



Prevalencia de *Anaplasma* spp. en el ámbito mundial: Revisión sistemática 1978-2018

Prevalence of *Anaplasma* spp. worldwide: Systematic review 1978-2018

Johanna Urán*, Jaiberth Antonio Cardona Arias†*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el objetivo de este estudio fue describir la prevalencia mundial de *Anaplasma* spp. y las prevalencias específicas según lugar y año de estudio, especie y técnica diagnóstica con base en investigaciones originales reportadas en la literatura científica mundial.

MÉTODOS: se realizó una revisión sistemática en Medline-Pubmed y SciELO con 14 estrategias de búsqueda, siguiendo las fases de la guía PRISMA y garantizando exhaustividad y reproducibilidad. Se incluyeron 221 estudios, la mayoría publicados entre 2011 y 2015.

RESULTADOS: los países con mayor número de estudios fueron Estados Unidos (n=32), China y Alemania (n=15), Polonia (n=14) y Brasil (n=12). La principal prueba diagnóstica fue la PCR (70 %). La mayor proporción de investigaciones fue en rumiantes (30,3 %), garrapatas (23,6 %) y cánidos (16,8 %), en menor proporción se estudiaron los felinos (3,2 %) y équidos (1,8 %). En los 221 estudios, la población fue de 337.119 individuos en quienes se halló una prevalencia global del 6,28 % (21.175). Las mayores prevalencias específicas se hallaron en los équidos con un 25,67 % (n=409) y los cérvidos con 21,14 % (n=6.215). La frecuencia de positivos por microscopía fue 49,4 % (n=1.747) y por PCR 10,57 % (n=90.891).

CONCLUSIONES: la anaplasmosis es una enfermedad zoonótica importante por su distribución mundial, amplio rango de hospederos y vectores, su elevada prevalencia en múltiples especies y su elevado riesgo para la salud humana y animal.

PALABAS CLAVE: prevalencia, *Anaplasma* spp., revisión sistemática, metaanálisis.

* Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
<https://orcid.org/0000-0002-7101-929X>

† Contacto: jaiberthcardona@gmail.com

Recepción: 15-06-2019. Aceptación: 05-11-2019

Cómo citar este artículo: Urán J, Cardona-Arias JA. Prevalencia de *Anaplasma* spp. en el ámbito mundial: Revisión sistemática 1978-2018. Hechos Microbiol. 2019;10(1-2):30-38. DOI: 10.17533/udea.hm.v10n1a04

ABSTRACT

INTRODUCTION: The objective of this study was to describe the worldwide prevalence of *Anaplasma* spp. and its specific prevalence according to place and year of the study, species and diagnostic technique, based on original research reported in world scientific literature.

METHODS: Systematic reviews of Medline-Pubmed and Scielo were carried out with 14 search strategies, following the phases of the PRISMA guide, and guaranteeing completeness and reproducibility. A total of 221 studies were included, most of them published between 2011-2015.

RESULTS: The countries with the highest number of studies were the United States (n=32), China and Germany (n=15), Poland (n=14) and Brazil (n=12). The main diagnostic test was PCR (70%). The highest proportion of investigations were in ruminants (30.3%), ticks (23.6%) and canids (16.8%), while the lowest proportion was in felines (3.2%) and equids (1.8%). In the 221 studies, the population was 337,119 individuals with an overall prevalence of 6.28% (21,175). The highest specific prevalence was found in equids, with 25.67% (n=409), and cervids with 21.14% (n=6,215). The frequency of positivity results by microscopy was 49.4% (n=1,747) and by PCR 10.57% (n=90,891).

CONCLUSIONS: It is concluded that Anaplasmosis is an important zoonotic disease due to its wide range of hosts and vectors, its high prevalence in multiple species and its high risk to human and animal health.

KEYWORDS: prevalence, *Anaplasma* spp., systematic review, meta-analysis

INTRODUCCIÓN

La anaplasmosis es una enfermedad zoonótica emergente con un ciclo enzoótico¹ causada por varias especies del género *Anaplasma*. Son bacterias intracelulares obligadas, gram-negativas² que afectan a animales domésticos, salvajes y humanos;³ además, son transmitidas por vectores como las garrapatas. Los nombres de esta enfermedad se han designado con base en su principal célula huésped y la especie afectada, por ejemplo, anaplasmosis granulocítica humana,

anaplasmosis granulocítica bovina y anaplasmosis granulocítica equina.⁴

La sintomatología en esta enfermedad es variable e inespecífica, los pacientes pueden presentar fiebre, cefalea, mialgia y síntomas neurológicos.⁵ También se ha observado disminución de células sanguíneas como las plaquetas, glóbulos rojos y glóbulos blancos.⁵ Un estudio en población china con enfermedad febril de etiología desconocida, reportó manifestaciones graves con porcentajes significativos, entre los que se describieron: síndrome de disfunción o falla multiorgánica en el 41,2 %, complicaciones hemorrágicas en el 12,9 %, complicaciones gastrointestinales en un 22,6 %, edema facial 32,3 %, pulso bajo 24,2 % y confusión mental 16,1 %⁶

