

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**HEMOPARÁSITO *RANGELIA VITALII* EN CANINOS,
PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO**

“por”

**Mariana MÁRQUEZ CABRERA
Cecilia HERMIDA CABALLERO**


TESIS DE GRADO presentada como uno de los
requisitos para obtener el título de Doctor en
Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Caso clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN


Presidente de mesa:


Dra. Soledad Valledor

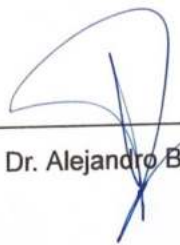
Segundo miembro (tutor):


Dra. Natalie Ruiz

Tercer miembro:


Dra. Alicia De Cuadro


Cuarto miembro (Cotutor):


Dr. Alejandro Benech

Fecha:

16 / 11 / 23

Autores:


Mariana Marquez Cabrera


Cecilia Hermida Caballero

AGRADECIMIENTOS

A este centro de estudios por habernos formado tanto en lo profesional como en lo personal en el transcurso de estos años.

A nuestra Tutora, la Dra. Natalie Ruiz, por orientarnos y asesorarnos en todo momento durante la realización de este trabajo, y a nuestro co-tutor, el Dr. Alejandro Benech por su tiempo, dedicación y apoyo para llevarlo a cabo.

Al personal de Biblioteca, por su colaboración en la búsqueda de información, y su buena disposición para dilucidar interrogantes.

A nuestra familia, quienes nos impulsaron a comenzar la carrera que siempre nos apasionó, y nos apoyaron durante todo el trayecto.

A nuestros amigos, por siempre estar presentes y colaborar de un modo u otro durante el trayecto de la carrera.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	6
RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11
2.1. Historia.....	11
2.2. Agente etiológico - <i>Rangelia vitalii</i>	11
2.3. Epidemiología.....	12
2.3.1. Ciclo Biológico.....	12
2.3.2. Hospedador definitivo - vector.....	13
2.3.3. Hospedadores intermediarios.....	14
2.3.4. Ambiente.....	15
2.4. Patogenia.....	16
2.4.1. Transmisión.....	16
2.4.2. Invasión y multiplicación.....	16
2.4.3. Daño celular y tisular.....	17
2.4.3.1. Alteración de la hemostasia.....	18
2.4.3.2. Anemia hemolítica extravascular.....	18
2.4.3.3. Estrés oxidativo.....	20
2.4.4. Respuesta inmunitaria.....	20
2.4.5. Progresión.....	21
2.5. Signos clínicos.....	21
2.6. Diagnóstico.....	23
2.6.1. Anamnesis y examen clínico.....	24
2.6.2. Pruebas de laboratorio.....	24
2.6.2.1. Alteraciones hematológicas.....	24
2.6.2.2. Perfil bioquímico.....	25
2.6.2.3. Frotis sanguíneo.....	26
2.6.2.4. Pruebas moleculares: PCR.....	30
2.6.2.5. Hallazgos de necropsia.....	31
2.6.2.6. Hallazgos histopatológicos.....	33
2.6.3. Diagnóstico diferencial.....	35
2.7. Tratamiento.....	36
2.7.1. Tratamiento etiológico.....	36
2.7.1.1. Dipropionato de imidocarb.....	36
2.7.1.2. Aceturato de diminaceno.....	37

2.7.1.3. Doxiciclina.....	37
2.7.2. Tratamiento sintomático.....	38
2.7.3. Tratamiento inmunosupresor.....	38
2.8. Profilaxia.....	39
3. OBJETIVOS.....	40
3.1. Objetivo general.....	40
3.2. Objetivos específicos.....	40
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
4.1. Presentación del caso clínico.....	41
5. RESULTADOS.....	45
6. DISCUSIÓN.....	48
7. CONCLUSIONES.....	53
8. BIBLIOGRAFÍA.....	54

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

	Página
Figura 1. Ciclo biológico de <i>Babesia sensu stricto</i>	13
Figura 2. Macho de <i>Amblyomma aureolatum</i>	14
Figura 3. Hembra de <i>Amblyomma aureolatum</i>	14
Figura 4. <i>Cerdocyon thous</i>	15
Figura 5. Vacuolas parasitóforas intracitoplasmáticas en el endotelio vascular del miocardio.....	17
Figura 6. <i>Rangelia vitalii</i> en el interior de un glóbulo rojo.....	17
Figura 7. Canino con ictericia en mucosa oral.....	22
Figura 8. Canino con palidez de mucosas.....	22
Figura 9. Hemorragia espontánea en el hocico.....	22
Figura 10. Sangrado espontáneo en pabellón auricular.....	22
Figura 11. Sangrado espontáneo interdigital.....	22
Figura 12. Ictericia generalizada.....	23
Figura 13. Hematoquecia.....	23
Figura 14. Petequias en región escapular.....	23
Figura 15. Petequias en mucosa oral.....	23
Figura 16 a) y b). Hemorragia espontánea en pabellón auricular.....	23
Figura 17. Hemorragia espontánea en pabellón auricular.....	23
Figura 18. Hifema en globo ocular.....	23
Figura 19. Hemorragia espontánea en el borde nasal.....	23
Figura 20. Eritrofagocitosis.....	25
Figura 21. Médula ósea con precursores eritroides.	25
Figura 22. Presencia de esferocitos, anisocitosis, policromasia y metarrubricitos.....	25
Figura 23. Merozoítos libres tipo 1 en frotis de sangre de caninos.....	27
Figura 24. Merozoítos tipo 1 y 2 libres en plasma.....	28

Figura 25. Esquema de los merozoítos libres tipo 1	28
Figura 26. Esquema de los merozoítos libres tipo 2	28
Figura 27. Esquema de los merozoítos intraleucocitarios.....	29
Figura 28. Merozoítos intraleucocitarios en neutrófilo (A) y en monocito (B-E)....	29
Figura 29. Merozoítos intraeritrocitarios de <i>R. vitalii</i>	30
Figura 30. Esquema de los merozoitos intraeritrocitarios.....	30
Figura 31. Esplenomegalia masiva y difusa.....	33
Figura 32. Lumen de intestino delgado con grandes cantidades de sangre.....	33
Figura 33. Zoitos intracitoplasmáticos en las células endoteliales de los capilares sanguíneos de los nódulos linfáticos.....	34
Figura 34. Vacuolas parasitoforas en células endoteliales de la médula ósea....	34
Figura 35. Degeneración miofibrilar con picnosis y células mononucleares con presencia de zoitos intraendoteliales en miocardio.....	34
Figura 36. Vacuolas parásitoforas en las células endoteliales del riñón.....	34
Figura 37. Vacuola parasitófora de células endoteliales del intestino.....	35
Figura 38. Vacuolas parasitóforas en ganglios mesentéricos.....	35
Figura 39. Melena.....	43
Figura 40. Sangrados espontáneos por piel sana, en este caso zona axilar.....	43
Figura 41. Sangrado espontáneo en cara externa del pabellón auricular.....	43
Figura 42. Depresión del sensorio.....	43
Figura 43. Sangrado espontáneo alrededor del dedo.....	43
Figura 44. Luna decaída y administración de medicación endovenosa.....	43
Figura 45 y 46. Luna luego del tratamiento y con el alta clínica.....	44
Figura 47. Merozoitos intraleucocitarios de <i>R. vitalii</i>	45
Figura 48. Mapa de Uruguay.....	48
Figura 49. a) RDW normal. b) RDW aumentado.....	50
Figura 50. Anisocitosis y policromasia.....	50

RESUMEN

La rangeliosis es una enfermedad que afecta tanto a caninos domésticos como silvestres, causada por el piroplasma *Rangelia vitalii*, el cual provoca un cuadro caracterizado por anemia hemolítica inmunomediada de tipo extravascular y trombocitopenia severa. Esta enfermedad es transmitida por garrapatas del género *Amblyomma aureolatum*, siendo reportada su presencia en países como Brasil, Paraguay, Argentina y Uruguay, y dentro de este último, se registró en los departamentos de Artigas, Salto y Treinta y Tres. En este trabajo se pretende realizar la descripción de un caso clínico de rangeliosis en Montevideo, Uruguay, en una paciente canino hembra, de raza Dogo Argentino, entera, de 1 año de edad, quien se presentó a consulta en el Hospital de la Facultad de Veterinaria, de la Universidad de la República, debido al sangrado espontáneo en la cara externa del pabellón auricular, decaimiento y abundante sangrado en la etapa de proestro. Al momento del diagnóstico se procedió a extraer una muestra de sangre, con el fin de realizar un hemograma completo, frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos, funcional hepático, así como también medir niveles de urea y creatinina, además de una evaluación serológica para *Leptospira*. En base a la anamnesis, los resultados obtenidos y a la detección de merozoitos intraleucocitarios en el frotis sanguíneo, se llegó a un diagnóstico presuntivo de rangeliosis, y se inició el tratamiento con doxiciclina, dipropionato de imidocarb y corticoides, el cual resultó ser efectivo. Con todo esto en consideración, surgió el interés de dar seguimiento a este caso clínico, con el propósito de crear un recurso de referencia que sea accesible para los profesionales clínicos, en relación a esta enfermedad, la cual es poco tenida en cuenta en la capital de nuestro país, a causa de su baja incidencia.

SUMMARY

Rangeliosis is a disease that affects both domestic and wild canines, caused by the *Rangelia vitalii* piroplasm, which causes a condition characterized by extravascular immune-mediated hemolytic anemia and severe thrombocytopenia. This disease is transmitted by ticks of the genus *Amblyomma aureolatum*, its presence being reported in countries such as Brazil, Paraguay, Argentina and Uruguay, and within the latter, it was recorded in the departments of Artigas, Salto and Treinta y Tres. This work aims to describe a clinical case of rangeliosis in Montevideo, Uruguay, in a female canine patient, of the Dogo Argentino breed, complete, 1 year old, who presented for consultation at the Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine, from the University of the Republic, due to spontaneous bleeding on the external surface of the auricle, decay and abundant bleeding in the proestrus stage. At the time of diagnosis, a blood sample was extracted in order to perform a complete blood count, blood smear, reticulocyte count, liver function, as well as measure urea and creatinine levels, in addition to a serological evaluation for *Leptospira*. Based on the anamnesis, the results obtained and the detection of intraleukocytic merozoites in the blood smear, a presumptive diagnosis of rangeliosis was reached, and treatment with doxycycline, imidocarb dipropionate and corticosteroids was initiated, which turned out to be effective. With all this in consideration, the interest arose to follow up on this clinical case, with the purpose of creating a reference resource that is accessible to clinical professionals, in relation to this disease, which is little taken into account in the capital. of our country, due to its low incidence.

1. INTRODUCCIÓN

Los parásitos del orden piroplásmidos causan gran cantidad de enfermedades en humanos, animales salvajes, animales de producción y animales de compañía. Incluye los géneros *Babesia*, *Theileria*, *Cytauxzoon* y *Rangelia*. Estos agentes son hemoparásitos que tienen forma de pera (piriforme) en la etapa de merozoíto intraeritrocitario en el hospedero y por lo tanto son llamados piroplasmas (De Lorenzo, 2021). *Rangelia vitalii* (*R. vitalii*) es un protozooario, del phylum Apicomplexa, clase Aconoidasida, orden Piroplásmida, que causa una enfermedad hemolítica llamada rangeliosis. También conocida como "Peste de sangre", "Nambiuvú" (orejas sangrantes en guaraní) o "Fiebre amarilla de los perros" (Loretti y Barros, 2004; Soares et al., 2011).

Un reciente estudio realizado en la Universidad Federal de Santa María, Brasil, demostró que *R. vitalii* representa una de las principales causas de anemia hemolítica en perros. Sin embargo esta enfermedad fue olvidada largo tiempo por la comunidad académica, no se comenta en libros y se describe en pocos artículos de interés científico (Fighera et al., 2010).

El vector capaz de transmitir *R. vitalii* al canino, y así colaborar en el desarrollo de la enfermedad, es la garrapata *Amblyomma aureolatum*, que se encuentra en zonas rurales y áreas periurbanas de Uruguay, en Paraguay, en el sur y sureste de Brasil y en el norte de Argentina. Por eso es que la enfermedad suele verse en estos países (Soares et al., 2018).

Comúnmente afecta animales jóvenes, que habitan en las áreas mencionadas. Los casos suelen presentarse en las estaciones más calurosas, que coincide con la época en que en el ambiente hay mayor cantidad de garrapatas (Loretti y Barros, 2004; Rivero et al., 2017).

Se puede categorizar de tres formas: aguda o icterica, subaguda o hemorrágica, y crónica. Los caninos que se recuperan, se tornan portadores asintomáticos, condición que se mantiene por varios meses después de la cura de la enfermedad. La presentación depende de la edad y el estado inmunitario del animal (Rivero et al., 2017). Los signos clínicos incluyen anemia, ictericia, fiebre, esplenomegalia, petequias, equimosis, linfadenomegalia generalizada, hemorragia a lo largo del tracto gastrointestinal, sangrado persistente de las puntas de los pabellones auriculares, superficies externas del oído, nariz y cavidad oral (Rivero et al., 2017; Fredo, 2016).

Su diagnóstico se realiza por medio de la historia clínica, de la epidemiología, los signos clínicos, la realización de un frotis de sangre periférica, de los hallazgos patológicos y de la identificación molecular del agente (PCR). La respuesta farmacológica favorable a los tratamientos con Aceturato Diaminoaceno, Imidocarbo y Doxiciclina también son orientativos al diagnóstico (Rivero et al., 2017).

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Historia

Un artículo publicado en 1908 por Antonio Carini sobre enfermedades infecciosas y parasitarias en animales domésticos, diagnosticadas en Brasil, es la primera referencia de rangeliosis canina en la literatura. En él describe que “nambiuvú” o rangeliosis es similar a la “ictericia maligna” de los perros (babesiosis canina) (Franca, Da Silva, Loretti, Mazzanti y Lopes, 2014).

En 1910, Bruno Rangel Pestana publicó un artículo de investigación sobre “nambiuvú” y afirmó que esta enfermedad posiblemente sea causada por un piroplasma no descrito anteriormente, al que denominó *Piroplasma vitalii*, en honor al científico brasileño Vital Brasil (Pestana, 1910).

Cuatro años después hubo una nueva publicación sobre la enfermedad proponiendo que el piroplasma que causa la enfermedad sea llamado *Rangelia vitalii*, este nombre es un homenaje a Vital Brasil y su descubridor Bruno Rangel Pestana (Carini y Maciel, 1914).

2.2. Agente etiológico - *Rangelia vitalii*

La Rangeliosis es producida por un hemoparásito denominado *Rangelia vitalii* (Soares et al., 2011). Los hemoparásitos son agentes infecciosos transmitidos por vectores hematófagos que requieren de la presencia, de al menos una de sus formas evolutivas, en el sistema circulatorio o el tejido sanguíneo (Ruiz, 2019).

Rangelia vitalii (*R. vitalii*) es un parásito protozoario al que taxonómicamente lo podemos clasificar en el phylum Apicomplexa, clase Aconoidasida, orden Piroplasmida y familia Babesiidae (Barbosa, 2020; Franca et al., 2014).

Es considerado del phylum Apicomplexa porque realizan reproducción sexual y asexual, tienen un complejo apical y no tienen organelos locomotores. Es de clase Aconoidasida porque presentan un complejo apical sin conoides en estadios móviles asexuales (Schnittger et al., 2022). Pertenece al orden piroplasmida porque hace alusión al aspecto piriforme (forma de pera) de los merozoítos intraeritrocitarios, pero pueden también tener forma redondeada, forma de bastón o ameboides porque depende de la etapa en la que estén. Presentan un ciclo indirecto o heteroxeno, cuyo hospedador definitivo es una garrapata con capacidad vectorial, y su hospedador intermediario es un vertebrado. No forman ooquistes y no tiene fases en el medio ambiente (Barbosa, 2020; Eiras, Vezzani, Vazquez y Moré, 2023; Schnittger et al., 2022).

Dentro de la Familia Babesidae, la etapa de merogonia se da en los eritrocitos de los hospedadores intermediarios vertebrados, con excepción del género *Rangelia* que, además de los eritrocitos, también infecta leucocitos y células del endotelio vascular (Barbosa, 2020; Eiras et al., 2023; Schnittger et al., 2022).

