	-2.042	34	0.049	-1.94444	0.95231	-3.87978	-0.00911
	No se asumen varianzas iguales			-2.042	28.629	0.050	-1.94444	0.95231	-3.89324	0.00435

Anexo 14: Prueba T para la variable hemoglobina después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Hemoglobina de los pacientes después de finalizar la medicación	experimental	18	12.2000	2.28499	0.53858
	control	18	13.1222	2.05986	0.48551

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Hemoglobina de los pacientes después de finalizar la medicación	Se asumen varianzas iguales	0.044	0.836	-1.272	34	0.212	-0.92222	0.72511	-2.39583	0.55138
	No se asumen varianzas iguales			-1.272	33.641	0.212	-0.92222	0.72511	-2.39641	0.55196

Anexo 15: Prueba T para la variable eritrocitos antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
globulos rojos de los pacientes antes de empezar la medicacion	experimental	18	3.4344	0.97467	0.22973
	control	18	4.0900	1.51327	0.35668

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
globulos rojos de los pacientes antes de empezar la medicacion	Se asumen varianzas iguales	3.378	0.075	-1.545	34	0.132	-0.65556	0.42426	-1.51776	0.20665
	No se asumen varianzas iguales			-1.545	29.034	0.133	-0.65556	0.42426	-1.52322	0.21211

Anexo 16: Prueba T para la variable eritrocitos después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
globulos rojos de los pacientes despues de finalizar la medicacion	experimental	18	5.6944	0.98367	0.23185
	control	18	6.1167	0.97392	0.22956

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
globulos rojos de los pacientes despues de finalizar la medicacion	Se asumen varianzas iguales	0.193	0.663	-1.294	34	0.204	-0.42222	0.32627	-1.08528	0.24084
	No se asumen varianzas iguales			-1.294	33.997	0.204	-0.42222	0.32627	-1.08529	0.24084

Anexo 17: Prueba T para la variable plaquetas antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Plaquetas(x100000Cel/uL) de los pacientes antes de empezar la medicación	experimental	18	1.1789	0.89927	0.21196
	control	18	1.6572	0.76559	0.18045

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Plaquetas(x100000Cel/uL) de los pacientes antes de empezar la medicación	Se asumen varianzas iguales	1.039	0.315	-1.718	34	0.095	-0.47833	0.27837	-1.04405	0.08738
	No se asumen varianzas iguales			-1.718	33.156	0.095	-0.47833	0.27837	-1.04458	0.08791

Anexo 18: Prueba T para la variable plaquetas después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Plaquetas(x100000Cel/uL) de los pacientes después de finalizar la medicación	experimental	18	2.2778	0.30975	0.07301
	control	18	2.3500	0.45922	0.10824

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Plaquetas(x100000Cel/uL) de los pacientes después de finalizar la medicación	Se asumen varianzas iguales	1.245	0.272	-0.553	34	0.584	-0.07222	0.13056	-0.33755	0.19311
	No se asumen varianzas iguales			-0.553	29.816	0.584	-0.07222	0.13056	-0.33893	0.19449

Anexo 19: Prueba T para la variable leucocitos antes de empezar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Glob. blancos (x1000Cel/uL) de los pacientes antes de empezar la medicación	experimental	18	8.1794	3.38072	0.79684
	control	18	7.8022	3.56102	0.83934

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Glob. blancos (x1000Cel/uL) de los pacientes antes de empezar la medicación	Se asumen varianzas iguales	1.149	0.291	0.326	34	0.746	0.37722	1.15735	-1.97479	2.72923
	No se asumen varianzas iguales			0.326	33.909	0.746	0.37722	1.15735	-1.97502	2.72947

Anexo 20: Prueba T para la variable leucocitos después de finalizar la medicación para ambos grupos en estudio

Estadísticas de grupo					
Grupos en estudio (Experimental y control)		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Glob. blancos (x1000Cel/uL) de los pacientes después de finalizar la medicación	experimental	18	11.3833	4.34488	1.02410
	control	18	12.2500	5.82734	1.37352

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	de la diferencia	
									Inferior	Superior
Glob. blancos (x1000Cel/uL) de los pacientes después de finalizar la medicación	Se asumen varianzas iguales	0.430	0.516	-0.506	34	0.616	-0.86667	1.71328	-4.34847	2.61514
	No se asumen varianzas iguales			-0.506	31.439	0.616	-0.86667	1.71328	-4.35895	2.62561

Anexo 21: Valores bioquímicos del grupo experimental (ANOVA y Tukey)