Esta infección se ha estudiado tanto en humanos como en animales, con el uso de diferentes técnicas con las cuales se ha reportado prevalencias tan altas como de un 97,9 % por PCR en muestras de bovinos del Brasil,⁷ y del 88,9 % por microscopía en muestras de pequeños rumiantes en Marruecos.⁸ También se han reportado prevalencias tan bajas como de un 0,11 % en felinos del Japón.⁹ En humanos, en Estados Unidos, el estudio del grupo de Graf reportó una prevalencia del 0,11 % por la técnica de western blot;¹⁰ y con el test SNAP 4Dx, en caninos de China, se reportó una prevalencia del 0,5 %.¹¹

Las investigaciones en esta enfermedad en humanos también han permitido evidenciar diferencias según el sexo, por ejemplo, el estudio de Kalinova del año 2009 reportó una mayor prevalencia en hombres (6,59 %) que en mujeres (4,2 %).¹² Además, se debe tener presente que esta infección afecta a todos los grupos de edad, aunque la prevalencia es más alta en los grupos de mayor edad.¹³

En el caso de los estadios de las garrapatas, se han observado variaciones en los reportes, por ejemplo, el estudio de May y Strube en el año 2014, en Alemania, reportó una mayor prevalencia de la bacteria en ninfas (3,8 %) en comparación con los adultos (2,1 %);¹⁴ mientras que Skarphedinsson y colaboradores en el 2007, en Dinamarca, evidenció una mayor prevalencia en los adultos (40,5 %) en comparación con las ninfas (14,5 %).¹⁵

Sumado a la elevada ocurrencia, vale precisar que la anaplasmosis es de gran importancia por las grandes pérdidas económicas, que se ven reflejadas en los

abortos del ganado y en la disminución de productos como la leche.^{4,13} Esto se ve favorecido por diferentes factores de riesgo como el movimiento de animales expuestos de regiones libres de garrapatas a regiones endémicas de la enfermedad. Además, después de la infección, los individuos siguen siendo portadores toda la vida,¹³ facilitando la trasmisión y, esta puede aumentar en individuos que están expuestos a las garrapatas.¹⁶ También se ha documentado que la trasmisión vertical en animales contribuye a la persistencia de las diferentes cepas de la bacteria dentro de mismo rebaño.¹⁷ Y por último, otro factor de riesgo que ha sido de importancia en los humanos son las transfusiones sanguíneas como una vía de transmisión poco evaluada.¹⁵

Lo anterior evidencia que *Anaplasma* spp. tiene una distribución mundial, una elevada ocurrencia en algunas zonas y su comportamiento epidemiológico puede diferir mucho entre países de Europa, Asia y América, dado que su ciclo implica diferentes ecotipos, vectores y especies de mamíferos como hospedador.⁴ Además, existe una gran heterogeneidad en los estudios de prevalencia según la población, la especie analizada y las técnicas diagnósticas usadas, entre otros factores relevantes para la orientación de estudios posteriores y la consolidación de potenciales hipótesis sobre su magnitud y factores asociados.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue describir la prevalencia global de *Anaplasma* spp. y las prevalencias específicas según lugar y año de estudio, especie y técnica diagnóstica con base en estudios originales publicados en la literatura científica mundial. La importancia de esta modalidad de estudios radica en que permite resumir en un sólo valor numérico toda la evidencia relacionada con un tema puntual, aumentando la potencia estadística y la precisión del estimador,¹⁸ así como la identificación de posibles fuentes de heterogeneidad por lugar, año de estudio, técnicas diagnósticas, entre otros factores relacionados con los perfiles epidemiológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo de búsqueda y selección de artículos según las fases de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

Identificación: se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Medline-PubMed y Scielo, utilizando 14 estrategias diferentes a partir de la combinación de los términos *Anaplasma* y Anaplasmosis con prevalencia y los sinónimos que aparecen en los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), es decir incidencia, frecuencia, epidemiología, ocurrencia, vigilancia y brotes.