En un estudio de genética molecular en el que se compara *Babesia vogeli* y *Babesia gibsoni* con *Rangelia*, teniendo en cuenta la secuencia génica de un fragmento de

ARNr 18S y la proteína de choque térmico 70 (hsp70), utilizando el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se concluye que *R. vitalii* es una especie válida para piroplasma. Aunque morfológicamente es similar a la especie de *Babesia vogeli* cuando se encuentra en los glóbulos rojos, la especie de *R. vitalii* es genéticamente distinta de las principales babesias que infectan a los perros (Fredo, 2016; Soares et al., 2011). Además debido a algunas peculiaridades de su ciclo de vida y los distintos signos clínicos observados después de la infección por *R. vitalii*, se propuso que el parásito perteneciera a un género separado, dando el nombre genérico de *Rangelia* (Schnittger et al., 2022).

2.3. Epidemiología

2.3.1. Ciclo Biológico

Dentro del phylum Apicomplexa los protozoarios son capaces de realizar reproducción asexuada y sexuada. La reproducción asexuada puede ser por esquizogonia, que es una fisión múltiple que da lugar a múltiples merozoítos, o también por merogonia, donde se produce una fisión binaria que generará dos merozoítos. En la reproducción sexuada se produce gametogonia, donde se forma el cigoto y el ooquiste. Luego se vuelve a repetir otro tipo de reproducción asexuada denominada esporogonia, que consiste en la maduración de este ooquiste, generando varios esporozoítos (Eiras et al., 2023).

El ciclo de los piroplasmas de la familia Babesiidae es heteroxeno, donde los hospedadores intermediarios son vertebrados (en los cuales se producen las fases de esquizogonia y/o merogonia) y los hospedadores definitivos son garrapatas (donde se dan las fases de gametogonia y esporogonia). Dentro de la familia Babesiidae, además de contar con transmisión transestadial, los géneros *Babesia* y *Rangelia* se caracterizan por tener transmisión transovárica, con excepción de *Babesia microti*, entre otros (Schnittger et al., 2022).

Las garrapatas que se alimentan de sangre infectada de un hospedador intermediario, captan parásitos intraeritrocitarios (merozoítos). Al ingerirlos van hacia su intestino, donde se diferencian en gametos denominados cuerpos radiales, que se asocian en parejas y se fusionan para formar cigotos (gametogonia). El cigoto se alarga, adquiere movimiento y se transforma en ooquineto, el cual en el epitelio intestinal producirá por fisión múltiple (esporogonia) muchos esporoquinetos que irán a varios tejidos de la garrapata, como ovarios y glándulas salivales. En las glándulas salivales los esporoquinetos se transforman a esporoblastos, que producen esporozoítos infecciosos cuando la garrapata se alimenta del hospedador intermediario (Chauvin, Moreau, Bonnet, Plantard, Malandrin, 2009; Eiras et al., 2023).

En el canino, la garrapata infectada ingiere sangre y libera la forma infectante del protozoario (esporozoítos) en la sangre junto con la saliva de la garrapata. En el caso de *Babesia* sp, los esporozoítos transmitidos por garrapatas invaden directamente los eritrocitos y experimentan una propagación intraeritrocitaria asexual como merozoítos (Figura 1) (Schnittger et al., 2022). En cambio *R. vitalii* tiene una

etapa preeritrocitaria, en el citoplasma de las células endoteliales y leucocitos, y otra etapa en las células sanguíneas (eritrocitos). Cuando la forma infectante (esporozoíto) ingresa al canino, no va sólo al eritrocito, sino que también infecta a las células endoteliales de los capilares sanguíneos de diferentes órganos, produciendo una vacuola parasitófora intracitoplasmática que alojará muchos zoitos (Christensen y Schnittger, 2018; Copat, 2019). Se sugiere que las vacuolas parasitóforas que albergan un gran número de parásitos en la replicación se rompen (Braga, 1935), liberando gran cantidad de zoitos en el torrente sanguíneo, hasta que inicia una nueva multiplicación en otra célula (Loretti y Barros, 2004).

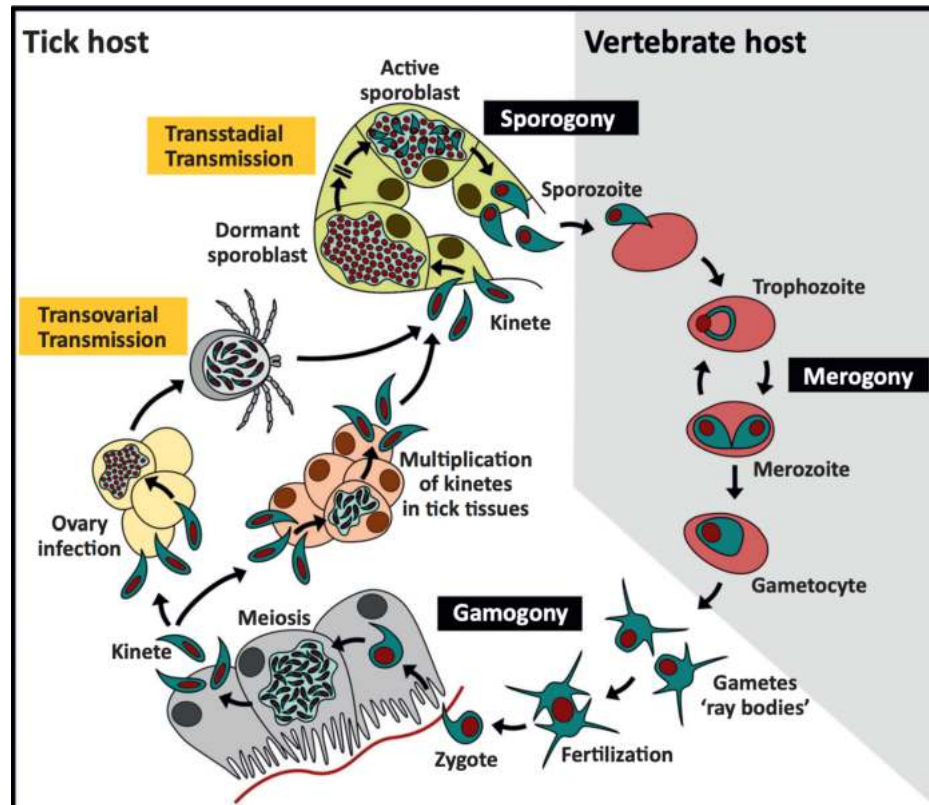


Figura 1. Ciclo biológico de *Babesia sensu stricto* (Jalovecka et al., 2019).

Si bien no existe conocimiento profundo del ciclo de vida de este organismo, existe la hipótesis de que, a diferencia de *Babesia*, *R. vitalii* tiene una fase preeritrocitaria, donde realiza la esquizogonia (otro tipo de reproducción asexual) que se da en las células endoteliales de los capilares sanguíneos de múltiples tejidos y en los leucocitos, y una fase eritrocitaria donde se da la merogonia donde se producen los merozoitos por bipartición (Barbosa, 2020; Schnittger et al., 2022; Soares, 2014).

2.3.2. Hospedador definitivo - vector

Hasta hace poco se creía que la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) estaba implicada en la transmisión de la enfermedad, porque se había encontrado parasitando animales con rangelirosis (Soares, 2014). Sin embargo Soares et al. (2018), realizaron un estudio para evaluar la competencia vectorial entre seis especies diferentes de garrapatas, incluida la garrapata *Rhipicephalus*

sanguineus, pero solo *Amblyomma aureolatum* (Figura 2 y 3), pudo adquirir y perpetuar *R. vitalii* por pasajes transestadiales y transováricos.

Se ha encontrado *Amblyomma aureolatum* (*A. aureolatum*) en Brasil, Paraguay, Argentina y Uruguay, donde se han registrado casos de rangeliosis. También en otros países de América del Sur como Surinam y la Guayana Francesa, donde aún no se ha diagnosticado infección por *R. vitalii* (Franca et al., 2014; Soares et al., 2011).

A. aureolatum es una de las especies de garrapatas más comunes en perros domésticos en Uruguay (Soares et al., 2015). Ha sido reportada en los departamentos de: Artigas, Rocha, Tacuarembó, Colonia, Maldonado, Salto y Río Negro (Martins et al., 2014; Venzal et al., 2003).

Las larvas y ninfas suelen verse en aves, algunos carnívoros y pequeños mamíferos, y las formas adultas en grandes y medianos mamíferos como por ejemplo: bovinos, caninos domésticos y también felinos. En el caso del zorro cangrejero se observan tanto las formas adultas como las ninfas (Nava, Venzal, González, Martins, Guglielmone, 2017).

En la transmisión transestadial las larvas o ninfas adquieren el parásito por la ingesta de sangre, que durante los episodios de muda de garrapatas pasa a la siguiente etapa de ninfa o garrapata adulta. Además, este parásito tiene la capacidad de invadir los ovarios y los huevos de las garrapatas (transmisión transovárica) y genera perpetuación del parásito en la siguiente generación de garrapatas (Schnittger et al., 2022).



Figura 2. Macho de *Amblyomma aureolatum* (Soares y Giroto, 2015).



Figura 3. Hembra de *Amblyomma aureolatum* (Franca, 2014).

2.3.3. Hospedadores intermediarios

Se considera que *R. vitalii* tiene como hospedadores naturales a los zorros, porque ha sido encontrada en diferentes especies en Brasil (Fredo et al., 2015; Soares et al., 2014) y además en zorros cangrejeros (*Cerdocyon thous*) (Figura 4) y zorro de las pampas (*Lycalopex gymnocercus*) en Uruguay (De Lorenzo, 2021). Incluso en algunos *Cerdocyon thous* (*C. thous*) de Brasil se han reportado casos clínicos de rangeliosis (Soares et al., 2014; Souza et al., 2019).

En un estudio por PCR en *Lycalopex gymnocercus* (*L. gymnocercus*) y *C. thous* lesionados, y también otros que murieron atropellados por automóviles en carreteras de Brasil, se encontró que portaban el hemoparásito. Sin embargo ninguno de estos zorros tenía signos clínicos o anomalías de laboratorio consistentes con rangeliosis caninas, y no se encontraron piroplasmas mediante frotis de sangre. A su vez, *C. thous* es el hospedador salvaje más común de *A. aureolatum* (Soares et al., 2014).

Se cree que *R. vitalii* permanece en las zonas rurales a través de la participación de su ciclo de vida en animales salvajes como el zorro de las pampas y el zorro cangrejero (Loretti y Barros, 2005). Se ha descrito que en alguno de estos animales se puede observar el desarrollo de la enfermedad (Copat, 2019).

El perro doméstico participa como un hospedador accidental del hemoparásito, afectando más que nada a los perros jóvenes con mucha más frecuencia que a los perros adultos (De Lorenzo, 2021; Loretti y Barros, 2005; Rivero et al., 2017), sin predisposición de sexo y raza (Figuera et al., 2010). Se debe resaltar que la enfermedad se ha observado en perros de caza debido a su acceso a áreas afectadas por la garrapata *Amblyomma Aureolatum* (Rivero et al., 2017).



Figura 4. *Cerdocyon thous*. Disponible en: <https://shorturl.at/cmtO6>.

2.3.4. Ambiente

Hasta la fecha, la rangeliosis canina se ha informado sólo en América del Sur, por lo tanto, es probable que sea nativo de este continente. Se ha detectado en perros domésticos, en Brasil, Paraguay, Argentina y en Uruguay, sitios dentro del área de distribución de *A. aureolatum*. Puede ser que *R. vitalii* exista en otros países sudamericanos pero no haya sido reportada por haber sido mal diagnosticada como sucedió durante varias décadas en las regiones mencionadas (Franca et al., 2014; Soares et al., 2011).

Suele darse en zonas rurales, suburbanas, bosques nativos y regiones montañosas porque las garrapatas que transmiten este patógeno están presentes en estos tipos de entornos. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia durante las estaciones más calurosas del año; el número de garrapatas en el ambiente aumenta durante este período debido a las mayores temperaturas. Por lo tanto se observa un gran número de casos clínicos de rangeliosis entre los meses de noviembre y marzo (Copat, 2019; Loretti y Barros, 2005).

La presencia de *R. vitalii* en Uruguay anteriormente se reportaba sólo en el norte, en el departamento de Artigas, donde el agente fue tentativamente identificado por examen de frotis de sangre de un perro de caza que presentó signos clínicos compatibles con enfermedades caninas transmitidas por vectores (Sarasúa y Donati, 1976). Hasta 2015 no se volvió a diagnosticar el hemoparásito en Uruguay hasta que se realizó un estudio, en un canino de Salto y otro de Treinta y Tres. Ambos infectados por *R. vitalii*, probado por PCR, o sea que no solo está al norte del país. Aunque ambas localidades están dentro de la distribución de *A. aureolatum*, los hallazgos indican que *R. vitalii* podría estar potencialmente presente en muchas otras partes de Uruguay, donde *A. aureolatum* se sabe que está establecido (De Lorenzo, 2021; Rivero et al., 2017; Soares et al., 2015).

2.4. Patogenia

El conocimiento sobre la patogenia de rangeliosis ha tenido grandes avances aunque aún no se comprende por completo, y los datos se basan sobre todo en infecciones experimentales (Loretti y Barros, 2005).

La enfermedad puede manifestarse en tres formas clínicas: aguda o icterica, subaguda o hemorrágica y crónica o benigna. Muchas veces, las formas de presentación de la enfermedad pueden superponerse (Carini y Maciel, 1914; Loretti y Barros, 2004). La forma aguda o icterica manifiesta signos clínicos de apatía, anorexia, fiebre, debilidad y palidez de mucosas que se transforma rápidamente en ictericia, en este caso, la muerte se produce entre tres y cinco días. La forma subaguda tiene signos similares, asociados con hemorragias por boca, nariz y piel. En la forma crónica, el animal sólo presenta picos febriles (Figuera et al., 2010).

2.4.1. Transmisión

Como ya fue descrito en la sección (2.3.1), la garrapata *A. aureolatum* transmite el esporozoito, hacia el torrente sanguíneo del hospedador intermediario (HI) (Loretti y Barros, 2004).

2.4.2. Invasión y multiplicación

Una vez que ingresa el esporozoito al HI, se producirá la esquizogonia y merogonia, en los eritrocitos (Figura 6), los leucocitos y en las células endoteliales de los capilares sanguíneos (Eiras, 2018). Se formarán zoitos dentro de vacuolas parasitóforas en el citoplasma de las células endoteliales de los capilares sanguíneos de varios órganos, tales como: ganglios linfáticos, bazo, médula ósea, corazón (Figura 5) y amígdalas (Figuera et al., 2010; Loretti et al., 2003; Spagnol et

al., 2003). A su vez, también puede estar libre en la circulación sanguínea (Loretti y Barros, 2005). Se sugiere que las vacuolas parasitóforas, que albergan una gran cantidad de parásitos replicantes, se rompen liberando los protozoos al torrente sanguíneo, los cuales permanecen libres en la sangre circulante hasta que penetran en una célula endotelial intacta de un capilar, iniciando una nueva multiplicación (Braga, 1935; Loretti y Barros, 2004).

Se estima que la parasitemia se genera entre los 9 a 11 días post infección (PI) y luego el número de parásitos circulantes comienza a disminuir (Da Silva et al., 2011). Del día 5 al día 15 post infección, se pueden observar formas parasitarias dentro de los glóbulos rojos y en el endotelio vascular de los capilares sanguíneos (Soares y Giroto, 2015). Entre los días 17 a 21 PI, solo se observan algunos parásitos dentro de los eritrocitos y leucocitos (Da Silva et al., 2011).

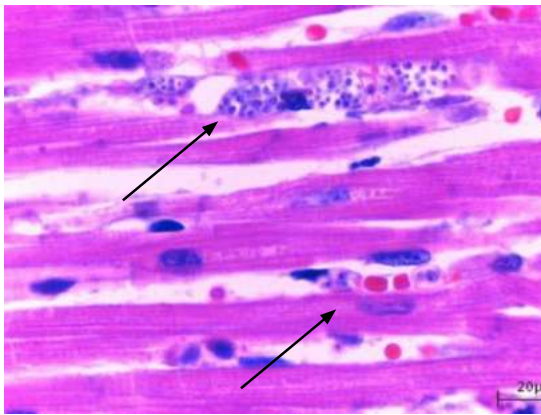


Figura 5. Vacuolas parasitóforas intracitoplasmáticas en el endotelio vascular del miocardio (Soares y Giroto, 2015).

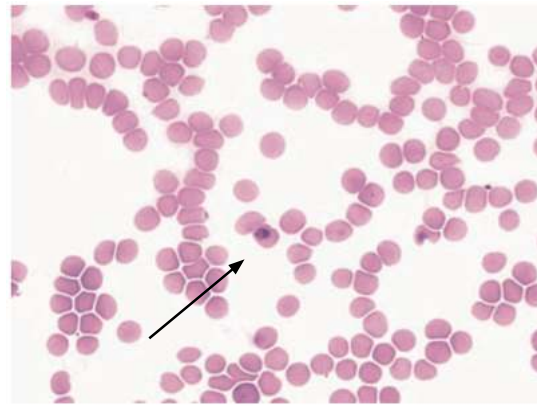


Figura 6. *R. vitalii* en el interior de un glóbulo rojo (Soares y Giroto, 2015).