Parámetros	Momentos de evaluación			ANOVA		Pruebas post - hoc (Tukey)		
	Antes (Día 0)	Durante (Día 7)	Después (Día 30)	F	Sig. (p)	Grupos (Días)	Diferencia de medias	p
	Medias							
Albúmina (g/dL)	2.446	2.652	2.922	7.965	0.001	0 a 7	0.206	0.206
						0 a 30	0.476	0.001
						7 a 30	0.269	0.072
ALT (U/L)	20.708	20.828	20.698	0.030	0.970			
AST (U/L)	23.254	22.702	22.481	0.624	0.540			
BILt (mg/dL)	0.418	0.383	0.408	0.707	0.498			
FA (U/L)	159.194	157.456	146.031	1.080	0.347			
PT (g/dL)	6.040	5.622	6.591	3.075	0.055			
Lact. (mmol/L)	5.178	4.039	3.467	6.224	0.004	0 a 7	1.139	0.064
						0 a 30	1.711	0.003
						7 a 30	0.572	0.483
Ac. úrico (g/dL)	1.604	1.599	1.504	0.744	0.480			
Urea (mg/dL)	66.378	56.999	45.196	1.598	0.212			
Cre. (mg/dL)	2.782	4.350	3.481	1.720	0.189			

Fuente: Elaboración propia

Anexo 22: Valores bioquímicos del grupo control (ANOVA y Tukey)

Parámetros	Momentos de evaluación			ANOVA		Pruebas post - hoc (Tukey)		
	Antes (Día 0)	Durante (Día 7)	Después (Día 30)	F	Sig. (p)	Grupos (Días)	Diferencia de medias	p
	Medias							
Albúmina (g/dL)	2.244	2.664	3.173	11.979	0.000	0 a 7	0.419	0.079
						0 a 30	0.928	0.000
						7 a 30	0.509	0.026
ALT (U/L)	20.682	21.096	21.531	0.571	0.569			
AST (U/L)	22.668	22.348	22.727	0.110	0.896			
BILt (mg/dL)	0.391	0.419	0.427	0.685	0.509			
FA (U/L)	158.136	161.625	151.333	0.337	0.716			
PT (g/dL)	5.787	7.121	7.822	2.487	0.093			
Lact. (mmol/L)	4.806	3.878	3.067	6.666	0.003	0 a 7	0.928	0.136
						0 a 30	1.739	0.002
						7 a 30	0.811	0.214
Ac. úrico (g/dL)	1.529	1.524	1.574	0.203	0.817			
Urea (mg/dL)	70.680	54.116	49.775	1.423	0.250			
Cre. (mg/dL)	3.654	3.216	3.286	0.149	0.862			

Fuente: Elaboración propia

Anexo 23: Valores bioquímicos de los perros tratados con HPP (Grupo experimental)

Tabla 11: Valores bioquímicos de los perros tratados con hidrolizados proteicos de pescado, en el tratamiento coadyuvante de Ehrlichiosis

Pacientes	ALB (g/dL)			ALT (U/L)			AST (U/L)			BILt (mg/dL)			FA (U/L)		
	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
1	2.06	2.4	2.76	18.27	19.22	19.66	22.41	23.27	23.51	0.38	0.2	0.28	167.21	156.37	151
2	2.7	2.21	3.42	16.24	17.2	18.93	20.9	21.64	23.35	0.36	0.38	0.31	147.92	133.87	144.91
3	2.08	2.2	3.24	20.62	21.94	21.85	23.67	24.21	24.39	0.5	0.42	0.56	189.61	177.14	188.4
4	2.4	2.65	2.4	18.17	21.82	21.51	20.96	23.94	23.76	0.42	0.52	0.5	156.15	269.54	176.32
5	2.15	2.45	2.87	18.91	19.31	19.3	21.23	22.49	22.1	0.46	0.52	0.48	143.17	166.41	133.69
6	2.27	2.05	3.04	17.6	20.33	19.06	21.54	24.94	21.84	0.42	0.31	0.36	131.61	132.87	146.75
7	1.72	2.42	2.72	19.81	20.06	20.16	25.69	23.92	23.87	0.46	0.42	0.54	131.35	130.67	144.91
8	2.77	2.55	2.92	23.66	20.84	19.05	27.91	23.09	21.63	0.51	0.3	0.39	234.82	144.37	164
9	2.41	3.28	3	24.51	21.19	21.67	26.09	19.43	19.53	0.46	0.31	0.32	203.68	143.84	132.42
10	3	2.91	2.95	21.82	21.16	21.45	23.64	23.14	23.19	0.38	0.42	0.46	193.57	189	170.21
11	2.06	2.5	2.54	23.61	21.81	21.26	26.19	23.47	23.2	0.42	0.54	0.4	137.01	179.67	108.42
12	2.63	3.3	3.26	20.1	22.34	22.1	23.79	20.82	20.47	0.32	0.38	0.4	144.67	161.72	154.71
13	2.58	2.57	2.45	21.77	21.17	22.63	19.61	19.36	20.24	0.32	0.28	0.38	132.65	116.94	139.79
14	3.1	3.28	3.28	22.06	22.86	21.46	20.84	20.43	19.87	0.28	0.24	0.32	136.64	131.65	134.52
15	2.49	2.78	2.85	22.67	23.97	23.01	27.61	26.64	26.34	0.44	0.31	0.32	142.38	157	144.83
16	2.83	2.97	3.38	21.09	19.93	20.56	19.66	23.72	23.98	0.33	0.51	0.54	140.74	169.38	158.42
17	2.25	2.38	2.39	21.31	19.35	19.67	24.76	21.97	22.03	0.56	0.36	0.38	185.26	134.19	137.53
18	2.53	2.84	3.12	20.52	20.41	19.24	22.08	22.16	21.36	0.5	0.48	0.4	147.05	139.57	97.72