Tamización: Los criterios de inclusión que se aplicaron en esta investigación fueron tener los términos de búsqueda en título y resumen, ser estudios clínicos o con pacientes (no se incluyeron reportes de caso ni estudios preclínicos), estudios que hicieron explícito el valor de la prevalencia, artículos originales (no se incluyeron revisiones de tema, editoriales, ni revisiones sistemáticas), sin restricciones por idioma ni por tiempo.

Algunas sintaxis usadas fueron: en Scielo (ab:(prevalencia anaplasma)), (ti:(ab:(incidencia anaplasma))), (ti:(ab:(brotes anaplasmosis))) y en Medline-Pubmed (Anaplasma[Title/Abstract] AND frequency[Title/Abstract], (Anaplasma[Title/Abstract] AND surveillance[Title/Abstract] y (Anaplasma[Title/Abstract] AND outbreak [Title/Abstract].

Elección: se excluyeron estudios de prevalencia que no presentaban el resultado de la magnitud o aquellos en los que no fue posible identificar el numerador y denominador para la proporción de prevalencia; investigaciones con muestras pequeñas (inferiores a 12) y los artículos que no estaban disponibles (sólo se podía identificar algunas variables como el título, autores y fecha en la que se publicó), posterior al envío de correos electrónicos a los autores.

Inclusión: se realizó una síntesis cualitativa de las siguientes variables, títulos, autores, país donde se realizó el estudio, especies de animales o humano, número de animales o personas incluidas, pruebas realizadas, número de positivos por cada prueba, sexo y edad; así como la revisión de los criterios de calidad editorial y metodológica de la guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology).

RESULTADOS

Con la aplicación de las 14 estrategias de búsqueda en las bases seleccionadas se obtuvieron

8.035 estudios de los cuales 409 se centraban en la infección por *Anaplasma* spp.; posterior a la lectura completa, sólo 221 artículos cumplían los criterios del protocolo de búsqueda y selección, los cuales fueron incluidos en este estudio. Entre los estudios excluidos están aquellos centrados en una evolución

clínica (sin estimación de la prevalencia de infección), la identificación de factores de riesgo, la patogénesis de la bacteria, los síntomas y signos, las consecuencias de la infección y los efectos de diferentes tratamientos (Fig. 1).