2.4.3. Daño celular y tisular

Basados en la hipótesis del ciclo biológico, en la fase preeritrocitaria se produce un daño endotelial por la replicación de este protozoario dentro de sus células y también al salir de ellas, se generará una gran reducción plaquetaria y además coagulación intravascular diseminada (CID), y éste será uno de los supuestos mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de hemorragias en esta enfermedad (Loretti y Barros, 2005). Por la lisis de glóbulos rojos debido a los parásitos intracelulares puede ocurrir una anemia hemolítica de origen inmunomediado por la unión de anticuerpos a la membrana celular de los eritrocitos, que muestran antígenos del parásito que conducen a la activación del complemento, con destrucción masiva de eritrocitos y una respuesta inflamatoria sistémica, que puede conducir al síndrome de disfunción multiorgánica, que explican la mayoría de los signos clínicos observados (Paim et al., 2012; Soares, 2014).

A continuación se detallarán aspectos más relevantes en cuanto al daño celular y tisular de la patogenia de rangeliosis.

2.4.3.1. Alteración de la hemostasia

Se cree que la severa disminución plaquetaria (trombocitopenia) ocurre en la fase aguda de la infección, entre los días 10 y 20 PI y que probablemente está relacionada a mecanismos inmunomediados, como anticuerpos que recubren las plaquetas, secuestro esplénico o por el ya mencionado consumo coagulatorio de plaquetas por lesión hemolítica o vascular (Schnittger et al., 2022), lo que conduce a alteraciones en la hemostasia (Figuera, 2007; Soares, 2014). En un estudio llevado a cabo con caninos experimentalmente infectados, se observaron graves trombocitopenias, presencia de macroplaquetas en el frotis de sangre y, en la evaluación de la médula ósea, se encontró aumento de megacariocitos, además de disminución de la agregación plaquetaria. Por lo tanto se descartó el daño de la médula ósea como una de las causas de la trombocitopenia, ya que se ha observado un aumento en el número de megacariocitos (Paim et al., 2012).

En varios estudios se ha relacionado el sistema purinérgico con las coagulopatías. Este sistema consta de enzimas, receptores, nucleótidos y nucleósidos. Los nucleótidos de adenina (ATP, ADP y AMP) y el nucleótido de adenosina tienen un papel en la regulación y modulación de varias funciones celulares, incluida la agregación plaquetaria. El ADP es el principal responsable de la agregación, mientras que la adenosina es un potente inhibidor. Además la hidrólisis de ATP y ADP a AMP y/o adenosina inhibe la agregación plaquetaria. En un estudio experimental se observó que la hidrólisis de ATP, ADP y AMP, y la desaminación de adenosina estaban alteradas en las plaquetas de perros infectados. Durante el período de infección, la disminución de la actividad enzimática puede estar relacionada con la trombocitopenia. Sin embargo, 21 días después de la infección, el aumento de la actividad enzimática puede atribuirse al mecanismo compensatorio. Las alteraciones en las actividades de estas enzimas pueden estar implicadas en la patogenia de la rangeliosis. Probablemente, la infección por *R. vitalii* provoque un aumento de la concentración de adenosina extracelular, que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria, provocando el sangrado observado en perros infectados (Paim et al., 2012).

El sangrado en los oídos, se correlaciona con el consumo intenso de plaquetas, no es patognomónico de la enfermedad ya que otras enfermedades que produzcan una gran trombocitopenia lo pueden generar. Se piensa que está relacionado con picaduras de insectos o lesiones locales debido a que los animales infectados experimentalmente no presentan este signo clínico (Soares, 2014; Soares et al., 2015).

2.4.3.2. Anemia hemolítica extravascular

La anemia hemolítica causada por *R. vitalii* puede ser generada por la producción de factores hemolíticos séricos, el daño oxidativo de los eritrocitos, el aumento de la fagocitosis de glóbulos rojos, la creación de esferocitos y el aumento de la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos (Schnittger et al., 2022).

La anemia hemolítica inmunomediada (AHIM) se caracteriza por una disminución de la vida media de los hematíes causada por la destrucción temprana de los mismos

como consecuencia de la existencia de anticuerpos dirigidos contra elementos antigénicos de la membrana eritrocitaria. La hemólisis puede tener un predominio extravascular (bazo e hígado) o bien intravascular (Jomarrón y Ballester, 2020). Es importante resaltar que la anemia es un síntoma de una enfermedad, en este caso de la propia hemólisis inmunomediada, la cual producirá disminución de los eritrocitos y del hematocrito (Cerón, 2013).

En la hemólisis extravascular los hematíes son recubiertos con anticuerpos y son destruidos progresivamente sobre todo por los macrófagos esplénicos (Jomarrón y Ballester, 2020). La hemólisis extravascular ocurre como resultado de una gran destrucción de glóbulos rojos, lisados en las células fagocíticas del sistema fagocítico mononuclear. La AHIM puede ser primaria o secundaria a neoplasias, exposición a fármacos o incluso infecciones causadas por virus, bacterias, rickettsias y protozoos (Harvey, 2012). Las mismas suelen ser de tipo regenerativo, siempre que haya tiempo suficiente para una respuesta adecuada de la médula ósea. La respuesta de la médula ante la pérdida de sangre se observa a través de los reticulocitos y se necesitan aproximadamente 4 días para que se produzca el pico de estos. Este tiempo es necesario para que se produzca la estimulación de la médula ósea (Harvey, 2012; Paim, 2012).

Hay indicios de que la anemia causada por esta enfermedad, es de tipo inmunomediada, debido a la presencia de esferocitos y eritrofagocitosis (Soares y Giroto, 2015). Además en el perfil hematológico de perros infectados con *R. vitalii*, se observa predominantemente una anemia hemolítica extravascular inmunomediada, la cual promueve la destrucción de glóbulos rojos asociada con la activación del sistema del complemento y la eliminación de eritrocitos opsonizados o alterados antigénicamente por el sistema monocito fagocito (Krauspenhar, Fighera, Graca, 2003; Spagnol et al., 2003).

Se observa anemia durante los picos de parasitemia que ocurren entre los días 9 y 11 post infección, en el día 10 post infección la anemia puede ser normocítica, normocrómica y con ausencia de reticulocitos, esto indica un inicio reciente de hemólisis con tiempo insuficiente para una respuesta adecuada de regeneración de la médula ósea en ese momento (Soares, 2014). Para el día 20 post infección será macrocítica e hipocrómica, lo cual indica la posible respuesta regenerativa de la médula ósea porque así se caracterizan los reticulocitos.

La anemia hemolítica extravascular da como resultado esplenomegalia, que es un hallazgo común en los casos de infección por *R. vitalii* en perros, también podemos encontrar hiperplasia linfoide en múltiples órganos. Además la hemólisis intensa produce hemoglobinemia, hemoglobinuria, bilirrubinemia y bilirrubinuria (Schnittger et al., 2022; Soares, 2014).

Los perros con AHIM pueden desarrollar CID. La activación de la cascada de coagulación que conduce a la acumulación de productos de degradación de fibrina sugiere que la CID puede ser un componente importante de las etapas terminales de la enfermedad. La presencia de microtrombos en la luz de pequeños vasos sanguíneos observados bajo el microscopio óptico es consistente con esta teoría (Schnittger et al., 2022).

2.4.3.3. Estrés oxidativo

En la infección experimental con *R. vitalii* se encontró un aumento en los niveles de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) y la proteína producto de oxidación avanzada (AOPP), además de un aumento en la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT). La producción de estas especies reactivas aumentadas puede dar lugar a la inhibición de la actividad de algunas enzimas sensibles a la acción de estos radicales por poseer un grupo sulfhidrilo, como es el caso de la delta aminolevulinato deshidratasa (δ -ALA-D), conduciendo a la disfunción celular e interfiriendo en varios procesos que ocurren en el cuerpo. El estrés oxidativo puede estar involucrado en la patogenia de la rangelirosis (Franca et al., 2013).

2.4.4. Respuesta inmunitaria

Este protozoo permanece durante varios meses en la sangre circulante de perros tratados o perros que tuvieron recuperación espontánea. Se cree que la estimulación antigénica provocada por *R. vitalii* altera la concentración de citocinas séricas, metabolitos de óxido nítrico, proteínas séricas y estimula la síntesis de proteínas de fase aguda e inmunoglobulinas (Paim et al., 2013).

Se observó un aumento progresivo del interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). El aumento de los niveles séricos de las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) podría asociarse con la aparición de signos clínicos en la fase aguda de la respuesta inflamatoria (anorexia, apatía, pérdida de peso y fiebre) (Franca et al., 2013; Paim et al., 2013). El aumento de citocinas proinflamatorias coincide con la reducción de parásitos en el torrente sanguíneo por lo que pueden estar asociadas a la protección inmunológica del huésped, similar a lo que ocurre en las infecciones por otros hemoparásitos (Paim et al., 2012).

Las enfermedades parasitarias se asocian comúnmente con una producción elevada de óxido nítrico provocada por la producción de citocinas proinflamatorias. El óxido nítrico interviene en la protección del huésped a través de la destrucción directa del parásito o limitando su crecimiento (Paim et al., 2013). Se sugiere que tanto el aumento de citocinas como el óxido nítrico son responsables de reducir y mantener una parasitemia baja en perros infectados con *R. vitalii* (Paim et al., 2012).

En un estudio con perros infectados experimentalmente con *R. vitalii* se observó una disminución de las concentraciones séricas de proteínas totales, albúmina, globulina α -2 y globulina β -2 acompañada de un aumento de globulina α -1 y γ -globulina. Además de un aumento de proteína C reactiva y α -glicoproteína ácida y de inmunoglobulinas como IgG, IgA, IgM e IgE. Concluyeron que la infección por *R. vitalii* provoca alteraciones en el proteinograma y un aumento en los niveles de proteínas de fase aguda e inmunoglobulinas. Probablemente, el aumento de estos parámetros se da para combatir al parásito de forma indirecta (por activación celular) y/o directa (ataque al parásito) (Paim et al., 2013).

2.4.5. Progresión

Los perros que se recuperan de la infección por *R. vitalii* se convierten en portadores asintomáticos del patógeno, condición que persiste durante varios meses después de que se cura la enfermedad, o culmina con la muerte del animal si el paciente no es tratado a tiempo y adecuadamente (Carini y Maciel, 1914; Paim et al., 2013). Braga en (1935), describió el caso de un perro clínicamente recuperado que seguía siendo portador del patógeno y que al ser llevado a una región no afectada, infectó las garrapatas de esa zona, creando un nuevo foco.

Desde hace mucho tiempo se cree que existe inmunidad adquirida frente al hemoparásito, porque los animales afectados que se recuperan de la enfermedad generan resistencia frente a una nueva infección, se cree que si estos animales son re infectados desarrollarán la forma benigna de la enfermedad (Carini, 1948; Loretti y Barros, 2004).

En el estudio realizado por Rivero et al. (2017), se observó que enfermaron perros de raza Griffon Fauve de Bretagne frente a animales cruce o de otras razas nacidos en la zona afectada, se cree que esto está relacionado a una inmunidad adquirida por parte de estos últimos, infectados en forma natural. Es posible que los cachorros nacidos de estos perros infectados anteriormente desarrollen cierto grado de resistencia a *R. vitalii*.

2.5. Signos clínicos

En un estudio realizado por Da Silva et al. (2011), los perros infectados experimentalmente, mostraron como primer signo clínico un aumento de la temperatura corporal después de los 5 días post infección (PI). Durante el pico de parasitemia (del día 9 al 11), los animales mostraron hipertermia, que consecuentemente se manifestaba clínicamente como apatía y disminución del apetito. Después de 10 días PI, se observaron mucosas pálidas y petequias en todos los perros (Figura 8 y 14, 15), con disminución considerable del hematocrito. La anorexia, pérdida de peso y diarrea se detectaron después de los días 15 a 17, cuando el parásito fue encontrado dentro de los leucocitos (Da Silva et al., 2011; França et al., 2010). Los signos clínicos más severos aparecieron entre los días 20 y 28 PI, cuando se detectó letargo, deshidratación, anemia e ictericia, que en algunos casos fue generalizada (Figura 7 y 12) (Da Silva et al., 2011; Paim., 2012). Se estima que la muerte de los animales se genera luego de los 7 días en que se notan los primeros signos clínicos, si no se tratan adecuadamente (Franca et al., 2014). A diferencia de la infección experimental, se cree que el curso clínico de la enfermedad natural varía desde unos pocos días hasta 3 meses (Franca et al., 2014).

Otro de los primeros signos clínicos observados es la linfadenopatía generalizada (Loretti y Barros, 2004). La presencia de anemia, ictericia y esplenomegalia es muy frecuente, por esto la sospecha clínica debe recaer sobre este protozoo cada vez que un perro presente una asociación de estos (Schnittger et al., 2022).

Los signos clínicos que suelen estar relacionados con la anemia y la trombocitopenia incluyen: membranas mucosas pálidas e ictericas, fiebre intermitente, apatía, falta de

apetito, deshidratación, debilidad, pérdida crónica de peso, hepatomegalia, esplenomegalia, edema de las extremidades, petequias en las membranas mucosas, hematemesis, hematoquecia (Figura 13), sangrado espontáneo y persistente de las fosas nasales, cavidad oral, ojos (Figura 9, 11, 18 y 19), sitios de venopunción y superficie marginal y lateral de las orejas (Figura 10, 16 y 17) (Da Silva et al., 2011; Figuera et al., 2010; Loretti y Barros, 2005).

El sangrado espontáneo se correlaciona con el consumo intenso de plaquetas, que puede ocurrir en los oídos y en la piel, lo que ha llevado a la denominación popular de la enfermedad como “Nambiuví”. Las lesiones en el endotelio vascular de los vasos que irrigan el aparato digestivo pueden dar lugar a cambios intestinales, así como a la pérdida de sangre hacia la luz intestinal, provocando una diarrea sanguinolenta que inicialmente es de color naranja, que luego se oscurece, muchas veces con la presencia de estrías de sangre, por lo que la enfermedad también se conoce como “Nambiuví de los intestinos” (Soares et al., 2018)

Además, la orina de los perros infectados puede ser visiblemente oscura, debido a la gran cantidad de urobilinógeno y bilirrubina excretada, por el aumento de bilirrubina sérica provocada por la propia hemólisis extravascular (Fighera, 2007).



Figura 7. Ictericia en mucosa oral (De Lorenzo, 2021).



Figura 8. Palidez de mucosa oral (Soares, 2014).



Figura 9. Hemorragia espontánea en el hocico (Lemos et al., 2017).



Figura 10. Sangrado espontáneo en pabellón auricular (Lemos et al., 2017).



Figura 11. Sangrado espontáneo interdigital (Lemos et al., 2017).



Figura 12. Ictericia generalizada (Fredo, 2016).



Figura 13. Hematoquecia (Franca, 2015).



Figura 14. Petequias en región escapular (Soares, 2014).



Figura 15. Petequias en mucosa oral (Franca et al., 2014).



Figura 16 a) y b). Hemorragia espontánea en pabellón auricular (Soares et al., 2011).



Figura 17. Hemorragia espontánea en pabellón auricular (Franca et al., 2013).



Figura 18. Hifema en globo ocular (Franca et al., 2014).



Figura 19. Hemorragia espontánea en borde nasal (Franca et al., 2014).

2.6. Diagnóstico

El diagnóstico de la rangeliosis generalmente es presuntivo y se basa en la anamnesis del paciente, el cuadro clínico, el hemograma y la respuesta favorable al tratamiento. No obstante, para un diagnóstico definitivo de la enfermedad es esencial la realización de otras pruebas de laboratorio, dado a que la rangeliosis

comparte varias manifestaciones clínicas con otras enfermedades que presentan un cuadro clínico similar (Fredo, 2016; Loretti y Barros, 2004).

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante la visualización del agente en frotis de sangre periférica (Franca et al., 2010), la aspiración con aguja fina (PAAF) de los ganglios linfáticos y médula ósea, los hallazgos macroscópicos e histopatológicos de muestras recogidas durante la necropsia (Figuera et al., 2010; Loretti y Barros, 2005) y a través de detección molecular y la identificación del agente (Soares et al., 2011).