Fuente: Elaboración propia

Continuación de la tabla 11...

PT (g/dL)			Lact. (mmol/L)			Ac. úrico (g/dL)			Urea (mg/dL)			Cre. (mg/dL)		
Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
4.35	5	7	2.4	5.7	5.1	1.75	1.95	1.32	56.04	48.17	42.31	1.83	4.05	1.73
6.1	5.41	6.92	3.7	5.8	5.1	1.89	1.79	1.36	110.5	45.2	41.84	2.8	3.81	1.75
5.5	5.56	8.75	5.4	5.5	2.3	2	1.99	1.87	261	47.56	55.36	7.41	4.52	3.62
4.58	7.1	5.98	6.2	4.9	3.6	1.61	1.99	1.72	48.32	88.35	49.17	2.2	13.8	6.4
5.37	7.68	5.46	5.8	2.9	4.7	1.68	1.75	1.61	45.15	44.3	39.85	3.25	4.39	2.15
4.63	3.91	6.67	6.2	6.3	7	1.14	1.67	1.43	38.67	49.74	41.77	1.6	3.25	1.86
5.41	4.07	3.9	7	5.8	3.8	1.81	1.72	1.82	43.41	43.39	52.48	2.18	2.33	3.74
6.6	4.2	6.78	5	3.4	3.1	1.69	1.32	1.71	65.7	51.66	49.58	2.86	3.9	4.46
6.46	5.05	6.28	5.8	2.5	2.4	1.91	1.36	1.1	79.35	40.8	40.89	3.17	2.1	2.1
6.43	6	5.79	6.6	2.3	2.4	1.88	1.76	1.8	58.91	55.31	46.23	2.7	2.8	4.96
5.72	5.18	5.83	6.3	4.3	2.3	1.69	1.9	1.25	43.75	178.9	44.62	2.07	13.25	2.19
7.35	7.51	8.76	2.4	1.5	1.8	1.63	1.49	1	75.11	50.73	39.11	4.16	3.47	1.91
6.85	5.88	7.64	6.2	3.5	4.6	1.21	1.1	1.7	53.84	41.06	55.73	2.64	1.9	4.92
5.1	5.61	7.18	6.3	5.9	3.2	1.37	1.2	1.3	44.39	38.38	39.07	2.45	1.73	1.9
8.21	7.76	6.03	3.7	2.4	2.1	1.63	1.36	1.71	43.9	42.21	40.46	2.05	2.18	2.45
6.36	6.69	7.51	4.1	2.9	3.2	1.29	1.77	1.86	42.41	59.46	62	2.33	4.38	11.17
6.14	3.8	5.92	3.1	2.8	3.1	1.36	1.21	1.34	42.33	47.68	49.05	2.28	2.72	3.87
7.56	4.78	6.24	7	4.3	2.6	1.33	1.46	1.17	42.02	53.1	24	2.1	3.72	1.48