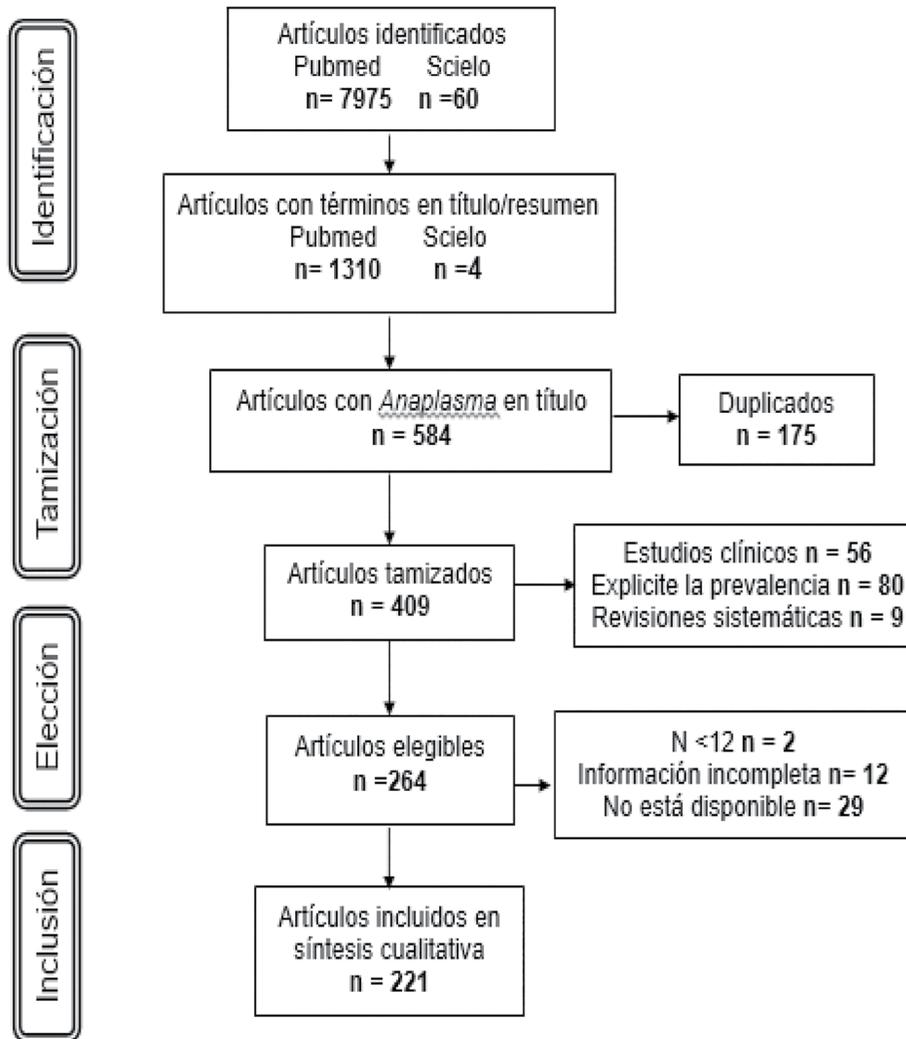


Figura 1. Flujograma de selección de artículos

Los estudios que evaluaron la prevalencia presentaron una mayor proporción entre los años 2011-2015 y en el continente europeo. Los países con mayor número de estudios fueron Estados Unidos (n=32), se-

guido por China y Alemania (n=15), Polonia (n=14) y Brasil (n=12). La principal prueba diagnóstica fue la PCR (n=138) y en un 14,7 % se utilizaron dos pruebas para el diagnóstico de la infección (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución porcentual de los estudios incluidos según periodo, lugar, grupo y prueba de estudio

		n	%
Periodo	1978-2000	15	6,8
	2001-2010	86	39,1
	2011-2015	119	54,1
Continente	América	70	32,7
	Europa	90	42,1
	Asia	34	15,9
	África	20	9,3
Grupo estudiado	Humano	16	7,3
	Rumiantes (sin cérvidos)	67	30,3
	Cánidos	37	16,8
	Garrapatas	52	23,6
	Roedores	12	5,5
	Cérvidos	17	7,7
	Équidos	4	1,8
	Felinos	7	3,2
	Otros	11	5,0
Prueba	PCR	138	70,0
	IFI	42	21,3
	ELISA	38	19,3
	Aglutinación	9	4,5
	Microscopía	8	4,0
	Dos pruebas	29	14,7

En los grupos estudiados la mayor proporción de investigaciones se desarrolló en rumiantes con un 30,3 % (n=67), seguida de las garrapatas con un 23,6 % (n=52) y cánidos con un 16,8 % (n=37), en menor proporción se estudiaron los felinos y équidos con un 3,2 % y 1,8 % (n= 7 y 4), respectivamente (Tabla 1).

Entre los 221 estudios, la población total de individuos fue de 337.119 de los cuales 21.175 fueron positivos para la infección, presentando una prevalen-

cia general del 6,28 % (Tabla 2). En la figura 2 se encuentran las prevalencias de anaplasmosis por países, en donde Brasil, Irán, México, India, Malasia, Zimbabue y Cuba presentaron prevalencias mayores al 50 %; otros como Austria, Letonia, Bélgica, Canadá, Eslovaquia, Francia, Israel, Rumania y Rusia, se encuentran con las prevalencias más bajas de anaplasmosis, es decir, menores al 5 %.

Tabla 2. Prevalencia global y específica de la infección según periodo, lugar, grupo y prueba diagnóstica

		N Total	n positivos	Prevalencia
Prevalencia global		337.119	21.175	6,28
Periodo	1978-2000	171.192	5.011	2,93
	2001-2010	66.053	8.521	12,90
	2011-2015	99.826	7.617	7,63
Continente	América	81.761	9.841	12,04
	Europa	227.307	6.020	2,65
	Asia	18.037	2.701	14,97
	África	5.632	1.582	28,09
Grupo estudiado	Humano	16.935	1.127	6,65
	Rumiantes (sin cérvidos)	213.494	12.891	6,04
	Cánidos	18.725	2.170	11,59
	Garrapatas	72.547	2.193	3,02
	Roedores	1.693	192	11,34
	Cérvidos	6.215	1.314	21,14
	Équidos	409	105	25,67
	Felinos	3.053	102	3,34
	Otros	4.563	1.218	26,69
Prueba de detección	PCR	90.891	9.608	10,57
	IFI	33.711	4.278	12,69
	ELISA	51.060	6.766	13,25
	Aglutinación	6.611	851	12,87
	Microscopía	1.747	863	49,40
	Dos	20.743	2.588	12,48