2.6.1. Anamnesis y examen clínico

Los casos de rangeliosis suelen aparecer en estaciones calurosas, en animales que provienen de áreas con características favorables al desarrollo del vector, generalmente caninos cazadores que concurren a estas zonas (Soares, 2014; Soares y Giroto, 2015).

Los signos clínicos manifestados no son patognomónicos, lo que dificulta esta forma de diagnóstico, y suelen notarse aproximadamente a los 10 días PI (Soares y Giroto, 2015). Los perros afectados por la enfermedad presentan diversos signos clínicos mencionados en la sección 2.5.

2.6.2. Pruebas de laboratorio

2.6.2.1. Alteraciones hematológicas

Entre las alteraciones hematológicas más evidentes se encuentran la reducción del hematocrito, del recuento de eritrocitos, de plaquetas y de la hemoglobina. Son hallazgos similares a los que se encuentran en los casos de babesiosis, pero las anemias tienden a ser más severas, al igual que la trombocitopenia (Soares y Giroto, 2015). El principal hallazgo hematológico que debe llamar la atención de los médicos es la anemia con signos de regeneración intensa (Figuera et al., 2010).

Como se detalló previamente, las alteraciones hematológicas observadas con mayor frecuencia, son características de una anemia hemolítica extravascular, que es regenerativa (Paim et al., 2012). La regeneración se denota por la presencia de policromasia, reticulocitosis (aumento del número de reticulocitos) (Figura 21), macrocitosis e hipocromía. La regeneración sugiere una causa extramedular de anemia, bien sea por pérdida de sangre (hemorragia) o bien destrucción de eritrocitos (hemólisis) (Scodellaro, Pintos, Stornelli y Arauz, 2016).

Existen indicios de que la anemia es secundaria a una hemólisis extravascular inmunomediada debido a la presencia de esferocitos y eritrofagocitosis (Figuera et al., 2010; Krauspenhar et al., 2003; Loretti y Barros, 2005). La eritrofagocitosis (Figura 20) se supone por el aumento de la bilirrubina plasmática, acompañado de una disminución del hematocrito (Harvey, 2012). Se puede observar una autoaglutinación en el extremo del tubo EDTA que también es sugestiva de AHIM (Figuera et al., 2010).

Uno de los principales hallazgos es la trombocitopenia, severa en la gran mayoría de los casos, la cual está probablemente relacionada al secuestro esplénico y/o trombocitopenia inmunomediada (trastorno frecuente en infecciones por hemoparásitos) (Figuera et al., 2010; Paim et al., 2012).

Varios investigadores han reportado otras anomalías que incluyen anisocitosis, presencia de cuerpos de Howell-Jolly en glóbulos rojos circulantes, metarrubricitemia, esferocitos (Figura 22) de intensidad variable y, en ocasiones, eritrofagocitosis (Figuera, 2007; Figuera et al., 2010; Loretti y Barros, 2004; Loretti y Barros, 2005). También puede encontrarse agregación plaquetaria disminuida (Loretti y Barros, 2005).

En el leucograma, es común encontrar leucocitosis con desviación a la izquierda, debido a una estimulación prolongada, acentuada e inespecífica de la médula ósea (Figuera, 2007). Sin embargo, se ha observado disminución de los glóbulos blancos, asociada a neutropenia y eosinopenia, así como también linfocitosis y monocitosis, en perros inoculados experimentalmente (Franca et al., 2013). En el estudio realizado por Franca et al. (2010), se llega a la conclusión que leucograma en la rangelirosis es variable y no muestra consistencia, pudiendo oscilar entre leucopenia y leucocitosis, o incluso mantenerse sin alteraciones leucocitarias, como se observa en la mayoría de los casos reportados en dicho estudio.

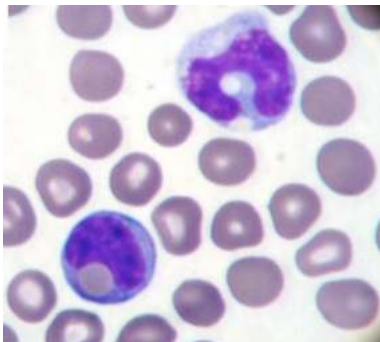


Figura 20. Eritrofagocitosis (Franca et al., 2013).

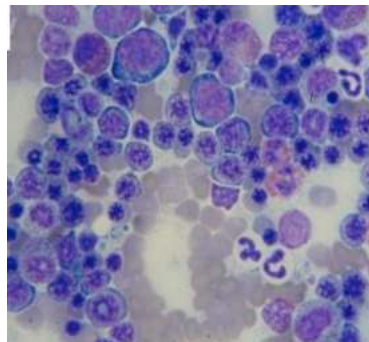


Figura 21. Médula ósea con una gran cantidad de precursores eritroides (Franca et al., 2013).

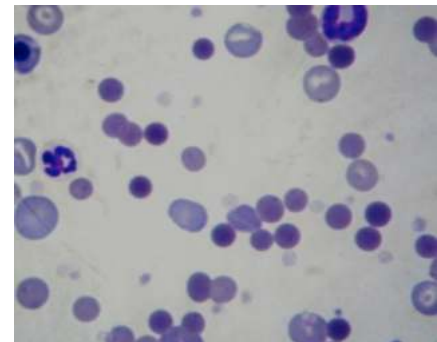


Figura 22. Presencia de esferocitos, anisocitosis, policromasia y metarrubricitos (Franca et al., 2013).

2.6.2.2. Perfil bioquímico

Los estudios que examinan los cambios bioquímicos son altamente relevantes, ya que contribuyen al diagnóstico diferencial de la rangelirosis, en relación con otras enfermedades que presentan síntomas similares, como la babesiosis, la ehrlichiosis, la leishmaniasis y la leptospirosis (Loretti y Barros, 2004).

Costa et al. (2012), en su investigación sobre las alteraciones bioquímicas en perros infectados con *R. vitalii*, observaron un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en el día 20 PI, provocado por un proceso inflamatorio tóxico o infeccioso, este aumento está asociado a una posible lesión hepatocelular, acompañada de hallazgos como hepatomegalia e ictericia moderada que presentan

estos animales. La anemia también puede ser la causa del aumento de la actividad de esta enzima por el daño hepático causado por la hipoxia, tal como fue reportado por Da Silva et al. (2011).

A su vez, también se observaron incrementos en las concentraciones de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y la creatina quinasa (CK) en los días 10, 20 y 30 PI, que sugieren una lesión muscular, en el caso de la AST, su aumento también puede deberse a una lesión de los hepatocitos (Costa et al., 2012). Otra teoría sobre el incremento en los niveles de estas enzimas está vinculada a lesiones cardíacas, tal como lo detalla Figuera et al. (2010).

Otro hallazgo importante en la bioquímica sérica en perros con rangeliosis es el aumento de la bilirrubina debido a la hemólisis extravascular, que siempre está (Paim, 2012).

En relación a la Gamma glutamil transferasa (GGT) no se encontró alteración en la actividad de esta enzima, aunque los animales hayan presentado una ictericia moderada. Esta enzima se encuentra principalmente en el epitelio biliar, su aumento puede ocurrir en casos de colestasis o hiperplasia biliar cuando existe ictericia. En ausencia de un aumento en la actividad de esta enzima, la ictericia se atribuye a hemólisis extravascular (Paim, 2012).

A su vez, Costa et al. (2012), no identificaron cambios significativos en las concentraciones de urea ni de creatinina.

2.6.2.3. Frotis sanguíneo

R. vitalii se localiza en la sangre de perros domésticos, donde se la puede observar en el interior de eritrocitos y leucocitos, así como también libre en el plasma. Mientras que en los tejidos este protozoo parasita las células endoteliales de los capilares sanguíneos (Soares et al., 2014).

Este protozoo rara vez se encuentra en frotis de sangre, tanto en casos naturales como en estudios experimentales. Según la literatura, la forma intraeritrocitaria se observa frecuentemente, aunque en cantidades muy reducidas, en frotis de sangre tomados durante episodios febriles en la fase aguda de la enfermedad (Loretti y Barros, 2005).

Algunos estudios retrospectivos han encontrado que se detecta en frotis de sangre en tan solo un 4% de los casos aproximadamente, mientras que otros indican que el parásito puede estar presente en los glóbulos rojos en hasta un 71.4% de los casos (Figuera, 2007; Figuera et al., 2010; França et al., 2010).

Da Silva et al. (2011), observaron a los 5 días PI, en todos los animales infectados experimentalmente, posiblemente merozoitos en los frotis sanguíneos. Entre los días 17 y 21 PI las formas infectantes del protozoo mayoritariamente se encontraron dentro de leucocitos, disminuyendo posteriormente a frotis negativos hacia los 30 días PI.

En el estudio mencionado anteriormente, realizado por Da Silva et al. (2011), se observaron diferentes formas y tamaños del protozoo intra y extracelulares. En un

estudio más reciente Sanchez, Moré y Eiras. (2017), clasificaron a los merozoítos de *R. vitalii* en 4 grupos:

- 1) Merozoitos libres tipo 1: estas formas fueron observadas principalmente en muestras de sangre capilar y se presentan en forma solitaria o en grupos. Poseen generalmente forma piriforme, aunque se observan algunos redondos, ovals e, incluso, irregulares. Presentan citoplasma levemente basófilo, una estructura redonda u ovalada más basófila que el citoplasma de 0,5 a 1 μm de diámetro, generalmente situada en el extremo más delgado y un núcleo redondeado u oval de color magenta o basófilo de 1 a 2 μm de diámetro que abarca, frecuentemente, la mitad o todo el ancho del parásito. Las formas irregulares muchas veces presentan estructuras internas basófilas dobles (Figura 23, 24 y 25).

"Morfológicamente, los merozoitos tipo 1 de *R. vitalii* podrían ser confundidos con amastigotes de *Leishmania* spp., que poseen un tamaño similar con forma oval o redondeada" (Sanchez et al., 2017).

- 2) Merozoitos libres tipo 2: estas estructuras, también extracelulares, presentaron formas globosas, ahusadas o amorfas, con un núcleo redondo u oval de 0,5 a 1 μm de diámetro y citoplasma levemente basófilo. Estas formas miden, en promedio, 4 μm de largo por 2,8 μm de ancho. Se observaron solas o agrupadas e incluso, en ocasiones, rodeadas por una fina membrana formando una vesícula que engloba a varias formas parasitarias (Figura 24 y 26).

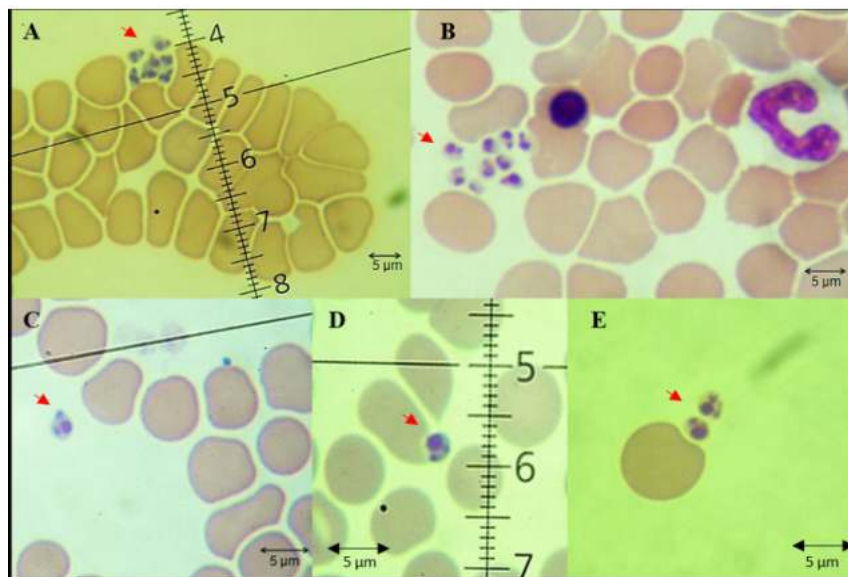


Figura 23. Merozoítos libres tipo 1 de *R. vitalii* (flechas rojas) en frotis de sangre de caninos (Sánchez et al., 2017).

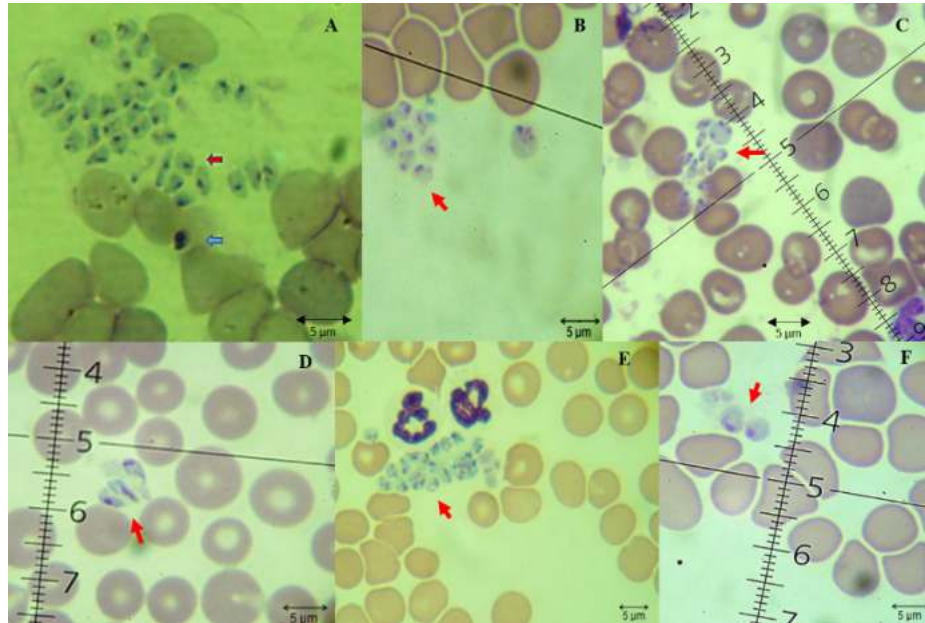


Figura 24. Merozoítos de *R. vitalii* libres en plasma: merozoítos libres tipo 1 (flecha azul) y merozoítos libres tipo 2 (flechas rojas) (Sánchez et al., 2017).

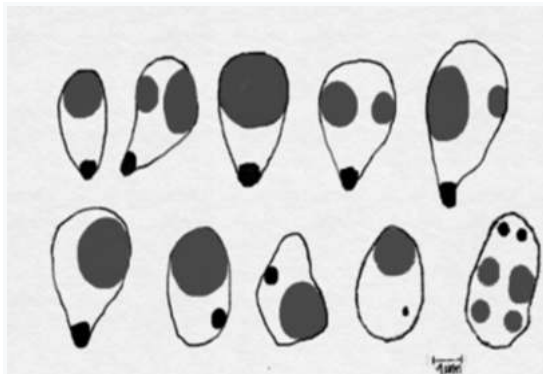


Figura 25. Esquema de los merozoítos libres tipo 1 (Sánchez et al., 2017).

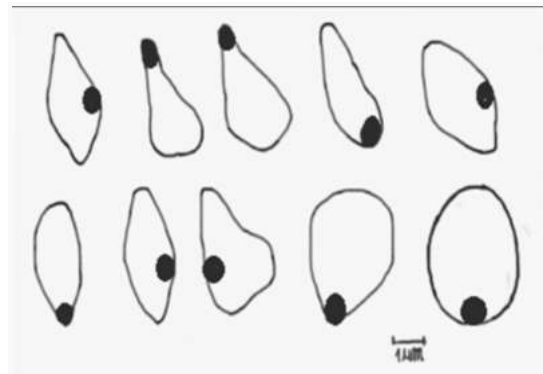


Figura 26. Esquema de los merozoítos libres tipo 2 (Sánchez et al., 2017).

- 3) Merozoítos intraleucocitarios (Figura 27 y 28): se observan dentro de monocitos y neutrófilos, son piriformes a ovalados, de 2,4 µm de largo por 1,8 µm de ancho en promedio, con un núcleo basófilo redondeado de 0,5 a 1 µm, ubicado en el extremo apical, y un citoplasma generalmente acidófilo. Dentro de los monocitos se observaron una o más vacuolas con varios parásitos en su interior, o formas libres en el citosol, mientras que en los neutrófilos solo se observaron formas libres. Dentro de los monocitos también pudieron observarse formas similares a los merozoítos tipo 1.
- 4) Merozoítos intraeritrocitarios (Figura 29 y 30): los merozoítos observados dentro de glóbulos rojos presentan forma piriforme, redondeada, hasta amorfa. Presentaron citoplasma levemente basófilo, con un promedio de 3,6

μm de largo por $2,3 \mu\text{m}$ de ancho y un pequeño núcleo basófilo de $0,5$ a $1 \mu\text{m}$ de diámetro. No se observaron más de 2 merozoítos por eritrocito.