Fuente: Elaboración propia

Anexo 24: Valores bioquímicos de los perros del grupo control

Tabla 12: Valores bioquímicos de los perros del grupo control

Pacientes	ALB (g/dL)			ALT (U/L)			AST (U/L)			BILt (mg/dL)			FA (U/L)		
	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
1	2.17	3.55	3.71	19.67	24.51	24.39	20.12	26.64	26.12	0.34	0.42	0.4	132.84	201.4	179
2	2.32	2.4	4.94	18.36	17.19	25.63	21.7	20	28.4	0.2	0.44	0.58	123	197.2	257.64
3	2.64	3.63	3.3	23.64	19.73	19.49	26.37	23.85	23.61	0.5	0.42	0.4	181.38	239.73	189.65
4	2.4	2.1	3.77	21.81	21.33	22.66	19.75	19.51	20.35	0.26	0.3	0.41	137	130.93	147.38
5	3.19	3.04	3.01	27.61	24.52	23.16	30.78	26.73	25.59	0.54	0.56	0.5	246.43	196.57	138.64
6	1.21	1.73	2.38	15.64	19.74	20.64	19.53	21.33	23.98	0.28	0.32	0.42	124.71	133.26	159.36
7	1.94	2.47	3.57	21.66	20.12	19.48	27.18	25.34	23.65	0.3	0.26	0.3	171.34	132.06	99.27
8	1.9	2.17	2.25	16.71	20.97	21.75	19.65	23.51	23.98	0.26	0.54	0.56	117.2	176.57	183.9
9	3.29	3.13	3.13	21.04	22.19	22.12	24.96	20.33	20.24	0.51	0.26	0.28	161.27	129.68	130.65
10	1.8	3.05	2.71	22.84	22.64	21.52	20.96	20.81	19.23	0.32	0.34	0.36	132.57	129.97	119.26
11	2.27	2.9	2.8	19.23	21.85	21.42	21.48	19.94	19.8	0.34	0.38	0.4	130.67	166.3	179.41
12	1.7	2.53	3.1	17.61	18.35	19.63	20.57	20.1	21.23	0.52	0.48	0.46	175.3	117.65	104.64
13	1.4	2.52	3.24	17.72	18.29	19.81	21.1	20.64	21.36	0.46	0.38	0.32	150	133	130.1
14	3.03	2.97	3.36	19.64	20.41	20.12	21.57	23.66	23.35	0.41	0.48	0.38	168.34	159.67	155.08
15	2.39	2.26	2.88	23.13	23.42	23.28	21.67	21.7	21.46	0.52	0.48	0.46	139.65	132.61	119.52
16	2.8	2.34	2.76	19	19.86	20.42	22.25	22.67	23.34	0.48	0.5	0.52	157.38	148.95	134
17	2.39	2.69	3.3	23.13	20.97	19.67	25.7	22.76	21.42	0.38	0.58	0.56	250.08	243.31	165.49
18	1.56	2.47	2.9	23.84	23.63	22.37	22.68	22.74	21.97	0.41	0.4	0.38	147.28	140.39	131

Fuente: Elaboración propia

Continuación tabla 12...

PT (g/dL)			Lact. (mmol/L)			Ac. úrico (g/dL)			Urea (mg/dL)			Cre. (mg/dL)		
Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30	Día 0	Día 7	Día 30
5.69	7.9	6.08	6.5	4.6	3.3	1.24	1.76	1.51	43.71	52.46	45.69	2.73	2.42	2.1
4.24	6.12	18.41	6.4	3.7	4.2	1.2	1.79	1.99	34.61	44.25	120.2	1.76	2.66	10.95
3.9	8.16	6.59	6.2	6.8	4.2	1.8	1.64	1.71	49.85	77.28	75.32	3.34	3.55	4.92
6.82	5.81	8.56	4.3	1.8	2.3	1.19	1.06	1.19	46.8	43.61	48.54	2.7	2.5	4.2
7.24	7.32	6.58	7.7	3.2	2.3	1.87	1.89	1.66	45.7	43.01	31.81	7.52	4.54	1.59
1	5.19	4.33	4.9	4.7	2.5	1.3	1.48	1.77	29.1	44.82	49.64	1.03	1.9	3.16
7.96	7.21	6.92	5.6	4.4	2.4	1.69	1.51	1.51	41.97	42.63	39.52	2.87	2.55	1.67
9	11	11.33	3.9	5.7	3.4	1.23	1.2	1.77	38.64	40.21	60.24	1.65	1.9	4.99
9.18	5.07	6.79	2.4	2.8	2.6	1.34	1.29	1.33	42.72	40.35	41.23	2.12	2.52	2.56
5.3	6.93	9.03	2.3	2.1	2.3	1.23	1.19	1.25	43.56	42.27	33.92	2.6	2.14	1.73
8.12	10.31	5.82	2.1	4.8	3.2	1.21	1.35	1.67	49.23	40.86	46.74	4.08	1.63	3.3
1.59	6	6.8	6.1	2.8	2.4	1.89	1.67	1.75	230.5	41.31	29.65	4.48	2.57	1.41
3	3.64	6.44	0.7	5.2	6	1.9	1.63	1.26	167.5	148.2	61.87	2.95	3.27	2.27
5.31	7.3	4.79	5.2	3.2	2.8	1.76	1.4	1.7	186.5	42.96	49.82	3.27	2.31	3.36
5.16	5.7	7.5	4.7	2.9	2.3	1.75	1.62	1.69	49.86	41.73	42.35	3.05	1.68	1.94
5.6	9.04	8.76	6.5	4.2	3.2	1.79	1.81	1.72	46.4	49.72	40.7	3.79	3.29	1.78
11.9	11.9	9.41	4.7	3.6	3.2	1.69	1.88	1.74	56.4	87.41	46.97	12.68	13.95	5.73
3.16	3.58	6.65	6.3	3.3	2.6	1.44	1.26	1.12	69.14	51	31.79	3.15	2.5	1.48

Fuente: Elaboración propia