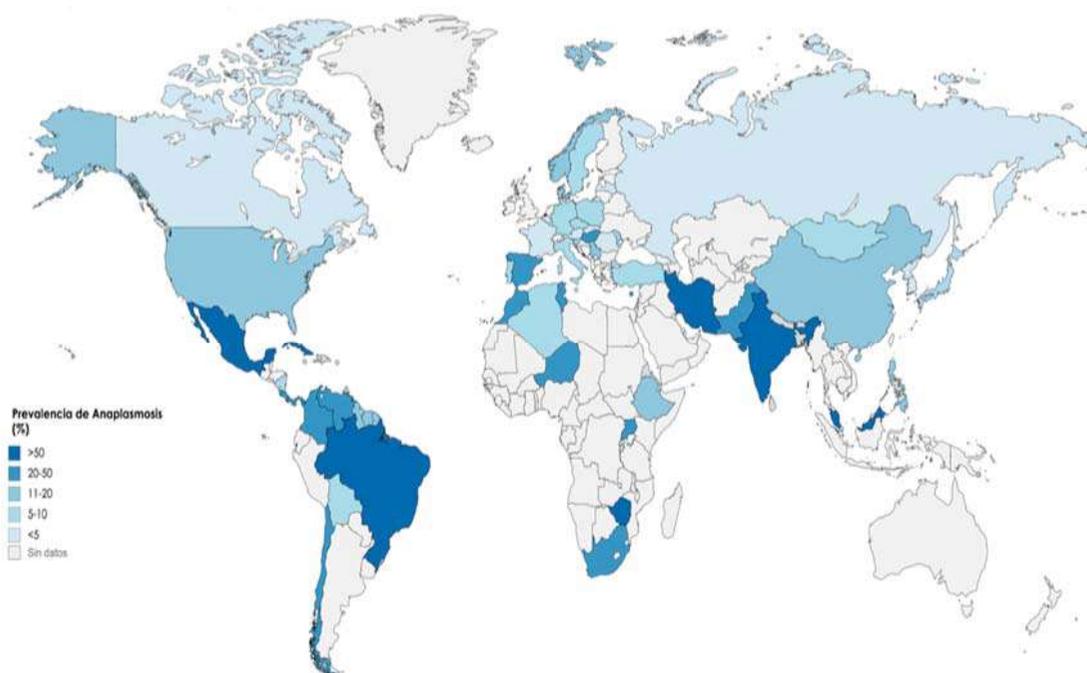


Figura 2. Prevalencia mundial de *Anaplasma* spp. según los países incluidos en la revisión sistemática

De las prevalencias específicas que se hallaron entre los diferentes periodos de tiempo, grupos estudiados, continentes y pruebas para el diagnóstico, las mayores corresponden a estudios realizados dentro del periodo 2001-2010 con un 12,9 % (n=66.053), entre los grupos en estudio fueron los équidos con un 25,67 % (n=409) y los cérvidos con 21,14 % (n=6.215). Según las pruebas de detección, la mayor frecuencia de positividad se presentó en los trabajos realizados por microscopía que reportaron una prevalencia del 49,4 % (n=1.747) contrario a la PCR con la cual se reportó la menor prevalencia con un 10,57 % (n=90.891); estas diferencias podrían explicarse por los parámetros de utilidad y validez diagnóstica en ambas pruebas. Finalmente, según el continente, la mayor prevalencia corresponde a estudios realizados en África con un 28,09 % (n=5.632) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En esta revisión se sistematizaron los hallazgos relacionados con la prevalencia de *Anaplasma* spp. en

diferentes especies de hospederos, a partir del análisis de 221 artículos científicos que estudiaron 337.119 individuos de todos los continentes; esto evidencia una elevada validez externa y posibilidades de inferencia de los resultados. Simultáneamente, esta revisión pone de manifiesto una elevada ocurrencia de la infección, así como la identificación de los continentes, países, periodos de tiempo y especies con mayor afectación por este evento, como eje para aumentar y mejorar la realización de estudios similares en diferentes localidades.

En este estudio se identificaron más de 10 grupos de hospederos afectados por la infección, lo que resulta congruente con su ciclo de vida, en la medida que *Anaplasma* spp. presenta un amplio rango de especies hospederas que pueden ser infectadas, desde humano hasta diversas especies como bovinos, caninos y otros que entren en contacto con las diferentes especies de garrapatas que sirven como vectores. El grado de relación o afectación de la triada patógeno-vector-hospedero puede variar según características espaciales, ecológicas, evolución y susceptibilidad del huésped,¹⁹ lo que complejiza su estudio, y pone de manifiesto la

importancia de los estudios de prevalencia de la infección para conocer su ocurrencia y distribución en diferentes áreas.