Las formas intraeritrocitarias tienen una morfología muy similar a las del piroplasma *Babesia vogeli*, pero a nivel genético son distintas según los análisis de filogenia molecular (Lemos et al., 2012; Lemos et al., 2017).



Figura 27. Esquema de los merozoítos intraleucocitarios (Sánchez et al., 2017).

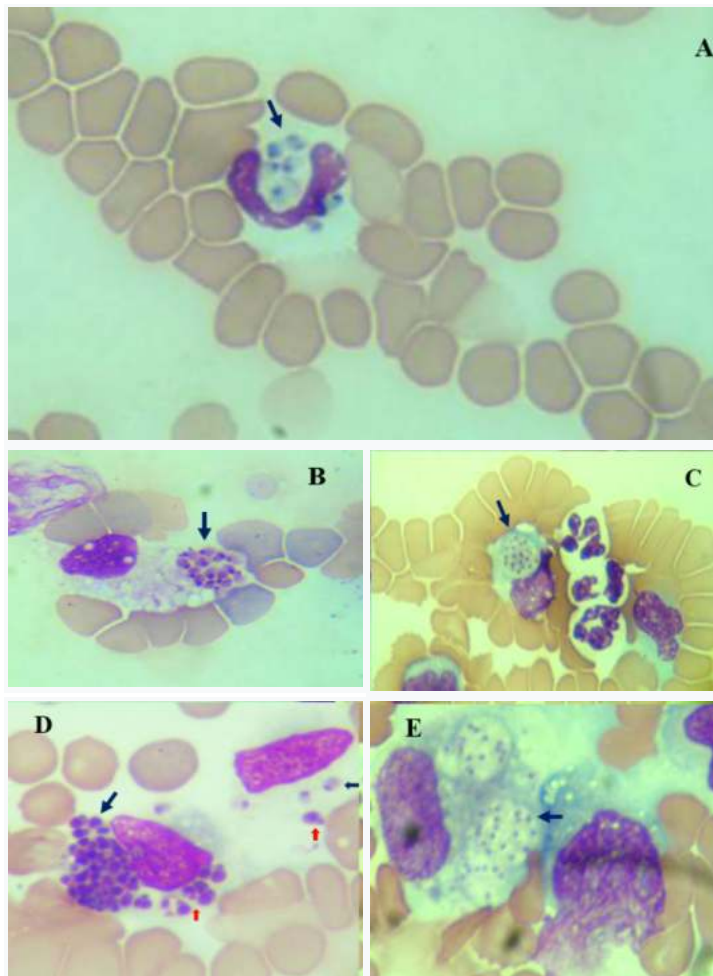


Figura 28 A-E. Merozoítos intraleucocitarios en neutrófilo (A) y en monocito (B-E) indicados con flechas azules. También se observan merozoítos libres tipo 1 (flechas rojas) (D) (Sánchez et al., 2017).

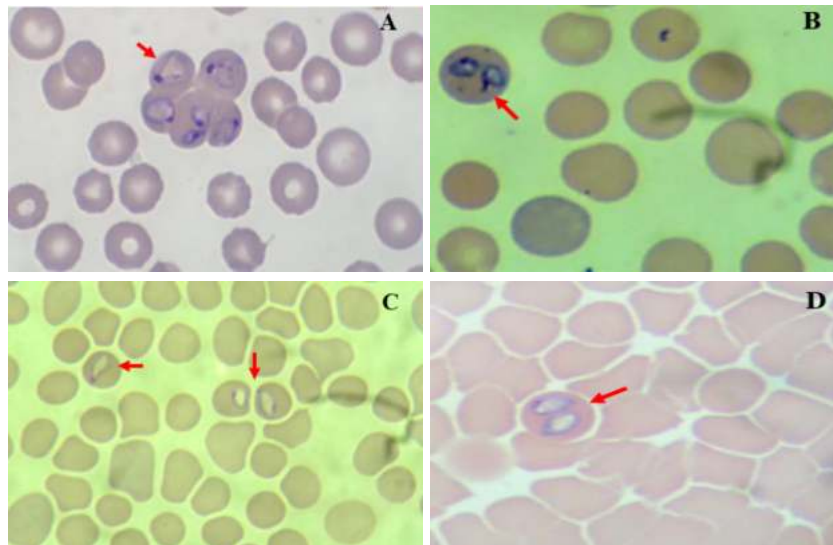


Figura 29 A-D Merozoítos intraeritrocitarios de *R. vitalii* (flechas rojas) (Sánchez et al., 2017).

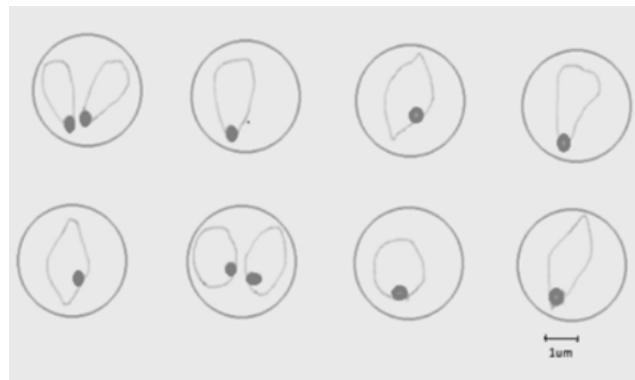


Figura 30. Esquema de los merozoitos intraeritrocitarios (Sánchez et al., 2017).

2.6.2.4. Pruebas moleculares: PCR

Mediante análisis moleculares, se confirmó que *R. vitalii* es una especie válida e independiente (Soares et al., 2011).

Una ventaja del diagnóstico molecular en la rangelirosis es que es posible detectarla en todas las etapas de la enfermedad, incluso en la fase crónica asintomática, donde se ha observado que puede persistir hasta por 228 días (Soares, 2014).

Las formas intracelulares de *R. vitalii* en los glóbulos rojos son morfológicamente idénticas al piroplasma *Babesia canis vogeli*, por lo tanto, no es posible realizar un diagnóstico morfológico, a través de frotis sanguíneos, para diferenciar entre estas especies. La identificación se logra mediante el diagnóstico molecular a través de PCR con sondas específicas o mediante secuenciación. Esta técnica permite determinar tanto el agente causante como las subespecies involucradas. Trabajos recientes se han basado en la amplificación de fragmentos del gen 18S para piroplasmas o de la proteína de choque térmico 70 (hsp70) específica para *R. vitalii* (Lemos et al., 2012; Soares et al., 2011, Soares et al., 2018).

El gen 18S forma parte del núcleo funcional ribosomal y se utiliza ampliamente en estudios filogenéticos, siendo un marcador esencial para la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Meyer et al., 2010). Por otro lado, las proteínas de choque térmico hsp70 son chaperonas moleculares que intervienen en diversos procesos de plegamiento y remodelación de proteínas en las células. Estas proteínas están involucradas en todas las etapas de la vida de las proteínas, desde su síntesis hasta su degradación, desempeñando un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis proteica (Rosenweig et al., 2019).

En la investigación de Soares et al. (2015), realizada en Uruguay, las muestras de ADN de los dos caninos en estudio fueron sometidas a análisis mediante dos protocolos de PCR dirigidos a dos fragmentos del gen 18S rRNA específico para piroplasmas pertenecientes a los géneros *Babesia*, *Theileria* y *Cytauxzoon*. El primer protocolo de PCR utilizó los cebadores BAB33-57 (5'-GCC AGT AGT CAT ATG CTT GTC TTA A-3') y BAB432-409 (5'-TTC CTT AGA TGT GGT AGC CGT TTC-3'), generando una amplificación de un fragmento largo de aproximadamente 370 pares de bases (Spolidorio et al., 2009). El segundo protocolo de PCR empleó los cebadores BAB143-167 (5'-CCG TGC TAA TTG TAG GGCTAA TAC A-3') y BAB694-667 (5'-GCT TGA AAC ACTCTA RTT TTC TCA AAG-3'), logrando amplificar un fragmento de aproximadamente 500 pares de bases de longitud (Soares et al., 2011). Este último también fue utilizado por Rivero et al. (2017), pudiendo amplificar solo una de las muestras, a partir de la cual se generaron 497 pares de bases.

Las secuencias generadas en ambos estudios fueron sometidas a un análisis BLAST, el cual reveló una similitud de entre el 99% y 100% con secuencias correspondientes a *R. vitalii* encontradas en Argentina, Brasil y Uruguay (Rivero et al., 2017; Soares et al., 2015).

Soares en (2014), relata la formulación de un par de cebadores con el propósito de asegurar un diagnóstico preciso para *Rangelia vitalii*: v751-770 (5'-GCG TAT CCC GAA GAT TCA AA-3'); y Rv930-911 (5'-AGT GAA AGC GGT GCA ACA TC-3'). Estos cebadores en conjunto facilitan la amplificación de un fragmento de 179 pb correspondiente al gen hsp70 de *R. vitalii*.

Recientemente, se han elaborado dos métodos de PCR en tiempo real (qPCR): el primero se dirige a un fragmento del gen 18S rRNA y emplea el método Sybr Green (Paim et al., 2016), mientras que el segundo se enfoca en detectar el gen hsp70 del parásito mediante la sonda específica Taqman, lo que mejora la especificidad de la reacción (Soares et al., 2018). La técnica qPCR ha demostrado ser altamente específica y rápida para la detección y cuantificación de *R. vitalii*. Además, esta herramienta puede ser empleada en estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de este parásito en poblaciones caninas (Paim et al., 2016).

2.6.2.5. Hallazgos de necropsia

Durante la necropsia, es posible identificar lesiones características del trastorno hemolítico extravascular (Figuera, 2007; Figuera et al., 2010). Se puede observar palidez a nivel de las mucosas conjuntival, oral y genital, así como también, en el

tejido subcutáneo, serosas y la capa íntima de los grandes vasos. En situaciones más graves, los animales suelen manifestar una pigmentación icterica tanto en las mucosas como en diversos órganos (Da Silva et al., 2011; Fighera, 2007; Fighera et al., 2010; Franca et al., 2014; Loretti y Barros, 2005).

Dentro de los hallazgos más importantes, se destacan la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia en diferentes grados (Figura 31) y linfadenomegalia. Además, se registra una disminución en la viscosidad de la sangre (Soares y Giroto, 2015).

Es frecuente notar, al realizar un corte en el bazo, la presencia de un leve a moderado puntillado de color blanco, indicativo de hiperplasia pulpar blanca (Fighera et al., 2010).

A nivel hepático este se puede encontrar de una tonalidad rojo anaranjada y, en casos más severos, puede presentar una coloración marrón verdosa (Fighera, 2007; Fighera et al., 2010). La vesícula biliar se puede encontrar aumentada de tamaño, con contenido bilioso de consistencia grumosa (Fighera et al., 2010; Loretti y Barros, 2004).

La médula ósea presenta un color rojo intenso y se encuentra ocupando completamente el canal medular del fémur, indicativo de hematopoyesis activa (Fighera, 2007).

En los casos más severos, es posible notar que los riñones adquieren una tonalidad amarilla debido al incremento de bilirrubina circulante, lo que también provoca una orina de color ambarino oscuro (Fighera et al., 2010; Pestana, 1910; Rivero et al., 2017).

Entre los principales hallazgos también se observan hemorragias en mucosas y piel, así como también en órganos internos. Esta alteración es frecuente a nivel intestinal (Figura 32), y también se puede encontrar en pulmones, corazón, estómago, páncreas y vejiga (Fighera et al., 2010; Fredo, 2017). En la mayoría de los casos estudiados por Fighera et al. (2010), el edema de pulmón fue la alteración pulmonar más encontrada y a veces se ve acompañada de enfisema.

A su vez se registraron otros hallazgos menos frecuentes como: contenido gástrico mucosanguinolento, hidropericardio, edema subcutáneo en tren posterior principalmente, leve ascitis, amígdalas aumentadas de tamaño, necrosis de grasa abdominal e intususcepción ileocecal-cólica (Fighera et al., 2010).



Figura 31. Esplenomegalia masiva y difusa (Franca, 2015).



Figura 32. Lumen de intestino delgado con grandes cantidades de sangre coagulada (Franca, 2015).

2.6.2.6. Hallazgos histopatológicos

A nivel histológico, se puede observar las vacuolas parasitóforas intracitoplasmáticas que contienen zoitos, dentro de las células endoteliales de capilares sanguíneos de diferentes órganos y tejidos. Observándose principalmente en los ganglios linfáticos (Figura 33 y 38), bazo, hígado, médula ósea (Figura 34), riñón (Figura 36), amígdalas, estómago, intestinos (Figura 37), corazón (Figura 35), pulmones y con menor frecuencia en la piel, músculos esqueléticos, plexo coroideo y glándula suprarrenal (Figuera et al., 2010; Franca et al., 2014).

La alteración microscópica se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares, compuesto principalmente por células plasmáticas y linfocitos (Loretti y Barros, 2004, Franca et al., 2014), de intensidad variable, de leve a moderada, sin importar el órgano afectado (Figuera et al., 2010).

A nivel hepático se puede observar necrosis de coagulación centrolobulillar o paracentral, así como la acumulación de pigmento biliar, especialmente en el interior de los canaliculos y eritropoyesis extramedular de intensidad variable. Además, se puede observar atrofia de hepatocitos, degeneración grasa, hemosiderosis, colestasis y eritropoyesis extramedular de intensidad variable (Figuera et al., 2010). A su vez también se identificó la presencia de células inflamatorias mononucleares junto con una notable cantidad de plasmocitos. Además, se observó una proliferación de las células de Kupffer y signos de estasis biliar (Rivero et al., 2017).

En el bazo, es posible observar una hiperplasia de la pulpa roja, según lo reportado por Da Silva et al. (2011), Figuera et al. (2010) y Krauspenhar et al. (2003). Además, se identifica una hematopoyesis extramedular, principalmente por eritropoyesis y megacariocitopoyesis, lo cual contribuye al aumento de la celularidad en la pulpa roja.

Las alteraciones en la médula ósea incluyen una marcada hiperplasia de todas las estirpes, particularmente eritroide y megacariocítica, con disminución de la relación

mieloide/eritroide, como se menciona en estudios previos (Loretti y Barros, 2005; Fighera et al., 2010).

Las principales alteraciones encontradas en los ganglios linfáticos fueron la hiperplasia linfoide, que puede contener células gigantes multinucleadas y macrófagos que llenan los senos medulares y contienen glóbulos rojos o hemosiderina en su citoplasma (Da Silva et al., 2011; Fighera et al. 2010).

Los hallazgos histológicos en el riñón incluyeron nefritis intersticial de tipo linfoplasmocítico localizada en la corteza, degeneración y necrosis tubular, además de una acumulación variable de pigmento parduzco (hemosiderina) en el citoplasma de las células tubulares (Fighera et al., 2010; Franca et al., 2014).

En el intestino, se observó una enteritis catarral moderada de carácter linfoplasmocitario, acompañada de la presencia de zoitos intraendoteliales (Rivero et al., 2017).

En el miocardio, se identificó la presencia de un infiltrado inflamatorio compuesto mayoritariamente por células mononucleares que se distribuyen entre las fibras cardíacas (Rivero et al., 2017).

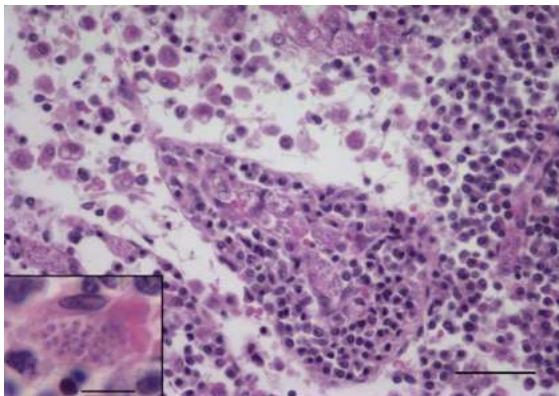


Figura 33. Nódulo linfático. Zoitos intracitoplasmáticos en las células endoteliales de los capilares sanguíneos (Loretti y Barros 2005).