Aunque la infección se presenta tanto en humanos como animales, las afectaciones suelen ser mayores en los últimos,²⁰ lo que ha podría explicar la baja proporción de estudios desarrollados en el hombre, que en el caso de esta revisión fue sólo del 7,3 %. Además, se debe tener presente que *Anaplasma* spp. no sólo impacta negativamente a los animales, sino que se caracteriza por ser una importante causa de pérdidas económicas en el ámbito agropecuario;^{21,22} en este sentido, se han estimado pérdidas en Estados Unidos por más de US\$ 100 millones, que incluye 50.000 a 100.000 muertes del ganado.^{21,22}

Por otra parte, en los estudios del continente africano se obtuvo la prevalencia más alta (28,1 %) en una población de 1.582 individuos; lo que evidencia un mayor riesgo en estos países, donde además confluyen otras enfermedades emergentes de alta prevalencia como Zika y *Mycobacterium bovis*.²³ Esta elevada prevalencia probablemente esté subestimada debido a que el continente africano presenta otras prioridades de investigación como el VIH, y no hace una vigilancia activa de esta infección, a pesar que la anaplasmosis, en esta región, ha sido descrita desde 1897.²⁴ Además, se ha descrito la circulación de cinco especies de garrapatas capaces de transmitir el microorganismo en países como Sudáfrica, por lo cual el riesgo de exposición al vector puede ser mayor.²⁴ En adición a lo anterior, es relevante indicar la existencia de vacunación frente a algunas especies como *A. marginale* y *A. centrale* en algunos países africanos, aunque esta no resulta ser muy efectiva dado que no presentan una buena cobertura (aproximadamente 220.000 dosis por año).²⁴

En relación con las especies animales, la mayor prevalencia se reportó en los équidos con un 25,67 %, mucho mayor que la reportada en estudios moleculares en Ucrania, Polonia y Eslovaquia, y estudios de seroprevalencia en Túnez, donde las prevalencias oscilaron entre 1,4 %²⁵ y 16,3 %.²⁶ Este hallazgo es relevante porque según el árbol filogenético de *Anaplasma* spp. basado en la secuencia del rRNA 16s, los caballos son uno de principales hospederos para *A. phagocytophilum*, mostrando un bajo rango de especies en este grupo; contrario a los rumiantes que son hos-

pederos principales de un mayor número de especies que incluyen *A. phagocytophilum*, *A. bovis*, *A. centrale* y *A. marginale*,¹⁹ pero su prevalencia global fue baja con 6,0 %.

Según la prueba de detección, la mayor prevalencia se obtuvo con técnicas convencionales como la microscopía con un 49,4 %, mientras que la menor prevalencia fue del 10,6 % con técnicas moleculares como la PCR; esto resulta contrario a los hallazgos de algunos estudios en individuos con sospecha de anaplasmosis bovina, como es el caso de la investigación de Shama A que reportó prevalencia de 19,5 % con microscopía, 31,7 % con ELISA indirecta y 68,7 % con PCR. Estas diferencias fueron explicadas por los parámetros de utilidad diagnóstica, dado que la microscopía mostró una sensibilidad del 29 % y especificidad del 99 %, mientras que la ELISA al igual que la PCR mostraron una sensibilidad del 32 % y especificidad del 79 %.²⁷ Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de mejorar la estandarización y validación de las pruebas diagnósticas, como base para mejorar la validez de los estudios de prevalencia y la identificación oportuna de casos.

Entre las limitaciones del estudio se incluyen las dificultades para la realización de algunos análisis desagregados, dado que los estudios individuales no son exhaustivos en la presentación de las prevalencias por subgrupos como individuos sintomáticos y asintomáticos, presencia o ausencia de co-infecciones, sexo y grupo etario, entre otros. Además, no se incluyeron algunas bases de datos que concentran la producción científica europea, lo que limita las inferencias sobre las prevalencias reportadas para los países de esta región.

CONCLUSIÓN

En los estudios sistematizados se halló una elevada prevalencia de anaplasmosis en todo el mundo, identificando los países, periodos y especies con mayor afectación por esta infección, así como el desempeño de las pruebas diagnósticas disponibles para la estimación de la prevalencia. Esta información recaba la importancia de *Anaplasma* spp. como enfermedad zoonótica, su amplio rango de hospederos y vectores, su distribución mundial, así como el elevado riesgo para la salud humana y animal.