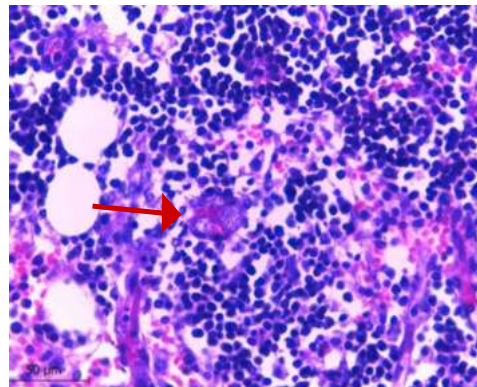


Figura 34. Médula ósea. Presencia de zoitos en citoplasma de las células endoteliales (Fredo, 2016).

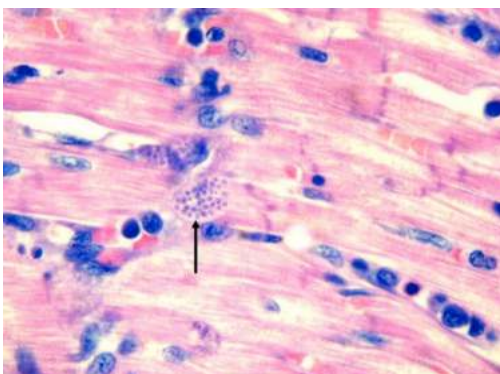


Figura 35. Miocardio, degeneración miofibrilar con picnosis y células mononucleares con presencia de zoitos intraendoteliales (Rivero et al., 2017).

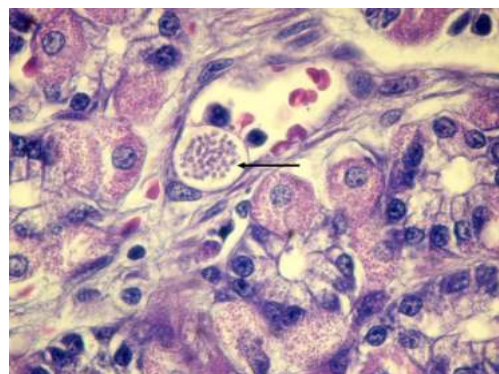


Figura 36. Riñón. Vacuolas parasitoforas con zoitos de *R. vitalii* en el citoplasma de las células endoteliales (Rivero et al., 2017).

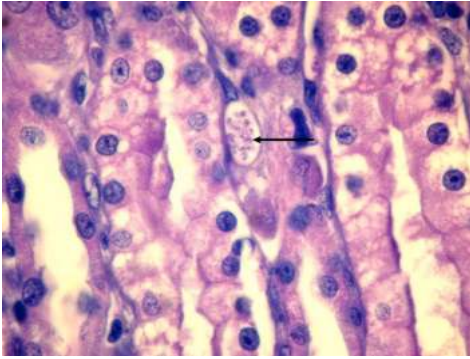


Figura 37. Intestino delgado, se aprecian zoítos en vacuola parasitófora de células endoteliales (indicados por círculo y flecha) (Rivero et al., 2017).

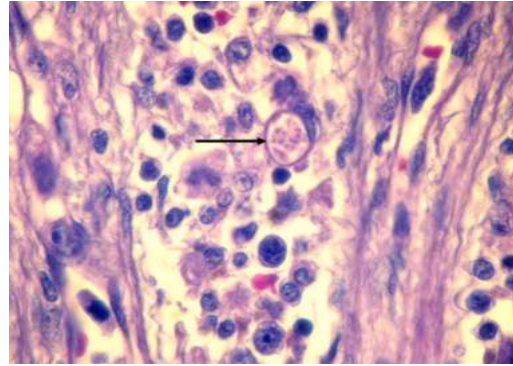


Figura 38. Ganglio linfático mesentérico, donde se visualiza vacuola parasitófora llena de zoítos (flecha) (Rivero et al., 2017).

2.6.3. Diagnóstico diferencial

La rangeliosis debe ser diferenciada de otras enfermedades infecciosas y parasitarias que presentan síntomas similares, como anemia, ictericia, fiebre, esplenomegalia, adenopatías y hemorragias. Entre estas enfermedades se encuentran la babesiosis, ehrlichiosis, leishmaniasis, leptospirosis, así como parásitos gastrointestinales y úlceras gástricas, que pueden causar pérdida de sangre a lo largo del tracto digestivo. Además, la anemia hemolítica inmunomediada también debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la rangeliosis (Loretti y Barros, 2004).

Con *Babesia* spp lo podemos diferenciar porque, esta se encuentra en los eritrocitos mientras que *R. vitalii* se aloja más frecuentemente dentro de las células endoteliales de los capilares sanguíneos (França et al., 2010).

La *Ehrlichia* también es un diagnóstico diferencial a incluir, principalmente porque ambas causan hemorragias, pero la ehrlichiosis difícilmente causa ictericia. La infección por *Ehrlichia canis* causa una anemia normocítica normocrómica no regenerativa, acompañada de leucopenia y trombocitopenia (Neer, 1998), en contraste de *R. vitalii*, que produce típicamente una anemia macrocítica hipocrómica regenerativa extravascular de tipo inmunomediada (Loretti y Barros, 2004).

La leishmaniosis visceral canina fue confundida con *R. vitalii* durante mucho tiempo por su semejanza morfológica en los cortes histológicos (Krauspenhar et al., 2003). Debe señalarse que la epidemiología y cuadro clínico son diferentes para ambas infecciones. La leishmaniosis visceral generalmente causa adelgazamiento progresivo acompañado de atrofia muscular, palidez de las mucosas, fiebre intermitente, anorexia, polidipsia, lesiones en piel (dermatitis exfoliativa, seca, usualmente no pruriginosa), aumento de volumen de todos los linfonodos, bazo e hígado, diarrea episódica, onicogriposis (crecimiento anormal, exagerado de las uñas que quedan largas y curvadas), conjuntivitis, ocasionalmente epistaxis y raramente ictericia (Slappendel, 1988).

Se debe diferenciar también de leptospirosis en su forma aguda, causada por *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae, porque ambas cursan con ictericia, fiebre, postración, hemorragias, vómitos, melena y epistaxis, pero una de las diferencias es que *L.interrogans* causa hemólisis intravascular, mientras que *R. vitalii* causa hemólisis extravascular, por lo tanto se verán zoitos en células endoteliales, signos clínicos como el sangrado en punta de orejas y las alteraciones indicativas de un trastorno hemolítico extravascular (Rivero et al., 2017).

2.7. Tratamiento

El tratamiento de rangeliosis implica el uso de medicamentos protozoaricidas para eliminar el patógeno, así como la administración de corticosteroides y en los casos donde la anemia es severa la transfusión de sangre y la fluidoterapia de sostén (Loretti y Barros, 2004; Loretti y Barros, 2005; Loretti, 2012). Se enfatiza en la importancia del diagnóstico etiológico del agente para alertar a los veterinarios y que inicien rápidamente el tratamiento, dado el potencial significativo de muerte (Copat, 2019).

2.7.1. Tratamiento etiológico

En el pasado, se usaba azul de tripán al 1 % para tratar la rangeliosis. Sin embargo, esta sustancia cayó en desuso debido a los riesgos de su administración. Hoy en día, los fármacos de elección son: doxiciclina, aceturato de diminazeno (3,5 mg/kg) por vía intramuscular (IM), y dipropionato de imidocarb (5 a 7 mg/kg) por vía subcutánea (SC) o IM. Es importante que la aplicación de estos dos últimos fármacos se realice en clínicas veterinarias debido a los posibles efectos secundarios (Soares y Giroto, 2015).

2.7.1.1. Dipropionato de imidocarb

El dipropionato de imidocarb es una diamidina aromática. Se han propuesto varios mecanismos de acción para el dipropionato de imidocarb, que incluyen: bloqueo de la entrada de inositol en los eritrocitos que contienen a los parásitos, lo que provoca la inanición del parásito, interferencia con la producción o el uso de poliaminas por parte de parásitos, o la combinación con el ADN en especies de babesiosis susceptibles, lo que causa daño al ácido nucleico e inhibición de la reparación y replicación celular (Baneth, 2018; Plumb, 2015). Se excreta por vía renal y hepática y se elimina por la orina y las heces (Baneth, 2018).

Los efectos secundarios del dipropionato de imidocarb en perros incluyen, dolor en el sitio de aplicación y efectos colinérgicos como lagrimeo, salivación excesiva, bradicardia, vómitos y diarrea (Eiras et al., 2023; Soares y Giroto, 2015). Estos efectos colinérgicos pueden mitigarse premedicando con atropina a 0,05 mg/kg 10 minutos antes de la administración del fármaco protozoaricida. Otros efectos menos frecuentes son jadeo, inquietud, diarrea, necrosis tubular renal o hepática e inflamación en el lugar de la inyección y, más raramente, ulceración, que suele curarse en días o semanas (Baneth, 2018; Eiras et al., 2023; Soares y Giroto,

2015). En general, cuando se aplica a las dosis recomendadas, la aparición de efectos secundarios es poco común (Soares y Giroto, 2015).

En el caso reportado por Borrás et al. (2020), la administración de dos dosis de dipropionato de imidocarb con un intervalo de 14 días resultó suficiente para la remisión de los signos clínicos. Además, un segundo frotis sanguíneo realizado luego del tratamiento arrojó un resultado negativo para este agente.

2.7.1.2. Aceturato de diminaceno

Es una diamidina aromática, como el dipropionato de imidocarb. Su mecanismo de acción no se comprende bien y se sugiere que interrumpe la síntesis de ADN del parásito y la glucólisis aeróbica (Plumb, 2015), donde se encontró que inhibe la replicación del ADN y la respiración mitocondrial. También se excreta a través de los riñones y el hígado, y se elimina en la orina y las heces (Baneth, 2018).

Es importante destacar que es un medicamento con un margen terapéutico estrecho y posee propiedades neurotóxicas en caninos, tal como lo han señalado Loretto (2002), Naudé, Basson y Pienaar (1970), y Pescador, Loretto y Both (2003). En la investigación de Loretto y Barros (2004), no recomiendan el uso de este fármaco para el tratamiento de rangeliosis debido a la neurotoxicidad del mismo, pudiendo dar signos clínicos como: depresión, opistótonos, ataxia, rigidez extensora, estupor, nistagmo y convulsiones. Los animales en shock también pueden tener hipotensión, además de otros efectos anticolinérgicos (Soares y Giroto, 2015).

Sin embargo, en el estudio realizado por Da Silva et al. (2011), se pudo observar que la monodosis de aceturato de diminazeno utilizada demostró ser efectiva en el tratamiento de *R. vitalii* durante la etapa inicial de la enfermedad y, además, los animales no presentaron los efectos secundarios vinculados al protozoaricida.

En otro estudio realizado, en el cual también se trató a los animales con una única dosis de aceturato de diminazeno, se pudo observar que a las 24 horas de tratamiento, los frotis sanguíneos arrojaron resultados negativos y a los 9 días posteriores al tratamiento el hemoparásito no se pudo identificar mediante la técnica de PCR en los animales inoculados. Al igual que el anterior, en dicho estudio los animales tampoco presentaron efectos adversos relacionados al fármaco (Franca et al., 2013).

2.7.1.3. Doxiciclina

La doxiciclina, un antibiótico bacteriostático, soluble en lípidos que se absorbe fácilmente para producir concentraciones elevadas en sangre, tejidos y a nivel intracelular. Generalmente se utiliza en el tratamiento de babesiosis y ehrlichiosis canina, y ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de rangeliosis (Loretto y Barros, 2004; Franca et al., 2010).

Se administra a 5 mg/ kg cada 12 hs o 10 mg /kg cada 24 hs durante 4 semanas. Aunque ese periodo de tratamiento puede extenderse por 15 días más, teniendo en cuenta la evolución del paciente, el hematocrito y el recuento de plaquetas (Borrás et al., 2020).

En un estudio realizado por Da Silva et al. (2019), en un canino diagnosticado con *R. vitalii*, se estableció un tratamiento vía oral con doxiciclina y este no fue del todo efectivo, ya que seguía siendo positivo a este hemoparásito.

Tabla 1. Dosificación de los fármacos protozoaricidas (Soares y Giroto, 2015).

Fármaco	Posología	Duración del tratamiento
Aceturato de diminazeno	3,5 mg/Kg/IM dosis única	Repetir a las 24 hs
Dipropionato de imidocarb	5 - 7 mg/Kg/SC o IM dosis única	Repetir a los 14 días
Azul de tripan	10 mg/Kg/IV dosis unica	-
Doxiciclina	10 mg/Kg/oral/24 hs	Mínimo 4 semanas

2.7.2. Tratamiento sintomático

A veces también son necesarias las terapias de apoyo como, la fluidoterapia para la deshidratación, oxigenoterapia para la restauración de la oxigenación tisular afectada debido a la anemia, antimicrobianos para evitar infecciones secundarias (Soares y Giroto, 2015) y además transfusiones sanguíneas de ser necesarias (cuando el hematocrito del animal es menor o igual al 15%) (Barbosa, 2020; Copat, 2019). También dependiendo de los signos clínicos manifestados en cada animal, se recomienda el uso de: antieméticos, antipiréticos, antidiarreicos y protectores gástricos y/o hepáticos (Da Silva et al., 2019).

2.7.3. Tratamiento inmunosupresor

Además de controlar o eliminar la enfermedad primaria, el tratamiento de la AHIM canina se basa en la administración de corticosteroides a dosis inmunomoduladoras, y pueden utilizarse en el tratamiento de la rangeliosis siguiendo la misma indicación de dosis recomendada en el tratamiento de la anemia hemolítica inmunomediada primaria o secundaria (Barbosa, 2020).

Tabla 2. Fármacos y dosificación del tratamiento inmunosupresor (Baneth, 2018).

Corticoide	Posología
Prednisolona	0,5 - 4 mg/kg/12-24 h, V.O.
Dexametasona	0,1 - 0,6 mg/kg, I.V. Única dosis

2.8. Profilaxia

Hasta la fecha, no existen vacunas para prevenir la infección. La prevención se logra evitando el contacto entre el perro y los vectores. Como la garrapata vector es un ectoparásito que se desarrolla en estado silvestre, su control se dificulta, quedando únicamente acciones que impiden el contacto de los hospedadores con este. Se podría aplicar productos acaricidas con poder residual, a través de collares impregnados o productos spot on, evitar que los animales entren en áreas boscosas, y como último recurso, si no se toman las alternativas anteriores, inspeccionar visualmente al perro en detalle después de visitar las zonas de riesgo (Soares y Giroto, 2015).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Realizar la descripción, resolución y seguimiento de un caso clínico de Rangeliosis en un canino, atendido en el Hospital de Facultad de Veterinaria (UdelaR).

3.2. Objetivos específicos

Realizar una actualización bibliográfica sobre *Rangelia vitalii*.

Elaborar un documento de fácil consulta para los veterinarios clínicos acerca de esta enfermedad.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Presentación del caso clínico

El día 30 de noviembre del año 2022 acudió a consulta en el Hospital de Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República (UdelaR) una paciente canino, hembra, de nombre "Luna" dogo argentino, de 1 año de edad, derivada de una clínica veterinaria particular debido a un sangrado agudo por ambos pabellones auriculares e hipertermia (41.4°C). Se registró en dicho hospital con la ficha N° 2956/2022.

El motivo de la consulta fue por decaimiento y sangrado por ambas orejas.

En lo referente a la anamnesis sanitaria, la mascota no tenía al día las vacunas ni los tratamientos contra ectoparásitos y endoparásitos.

Dentro de la anamnesis ambiental, la tutora describió que la paciente vivía en una casa junto con otra perra adulta que se encontraba sana, sin acceso al exterior, en la zona de Barros Blancos. Su alimentación se basaba en alimento balanceado de buena calidad. Describió también, que hacía 20 días atrás la llevó a cazar a Cerro Largo.

En la anamnesis fisiológica remota, se confirmó que la paciente se encontraba entera, nunca expuesta a montas y en el día de la consulta se observó que presentaba el sangrado típico por estar atravesando la etapa de proestro.

La propietaria también relató que últimamente estaba con poco apetito y el resto de sus grandes funciones sin particularidades.

Nos informó que había realizado una consulta con su veterinaria particular, el día 28 de noviembre del 2022, debido a un sangrado espontáneo en la cara externa del pabellón auricular de ambos oídos, y además porque la notaban muy decaída. En la veterinaria le encontraron dos ejemplares del ectoparásito *A. aureolatum*, además le detectaron hipertermia (41.4 °C), mucosas pálidas y sangrado vulvar excesivo. Allí se le realizó una ecografía abdominal y se observó: útero engrosado con escaso contenido líquido, bazo con zonas hipoecoicas, esplenomegalia y riñones también aumentados en su tamaño. Por lo que le indicaron comenzar un tratamiento con amoxidal (amoxicilina) y novemina (dipirona) que lo continuó hasta el día de la consulta en el Hospital de Facultad de Veterinaria.

En el examen clínico presentó alteración del sensorio ya que estaba deprimida. Se tomaron las constantes fisiológicas y se obtuvieron los siguientes resultados: temperatura 37.7°C, frecuencia cardiaca de 136 lpm, frecuencia respiratoria de 32 rpm, y tiempo de llenado capilar de 4". Las mucosas aparentes se encontraban algo pálidas y el pliegue cutáneo sin alteraciones. Los ganglios linfáticos no presentaban anormalidades a la inspección y palpación. Las alteraciones a destacar en esta evaluación fueron: el marcado decaimiento, mucosas pálidas (oral, ocular y vulvar) y lesiones costrosas con sangre coagulada en punta de las orejas (Figura 41).

Se indicó extracción de sangre para hemograma, frotis sanguíneo, recuento de reticulocitos, bioquímica (perfil renal y funcionalidad hepática) y test diagnóstico para *Leptospira* (por similitud de signos clínicos). Se marcó control clínico a las 48 hs (2

de diciembre del 2022), para así evaluar resultados de los colaterales realizados y marcar un tratamiento en caso de ser necesario. Mientras tanto se le indicó continuar con el tratamiento establecido por el veterinario particular.

El día del control clínico, vuelve "Luna" y la propietaria describe que no ha visto mejoras, sino al contrario, la ve más decaída (Figura 42). El día anterior vomitó sangre entera, también se observó materia fecal con sangre (melena) (Figura 39), presentó sangrado en zonas de piel sana, en miembros anteriores y alrededor de las uñas (Figura 40 y 43).

Con los resultados obtenidos en los exámenes colaterales, que se desarrollarán en la sección (5), se llega al diagnóstico presuntivo de la enfermedad, por visualización del hemoparásito *Rangelia vitalii* en el frotis sanguíneo. Por lo cual se inicia el tratamiento contra este: administración de doxiciclina vía oral a 10 mg/kg/12 hs durante 30 días, una dosis de imidocarb 10 mg/Kg/SC y luego repetir esta dosificación a los 15 días, y prednisolona 1 mg/Kg/24 hs en la primer semana e ir controlando su administración.

Los propietarios de "Luna" decidieron seguir los controles con su veterinaria particular, por practicidad en cercanía de su hogar. En la clínica veterinaria, además de aplicar el tratamiento prescrito en el hospital de la Facultad de Veterinaria, se suministró suero fisiológico, metabolase, hematón, hepaprot y gastrine, como tratamiento sintomático (Figura 44).

Su veterinaria particular junto con su propietaria informaron que para el día 3 de diciembre del 2022 (24 hs después de iniciado el tratamiento), ya se la comenzó a ver más animada, y se había detenido el sangrado por completo. Pero aun seguía con poco apetito y con palidez en la mucosa oral y ocular.

Para el día 5 de diciembre del 2022, estaba mucho más animada, con apetito, comenzó a alimentarse adecuadamente, su materia fecal era normal, no presentaba más sangrados, las mucosas estaban rosadas y brillantes, por lo cual su veterinaria decidió darle el alta clínica (Figura 45 y 46).

El 17 de diciembre de 2022 asistió a la clínica veterinaria para la segunda aplicación de dosis de imidocarb a 10 mg/Kg. También se realizó un nuevo perfil completo (hemograma y bioquímica) donde se encontraron todos los valores dentro de sus parámetros fisiológicos. Se realizó además un frotis sanguíneo donde no se visualizaron estructuras parasitarias.



Figura 39. Melena (heces con sangre digerida) (foto propia).



Figura 40. Sangrados espontáneos por piel sana, en este caso zona axilar (foto propia).



Figura 41. Sangrado espontáneo en cara externa del pabellón auricular (foto propia).



Figura 42. Depresión del sensorio (foto propia).



Figura 43. Sangrado espontáneo alrededor del dedo (foto propia).



Figura 44. Luna concurre decaída a la veterinaria donde se le administra medicación endovenosa (foto propia).



Figura 45 y 46. "Luna" luego del tratamiento realizado, y habiendo recibido el alta clínica (fotos propias).

5. RESULTADOS

El perfil sanguíneo realizado el día 30/11/2022, comprendió hemograma completo (Tabla 1) con recuento reticulocitario (Tabla 4) , perfil renal (Tabla 2) y funcionalidad hepática (Tabla 3). También se realizó frotis sanguíneo y test serológico para *Leptospira*.

En el hemograma se constató: monocitosis (1690/uL), anemia (eritrocitos= 2.79 mill/uL), disminución de la hemoglobina (6.6 g/dL) y del hematocrito (Hto) (19.2 %), aumento del RDW-CV % (amplitud de distribución eritrocitaria) (15.3%) y trombocitopenia (34.000/uL). Además se observa por el método azul brillante de cresilo, que hay regeneración reticulocitaria moderada (209250 u/L). El MVC (volumen corpuscular medio) del glóbulo rojo está dentro de los parámetros normales al igual que el MCHC (concentración de hemoglobina en un glóbulo rojo promedio). Por lo tanto podemos decir que estamos frente a una anemia regenerativa, normocítica y normocrómica.

Otras observaciones del hemograma por el método de May grunwald-giemsa: anisocitosis, escasos policromatófilos y eritroblastos, macroplaquetas, recuento de plaquetas estimado por lámina, entre 45000 y 60000 plaquetas/uL.

En cuanto a la bioquímica sanguínea, en el perfil renal se vio aumentada la urea (76.59 mg/dL). En cuanto a la funcionalidad hepática se vieron aumentados los valores de la fosfatasa alcalina (FAS) (307 u/L), la bilirrubina total (0.7 mg/dL) y la bilirrubina directa (0.4 mg/dL).

En el frotis sanguíneo realizado, se logró visualizar el hemoparásito dentro de un leucocito (Figura 47).

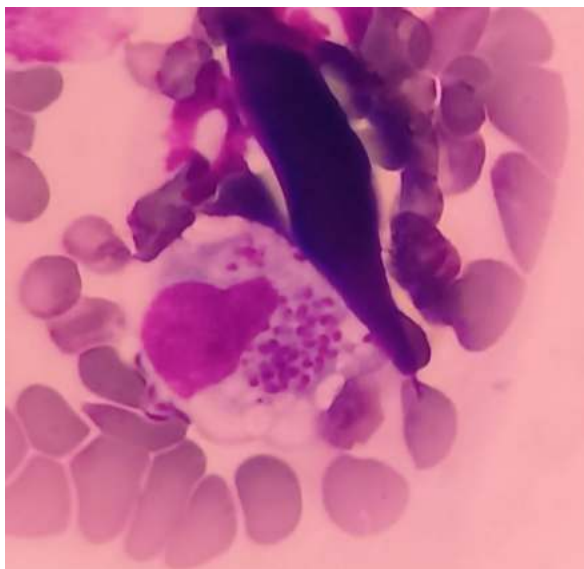


Figura 47. Merozoitos intraleucocitarios de *R. vitalii*.
Método: May grunwald-giemsa (foto: Dra. D Satragno)

Por último se realizó un test serológico para *Leptospira*, por la técnica de inmunocromatografía que detecta la presencia de anticuerpos IgM, sin distinguir

serovares, el cual resultó ser negativo y así descartamos esta bacteria del diagnóstico diferencial.

El 17 de diciembre de 2022 se realizó un nuevo perfil completo (hemograma y bioquímica) donde se encontraron todos los valores dentro de lo normal. Se realizó además un frotis sanguíneo donde no se visualizaron estructuras parasitarias.

RESUMEN DE TABLAS

Tabla 3. Resultado del hemograma.

RESULTADOS	VALOR	VALOR DE REFERENCIA
LEUCOCITOS (/mm³):	12820	6000.0 - 17000.0
Linfocitos (/mm ³):	1803	1000.0 – 4800.0
Neutrófilos (/mm ³):	9258	3000.0 – 11500.0
Neutrófilos en banda (/ul):	0	0 – 300
Monocitos (/ul):	1690	150 – 1350.00
Eosinófilos (/ul):	41	100 – 750.00
Basófilos (/ul):	28	0.00 – 140
ERITROCITOS (mill/ul):	2.79	5.50 – 8.50
Hemoglobina (g/l):	6.6	12 – 18.0
Hematocrito (%):	19.2	37.0 – 55
MVC (fl):	69.0	60.0 – 77.0
MCH (pg):	23.0	19.5 – 24.5
MCHC (g/dl):	34.6	33.0 – 38.0
RDW-CV (%):	15.3	10.6 – 14.5
PLAQUETAS (/ul):	34000	200000.0 – 900000.0
MPV (fl):	12.4	
Conteo de plaquetas:	Normal	
RETICULOCITOS (%)	7.5%	
Reticulocitos Valor Absoluto (/uL)*	209250	(Ver tabla 6)

Tabla 4. Resultado de perfil renal.

RESULTADOS	VALOR	VALOR DE REFERENCIA
Urea (mg/dl)	76.59	15 – 60.3
Creatinina (mg/dl)	0.9	0.5 – 1.4

Tabla 5. Resultado de funcionalidad hepática.

RESULTADOS	VALOR	VALOR DE REFERENCIA
ALBÚMINA (g/dl)	2.8	2.8 – 3.7
GLOBULINAS (g/l)	3.25	
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	5.8	5.2 – 7.9
AST* (U/l)	46	20 – 56
ALT* (U/l)	18	18 – 97
FOSFATASA ALCALINA (U/l)	307	17 – 111
COLESTEROL (mg/dl)	186	150 – 275
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	0.7	0.0 – 0.6
Bilirrubina Directa (mg/dl)	0.4	0.0 - 0.2
Bilirrubina Inirecta (mg/dl)	0.30	0.0 - 0.4

*AST: Aspartato Amino Transferasa *ALT: Alanina Amino Transferasa

Tabla 6. Recuento de reticulocitos

Reticulocitos Valor Absoluto (/uL)	GRADO DE REGENERACIÓN
< 95000	Inadecuada
95000 – 150000	Templada
150000 – 300000	Moderada
>300000	Marcada

6. DISCUSIÓN

Si bien los casos de rangeliosis suelen verse sobre todo en el norte de Uruguay, este hemoparásito puede estar también en otras zonas del país donde se encuentre el vector (Soares, 2014; Rivero et al., 2017), en el caso clínico de estudio, la paciente concurrió al departamento de Cerro Largo y regresó a Montevideo portando este ectoparásito. *A. aureolatum* aún no ha sido detectada en Cerro Largo pero sí en Tacuarembó, con el cual tiene frontera, y también es fronterizo con Treinta y Tres (Figura 48), en donde se ha detectado la enfermedad. Por lo tanto *R. vitalii* podría estar potencialmente presente en muchas otras partes de Uruguay donde aún no se ha notificado la enfermedad (Soares et al., 2015).

El clima en el departamento de Cerro Largo suele ser templado y húmedo favoreciendo aún más la presencia del vector (Pinter, Dias, Gennari y Labruna, 2004). Además este caso de estudio ocurre en noviembre, cuando la prevalencia de la enfermedad comienza a aumentar (Loretti et al., 2003; Spagnol et al., 2003), debido a que las temperaturas son más cálidas y húmedas, lo que favorece la presencia de este ectoparásito.



Figura 48. Mapa de Uruguay. Disponible en: <https://shorturl.at/cemNX>.

Esta enfermedad se ha asociado con perros de caza o rurales (Carini y Maciel, 1914; Loretti y Barros, 2005), y sabemos que *A. aureolatum* es el vector de *R. vitalii* (Soares, 2014). Las zonas boscosas o rurales son el nicho ecológico de *A. aureolatum* (Ogrzewalska et al., 2012), y en estas zonas también suelen estar presentes los HI (*C. thous* y *L. gymnocercus*), que es donde suelen llevar a cazar a los caninos. Esto coincide con la paciente, la cual como dijimos, concurrió con sus propietarios a Cerro Largo, para cazar en zonas rurales.

En el presente caso clínico, los signos comenzaron a los 18 días de haber estado en Cerro Largo, y coinciden con los descritos en la bibliografía consultada (decaimiento,

anorexia, sangrado por ambas orejas, hipertermia y mucosas pálidas (Da Silva et al., 2011; França et al., 2010).

En los hemogramas de los caninos infectados con *R. vitalii* es habitual encontrar disminuciones en el número total de eritrocitos, concentración de hemoglobina y hematocrito, además de trombocitopenia (Paim et al., 2012). Suelen encontrarse anemias regenerativas, de tipo macrocíticas y normocrómicas (Figuera et al., 2010). En este estudio, se encontró aumento de los monocitos, disminución de los glóbulos rojos, de la hemoglobina, del hematocrito, de las plaquetas y un aumento del RDW-CV % (amplitud de distribución eritrocitaria).

La trombocitopenia es un hallazgo muy común en la rangeliosis (Figuera et al., 2010; Paim et al., 2012). En esta paciente se encontraron las plaquetas disminuidas en el hemograma y además en el recuento estimado por lámina, que justifican los signos clínicos manifestados, como: un sangrado abundante en el proestro, un sangrado espontáneo a través de la piel (por oídos externos, en zona axilar y alrededor de las almohadillas plantares), y también se observó melena. Estos signos se generan por trastornos en la coagulación y por afectación de la hemostasia provocando enfermedad hemorrágica (Paim et al., 2012). El sangrado por la punta de las orejas no es un signo clínico patognomónico de la enfermedad, pero si es un signo muy característico de *R. vitalii*, que lo diferencia de otros piroplasmas (Franca et al., 2014; Pestana, 1910). Según Thrall (2007), los animales con trombocitopenia no presentan hemorragia espontánea hasta que el recuento de plaquetas está entre 10.000 y 50.000/ μ L, y en el presente caso el recuento de plaquetas fue entre 45.000 y 60.000 plaquetas/uL.

Como ya fue mencionado en la sección (2.4.3.1), la trombocitopenia puede ocurrir por mecanismos como: el secuestro esplénico, una trombocitopenia inmunomediada, una lesión de la médula ósea, o por consumo plaquetario (Figuera et al., 2010; Franca et al., 2014). En el frotis sanguíneo de esta paciente se encontraron macroplaquetas, que estarían reflejando un aumento de la trombopoyesis, o sea una respuesta regenerativa de la médula ósea a la trombocitopenia (Franca et al., 2013). La evaluación para saber si hay una respuesta regenerativa debería ser con la obtención de muestras de médula ósea, sin embargo, la detección de macroplaquetas es un método rápido, menos invasivo y útil en la evaluación de la trombopoyesis activa (Franca et al., 2013; Paim et al., 2012). Además en la ecografía realizada por su veterinaria particular el día 28 de noviembre del 2022, se observó esplenomegalia. La esplenomegalia y las vasculopatías son aspectos morfológicos muy observados en la infección por *R. vitalii* (Figuera, et al., 2010). Se cree que la trombocitopenia puede estar asociada con destrucción y secuestro mediado por el sistema inmunológico debido a este agrandamiento del bazo o vasculitis. En presencia de CID los valores de PT y aPTT están aumentados, lo que no se observó en el trabajo de Paim (2012), por lo que se descartó que el origen de la trombocitopenia en perros con rangeliosis pueda deberse a una CID.

Por la disminución del Hto y los valores de MVC y MCHC normales, podemos decir que la paciente presenta una anemia de tipo normocítica y normocrómica. También

se detectó un aumento del RDW-CV % (Figura 49), este es el coeficiente de variación del MVC e indica el grado de variación de tamaño de los eritrocitos (anisocitosis), por lo que su aumento se asocia con anemias regenerativas (Cerón, 2013). Además por el frotis sanguíneo, donde se observó: anisocitosis, presencia de escasos policromatófilos (Figura 50), de eritroblastos, y también por el recuento moderado de reticulocitos, podemos decir que esta anemia es de tipo regenerativa. Esto concuerda con varios autores que manifiestan que la presencia de anemia regenerativa con reticulocitos, anisocitosis, policromasia y metarrubricitos es un hallazgo consistente respecto a la rangeliosis canina (Carini y Maciel, 1914; Figuera et al., 2010; França et al., 2010; 2013; Pestana, 1910).

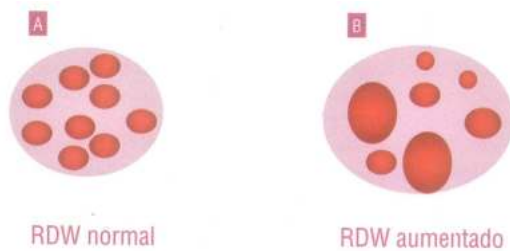


Figura 49. a) Eritrocitos de tamaño normal y por lo tanto RDW normal. b) eritrocitos de distinto tamaño y por lo tanto RDW aumentado (Cerón, 2013).