REFERENCIAS

1. **Svitáľková Z, Haruštiaková D, Mahríková L, Berthová L, Slovák M, Kocianová E, et al.** Anaplasma phagocytophilum prevalence in ticks and rodents in an urban and natural habitat in South-Western Slovakia. Parasit Vectors [Internet]. 2015 May 17 [cited 2017 May 17];8(1):276. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980768>
2. **Salvagni CA, Dagnone AS, Gomes TS, Mota JS, Andrade GM, Baldani CD, et al.** Serologic evidence of equine granulocytic anaplasmosis in horses from central West Brazil. Rev Bras Parasitol Veterinária [Internet]. 2010 Sep [cited 2017 May 17];19(3):135–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612010000300002&lng=en&tlng=en
3. **Yang J, Liu Z, Niu Q, Liu J, Guan G, Xie J, et al.** First molecular survey and identification of Anaplasma spp. in white yaks (*Bos grunniens*) in China. Parasitology [Internet]. 2016 May 22 [cited 2017 May 17];143(6):686–91. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S003118201600041X
4. **Rikihisa Y, Bauer ME, Haddad N, Dugat T, Lagrée A-C, Maillard R, et al.** Opening the black box of Anaplasma phagocytophilum diversity: current situation and future perspectives. [Internet] 2015 [cited 2017 May 17];5. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2054/pmc/articles/PMC4536383/pdf/fcimb-05-00061.pdf>
5. **Ismail N, Bloch KC, McBride JW.** Human Ehrlichiosis and Anaplasmosis. [Internet] 2010 [cited 2017 May 17]; Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2054/pmc/articles/PMC2882064/pdf/nihms157694.pdf>
6. **Zhang L, Wang G, Liu Q, Chen C, Li J, Long B, et al.** Molecular Analysis of Anaplasma phagocytophilum Isolated from Patients with Febrile Diseases of Unknown Etiology in China. PLoS One [Internet]. 2013 [cited 2017 May 17];8(2). Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2054/pmc/articles/PMC3579781/pdf/pone.0057155.pdf>
7. **Brito LG, Oliveira MC de S, Rocha RB, Silva Netto FG da, Marim AD, Souza GCR de, et al.** Anaplasma marginale infection in cattle from south-western Amazonia. Pesqui Veterinária Bras [Internet]. 2010 Mar [cited 2017 May 17];30(3):249–54. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2010000300011&lng=en&tlng=en
8. **Ait Lbacha H, Alali S, Zouagui Z, El Mamoun L, Rhalem A, Petit E, et al.** High Prevalence of Anaplasma spp. in Small Ruminants in Morocco. Transbound Emerg Dis [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 May 17];64(1):250–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tbed.12366>
9. **Sasaki H, Ichikawa Y, Sakata Y, Endo Y, Nishigaki K, Matsumoto K, et al.** Molecular survey of Rickettsia, Ehrlichia, and Anaplasma infection of domestic cats in Japan. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2012 [cited 2017 May 17];3:307–10. Available from: http://ac.els-cdn.com/S1877959X12001136/1-s2.0-S1877959X12001136-main.pdf?_tid=5cac7a8e-3b4c-11e7-9744-00000aacb361&acdnat=1495058661_887a0d0518f8c05ab15041bd838a229b
10. **Graf PCF, Chretien JP, Ung L, Gaydos JC, Richards AL.** Prevalence of Seropositivity to Spotted Fever Group Rickettsiae and Anaplasma phagocytophilum in a Large, Demographically Diverse US Sample. Clin Infect Dis [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2017 May 17];46(1):70–7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/524018>
11. **Xia Z, Yu D, Mao J, Zhang Z, Yu J.** The occurrence of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in China. J Helminthol [Internet]. 2012 Jun 11 [cited 2017 May 18];86(02):185–9. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022149X11000198
12. **Kalinova Z, Halanova M, Cislakova L, Sulinova Z, Jarcuska P.** Occurrence of IgG antibodies to Anaplasma phagocytophilum in humans suspected of Lyme borreliosis in eastern Slovakia. Ann Agric Environ Med [Internet]. 2009 [cited 2017 May 18];16(2):285–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20047263>
13. **Atif FA.** Anaplasma marginale and Anaplasma phagocytophilum: Rickettsiales pathogens of veterinary and public health significance. Parasitol Res [Internet]. 2015 Nov 7 [cited 2017 May 18];114(11):3941–57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-015-4698-2>
14. **May K, Strube C.** Prevalence of Rickettsiales (*Anaplasma phagocytophilum* and *Rickettsia* spp.) in hard ticks (*Ixodes ricinus*) in the city of Hamburg, Germany. Parasitol Res [Internet]. 2014 Jun 13 [cited 2017 May 18];113(6):2169–75. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-014-3869-x>
15. **Skarphéðinsson S, Iyholm BF, Ijungberg M, Søgaaard P, Kolmos HJ, Nielsen LP.** Detection and identification of *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, and *Rickettsia helvetica* in Danish *Ixodes ricinus* ticks. APMIS [Internet]. 2007 Mar 13 [cited 2017 May 18];115(3):225–30. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0463.2007.apm_256.x
16. **Hao Q, Geng Z, Hou XX, Tian Z, Yang XJ, Jiang WJ, et al.** Seroepidemiological investigation of lyme disease and human granulocytic anaplasmosis among people living in forest areas of eight provinces in China. Biomed Environ Sci [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 May 18];26(3):185–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425801>

17. **Silvestre BT, Silveira JAG, Meneses RM, Facury-Filho EJ, Carvalho AU, Ribeiro MFB.** Identification of a vertically transmitted strain from *Anaplasma marginale* (UFMG3): Molecular and phylogenetic characterization, and evaluation of virulence. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 18];7(1):80–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877959X15300078>
18. **Luz M, Letelier S, Manríquez JJ, Rada G.** Medicina basada en evidencia. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: ¿son la mejor evidencia? *Rev Méd Chile* [Internet]. 2005 [cited 2017 May 18];133:246–9. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n2/art15.pdf>
19. **Battilani M, De Arcangeli S, Balboni A, Dondi F.** Genetic diversity and molecular epidemiology of *Anaplasma*. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2017 [cited 2017 May 18];49:195–211. Available from: http://ac.els-cdn.com/S1567134817300217/1-s2.0-S1567134817300217-main.pdf?_tid=6d43391e-3bd3-11e7-b25e-00000aab0f02&acdnat=1495116671_c3b949d90f5192a8367d6d3918e868e1
20. **Ghosh S, Nagar G.** Problem of ticks and tick-borne diseases in India with special emphasis on progress in tick control research: A review. *J Vector Borne Diseases*. [Internet]. 2014 [cited 2017 May 18]; Available from: <http://www.mrcindia.org/journal/issues/514259.pdf>
21. **McCallon BR.** Prevalence and economic aspects of anaplasmosis. In: *Proceedings of the Sixth National Anaplasmosis Conference*. Stillwater (Oklahoma): Heritage Press; 1973. p. pp. 1-3.
22. **Sharma A, Das Singla L, Kaur P, Singh Bal M, Kaur Batth B, Dutt Juyal P.** Prevalence and haemato-biochemical profile of *Anaplasma marginale* infection in dairy animals of Punjab (India). *Asian Pac J Trop Med* [Internet]. 2013 [cited 2017 May 18];6:139–44. Available from: http://ac.els-cdn.com/S1995764513600103/1-s2.0-S1995764513600103-main.pdf?_tid=f0c04d74-3be0-11e7-b473-00000aab0f02&acdnat=1495122475_8d75dbb4d95ffe0d8150f67433814811
23. **Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), National Center for Infectious Diseases (U.S.).** Emerging infectious diseases. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 1995.;1(2).
24. **De Waal DT.** Anaplasmosis Control and Diagnosis in South Africa. [Internet]. 2000 [cited 2017 May 18]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05327.x/asset/j.1749-6632.2000.tb05327.x.pdf?v=1&t=j2ui5r1f&s=4f27684cea619ac2766319c9af6c78b0ec22ac90>
25. **Slivinska K, Vichová B, Werszko J, Szewczyk T, Wróblewski Z, Pet 'ko B, et al.** Molecular surveillance of *Theileria equi* and *Anaplasma phagocytophilum* infections in horses from Ukraine, Poland and Slovakia. *Vet Parasitol* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 18];215:35–7. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0304401715300637/1-s2.0-S0304401715300637-main.pdf?_tid=c6bab5d6-3be1-11e7-8362-00000aab0f02&acdnat=1495122834_c8859c98a462f31b8fd2b1d64a8f29c3
26. **Ben Said M, Belkahia H, Héni MM, Bouattour A, Ghorbel A, Gharbi M, et al.** Seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in well maintained horses from northern Tunisia. *Trop Biomed* [Internet]. 2014 Sep [cited 2017 May 18];31(3):432–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25382469>
27. **Sharma A, Singla LD, Kaur P, Bal MS.** PCR and ELISA vis-à-vis Microscopy for Detection of Bovine Anaplasmosis: A Study on Associated Risk of an Upcoming Problem in North India. [Internet]. 2015 [cited 2017 May 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355815/pdf/TSWJ2015-352519.pdf>