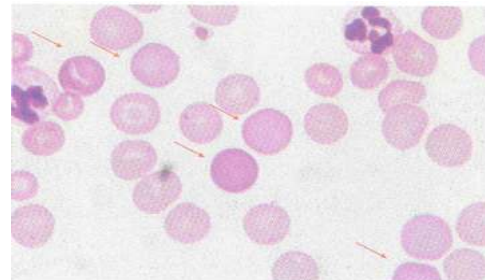


Figura 50. Anisocitosis y policromasia (eritrocitos grandes y con cierta basofilia) (Cerón, 2013).

En el estudio de Figuera et al. (2010), se observó en los primeros 10 días PI, una anemia normocítica normocrómica y ausencia de reticulocitos, lo que sugiere un inicio relativamente reciente de hemólisis con tiempo insuficiente para una adecuada respuesta regenerativa de la médula en ese momento. Hacia el día 20 PI se había desarrollado anemia hipocrómica, macrocítica y regenerativa, confirmada por la reticulocitosis. El hemograma realizado en este caso clínico se realiza aproximadamente después del día 20 PI, por lo que sería esperado ya comenzar a ver regeneración, pero en este caso no vemos anemia hipocrómica y macrocítica como lo indican los autores, aunque sí se observan indicios de regeneración en el frotis y en el recuento reticulocitario.

En este estudio no se visualizaron esferocitos ni eritrofagocitosis, pero en la anemia causada por *R. vitalii*, que es de tipo extravascular e inmunomediada deberían estar presentes (Soares y Giroto, 2015). Los esferocitos son eritrocitos que al ser fagocitados parcialmente reducen su tamaño, pierden la palidez central y adquieren una morfología esférica, por eso se denominan así. Como ya fue mencionado el MVC en este caso clínico está dentro de los valores normales, lo que se explicaría por la compensación entre los reticulocitos y los esferocitos (Cerón, 2013).

En los casos de AHIM extravascular se da una esplenomegalia (como en el caso de nuestra canino en estudio) debido a el secuestro esplénico de glóbulos rojos, donde son destruidos por los macrófagos esplénicos, este es un hallazgo común en casos de rangeliosis (Figuera et al., 2010; Schnittger et al., 2022).

El hallazgo observado dentro de la línea blanca, fue la presencia de monocitosis. El aumento de los monocitos coincide también con el estudio de Figuera et al. (2010), donde encontraron monocitosis el día 20 PI, que aparece simultáneamente con la reducción del parásito en el frotis de sangre periférica. Se sugiere que esto se debe a el daño a las células endoteliales de los capilares sanguíneos que puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica. Esta inflamación sistémica observada en múltiples órganos está compuesta principalmente por células plasmáticas, pero también se observan monocitos, linfocitos, macrófagos y células gigantes multinucleadas (Figuera et al., 2010; Franca et al., 2014). Además los monocitos migran a los tejidos y se transforman en macrófagos que pueden fagocitar: protozoos, glóbulos rojos, células dañadas, desechos celulares y partículas extrañas (Figuera et al., 2010).

Estudios anteriores que evaluaron los parámetros bioquímicos de perros infectados experimentalmente con *R. vitalii* no encontraron ningún cambio en los niveles séricos de creatinina y urea (Costa et al., 2012). En nuestro estudio de caso, tampoco hubo anomalías en las concentraciones de creatinina. Sin embargo, los niveles de urea aumentaron, probablemente debido a la deshidratación, anorexia y la degradación de proteínas endógenas (Kaneko et al., 1997). Las enzimas AST y ALT tampoco se vieron afectadas, pero sí hubo un aumento de la FAS y un leve aumento de la bilirrubina total y la bilirrubina directa.

Los niveles elevados de bilirrubina directa sérica son indicadores de colestasis y/o ictericia hepática (Scott, 2011). Cuando la bilirrubina es superior a 1.5 mg/dl se hace clínicamente detectable la ictericia, en este caso clínico no llega a este valor por lo tanto tampoco llega a ser visible. La hiperbilirrubinemia y por lo tanto la ictericia en rangeliosis probablemente se asocia con la AHIM aunque no se presenta en todos los casos, y su ausencia no descarta la posibilidad de la AHIM (Nelson y Couto, 2010). Se ha observado un gran número de animales ictericos, especialmente en informes sobre hallazgos de necropsia, por esto es que se sospecha que la ictericia se da en las fases finales de la enfermedad (Figuera et al., 2010).

Se ha descrito en varios trabajos que *R. vitalii* provoca una lesión hepática, pero sobre todo se observa un aumento en los niveles de ALT y de AST (Da Silva et al., 2011). En cuanto a la FAS es importante destacar que si bien cuando está aumentada puede ser por afectación en las vías biliares y/o en los hepatocitos, también presenta varias isoenzimas como: esteroideas, óseas, intestinales, renales y placentarias. En un daño hepatocelular a la FAS le tomará más tiempo elevarse que a la ALT y AST (Cerón, 2013). Por eso en estos resultados obtenidos en que sólo la FAS se encontró elevada, se la puede asociar a otra causa que no sea un daño hepático.

Algunos trabajos afirman que el piroplasma se puede encontrar en frotis de sangre sólo entre el 4 y el 11% de los casos. Mientras que otros han afirmado que este parásito puede estar presente hasta en un 71.4% de los perros con síntomas clínicos (Figuera, 2007; Figuera et al., 2010; França et al., 2010). Fischer et al. (2009), estudiaron la aparición del agente mediante la técnica del frotis de sangre y encontraron 11,53% de positividad para *R. vitalii*. Sin embargo, la forma

intraeritrocitaria de *R. vitalii* es morfológicamente similar a *B.vogeli*. Entonces se generaron errores de diagnóstico que crearon descrédito en la comunidad científica en torno a *R. vitalii* durante años (Loretti y Barros, 2004). Por lo tanto se refuerza la importancia de realizar el diagnóstico molecular ya que es la única forma de identificar y diferenciar infecciones por estos agentes infectantes. En este caso clínico de estudio, desafortunadamente no se realizó PCR debido a que no contábamos con esta opción en nuestro centro de estudios, pero se logró detectar *R. vitalii* en un leucocito, lo cual lo diferenciaría de *B.vogeli*, ya que este no parasita leucocitos (Lemos et al., 2012; Soares et al., 2011). Con estos datos, más la anamnesis, los signos clínicos observados y la presencia del vector en el animal, concluimos un diagnóstico presuntivo de rangelirosis y se da inicio al tratamiento.

Al paciente del presente informe se le realizó tratamiento de soporte, sintomático y protozoaricidas. La eficacia del tratamiento realizado en el Hospital de Facultad de Veterinaria no se pudo comprobar debido a la falta de regreso del tutor con el canino, pero su veterinaria particular nos informó que le realizó un nuevo perfil sanguíneo 15 días después de iniciado el tratamiento con protozoaricidas, donde se encontraron todos los valores dentro de los límites de referencia, además de un frotis sanguíneo donde no se visualizaron estructuras parasitarias. Algunos autores recomiendan la realización de PCR para confirmar la eficacia del tratamiento, pero en este caso tampoco fue indicado por los motivos mencionados anteriormente (Da Silva et al., 2011; França et al., 2010). Según Da Silva et al. (2011), el tratamiento favorable con dipropionato de imidocarb, contribuye en la orientación presuntiva del diagnóstico por *R. vitalii*.

7. CONCLUSIONES

Se describió un caso clínico de rangeliosis atendido en el Centro Hospital Veterinario de Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Se destaca la importancia de la aparición de la rangeliosis canina en la región y la necesidad de incluirla como diagnóstico diferencial de otros hemoparásitos, cuando se observen manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio como hemorragias espontáneas, anemia, trombocitopenia y esplenomegalia. Esta es una enfermedad poco diagnosticada que puede causar graves complicaciones en los animales que no reciben el tratamiento correspondiente.

Así mismo se elaboró un documento completo y actualizado, consultando amplio material bibliográfico que incluye las últimas publicaciones del tema de manera ordenada y de fácil lectura, que proporciona una guía de consulta para el veterinario clínico.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Baneth, G. (2018). Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*, 254, 58-63.
- Barbosa, F. (2020). *Pesquisa parasitológica de piroplasmídeos em amostras de sangue de cães (Canis familiaris) de municípios da região metropolitana do Rio de Janeiro* (Tesis de posgrado). Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro.
- Borras, P., Salvador, F., Rinaldi, V., Armitano, R., Farber, M., Sanchez, R., ... Guillemi, E. (2020). Use of molecular tools for the diagnosis of rangelirosis by *Rangelia vitalii* in Argentina: A case report. *Veterinary Parasitology*, 21, 1-12.
- Braga, A. (1935). Contribuição ao estudo experimental das piroplasmoses dos caes. *Boletim Veterinária do Exército*, 3, 1-16.
- Carini, A. (1948). Ciclo de desenvolvimento exo-eritrocítico de um piroplasma de cão. *Arquivos de Biologia*, 285, 49-52.
- Carini, A., y Maciel, J. (1914). Sobre a moléstia dos caes, chamada nambiuvu, e o seu parasita (*Rangelia vitalii*). *Anais paulistas de medicina e cirurgia*, 3, 65-71.
- Cerón, J. (2013). Serie roja. En J.J. Ceron. *Análisis clínicos en pequeños animales* (pp, 37 - 56). Buenos Aires: Intermedica.
- Chauvin, A., Moreau, E., Bonnet, S., Plantard, O., y Malandrin, L. (2009). *Babesia* and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Veterinary Research*, 40(2), 37.
- Christensen, M., y Schnittger, L. (Eds.). (2018). *Parasitic protozoa of farm animals and pets* (pp. 78-79). New York City: Springer International Publishing.
- Copat, B. (2019). Ocorrência de *Rangelia vitalii* em canídeos da região nordeste do Rio Grande Do Sul (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad Federal Do Rio Grande Do Sul.
- Costa, M. M., A. S., França, R. T., Da Silva, A. S., Paim, C. B., Paim, F. C., Do Amaral, C. H., ... Lopes, S. T. (2012). *Rangelia vitalii*: changes in the enzymes ALT, CK and AST during the acute phase of experimental infection in dogs. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 21(3), 243-248.
- Da Silva, A. S., França, R. T., Costa, M. M., Paim, C. B., Paim, F. C., Dornelles, G. L., ... Lopes, S. T. (2011). Experimental infection with *Rangelia vitalii* in dogs: acute phase, parasitemia, biological cycle, clinical-pathological aspects and treatment. *Experimental Parasitology*, 128(4), 347-352.
- Da Silva, B. R. F., Labruna, M. B., Marcili, A., Dos Santos, C. R., Bastos, B. B., Bordin, J. T., ... Moraes F. J. (2019). *Rangelia vitalii* infection in a dog from São Paulo city, Brazil: case report. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 56(3), e150791.

- De Lorenzo, M. C. (2021). Piropasmidos em canídeos e procionídeos (Tesis de grado). Facultad de veterinaria, Universidad Federal Do Rio Grande Do Sul.
- Eiras, D.F. (2018). *Aspectos diagnósticos y epidemiológicos de la piroplasmosis canina en áreas urbanas del sur del Gran Buenos Aires* (Tesis doctoral). Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.
- Eiras, D. F., Vezzani, D., Vázquez, M. V., y Moré, G. (2023) Orden Piropasmida. Babesiosis y rangeliosis canina. En *Parasitología comparada, parte 1: protozoos* (pp. 169-179). La Plata: UNLP.
- Figuera, R.A. (2007). Rangeliose. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35 (Supl. 2), 261- 263.
- Figuera, R.A., Souza, T.M., Kommers, G.G., Irigoyen, L.F., y Barros, C.S.L. (2010). Patogênese e achados clínicos, hematológicos e anatomopatológicos da infecção por *Rangelia vitalii* em 35 cães (1985-2009). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 30(11), 974-987.
- Franca, R.T. (2015). *Anticorpos em eritrócitos e plaquetas em cães naturalmente infectados por: Rangelia vitalii* (Tesis de doctorado). Universidad Federal de Santa Maria.
- Franca, R.T., Da Silva, A. S., Costa, M. M., Paim, F. C., Soares J. F., Labruna, M. B ... Lopes, S. T. A. (2013). Hematologic and bone marrow changes in dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(1), 31- 39.
- Franca, R.T., Da Silva, A. S., Loretto, A. P., Mazzanti, C. M., y Lopes, S. T. (2014). Canine rangeliosis due to *Rangelia vitalii*: from first report in Brazil in 1910 to current day - A review. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 5, 466-474.
- Franca, R.T., Da Silva, A. S., Paim, F. C., Costa, M. M., Soares J. F., Mazzanti, C. M., M. B., y Lopes, S. T. A. (2010). *Rangelia vitalii* in dogs in southern Brazil. *Comparative Clinical Pathology*, 19(4), 383-387.
- Fredo, G. (2016). *Rangeliose em canídeos* (Tesis de grado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Fredo, G., Bianchi, M. V., De Andrade, C. P., De Souza, S. O., Leite-Filho, R. V., Bandinelli, M. B., ... Sonne, L. (2015). Natural Infection of Wild Canids (*Cerdocyon thous* and *Lycalopex gymnocercus*) with the intraendothelial piropasm *Rangelia vitalii* in southern Brazil. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(4), 880- 804.
- Fredo, G., Leite-Filho, R. V., De Avila Pietzsch, C., De Andrade, C. P., Blatt Duda, N. C., Castro Do Nascimento, L., ... Sonne, L. (2017). Rangeliosis: histopathological analysis, hematology and molecular detection of canine *Rangelia vitalii* in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ciência Rural*, 47(10), 1-9.

- Harvey, J. W. (2012). *Veterinary hematology: a diagnostic guide and color atlas* (3^a ed.). St. Louis: Blackwell Publishing.
- Jalovecka, M., Sojka, D., Ascencio, M., y Schnittger, L. (2019). *Babesia* life cycle – when phylogeny meets biology. *Trends in Parasitology*, 35(5), 356-368.
- Jomarrón, I. G., y Ballester, E. F. (2020). Anemias hemolíticas adquiridas y congénitas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(21), 1201-1209.
- Kaneko, K., Wille, H., Mehlhorn, I., Zhang, H., Ball, H., Cohen, F. E., ... Prusiner, S. B. (1997). Molecular properties of complexes formed between the prion protein and synthetic peptides. *Journal of Molecular Biology*, 270(4), 574-586.
- Krauspenhar, C., Figuera, R.A., y Graca, D.L. (2003). Anemia hemolítica em cães associada a protozoários. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, 1(4), 273-281.
- Lemos, T.D., Cerqueira, A. de M., Toma, H.K., Silva, A.V., Corrêa, R.G., Paludo, G.R., y Almosny, N.R. (2012). Detection and molecular characterization of piroplasm species from naturally infected dogs in southeast Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 21(2), 137-142.
- Lemos, T. D., Toma, H. K., Assad, R. Q., Silva, A. V., Correa, R. G. B., y Almosny, N. R. P. (2017). Evaluación clínica y hematológica de perros infectados naturalmente con *Rangelia vitalii* en el sureste de Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 26(3), 307-313.
- Loretti A.P. (2002). Focal symmetrical hemorrhagic encephalomalacia associated with diminazene aceturate therapy in a dog. En *Anais III Reunión Argentina de Patología Veterinaria* (Rapave). Rosario, Santa Fe, Argentina.
- Loretti, A.P. (2012). Infecção por *Rangelia vitalii* (rangelióse) em cães. *Revista Cães e Gatos*, 28(156), 50-53.
- Loretti, A.P., Barros, S.S., Corrêa, A.M., Breitsameter I., Oliveira, L.O., Pescador, C.A., ... Meireles, L.R. (2003) Parasitism of dogs by *Rangelia vitalii* in Southern Brazil: clinical, pathological and ultrastructural study. En *Anais do XI Encontro Nacional de Patologia Veterinária (ENAPAVE)* (pp. 178-179). Botucatu.
- Loretti, A.P., y Barros, S.S. (2004). Infecção por *Rangelia vitalii* (“nambiuvú”, “peste de sangue”) em caninos: uma revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, 2(6), 128- 144.
- Loretti, A.P., y Barros, S.S. (2005). Hemorrhagic disease in dogs infected with an unclassified intraendothelial piroplasm in southern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 134(3- 4), 193-213.
- Martins, T.F., Lado, P., Labruna, M.B., y Venzal, J.M. (2014). El género *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) en Uruguay: especies, distribución, hospedadores,

- importancia sanitaria y claves para la determinación de adultos y ninfas. *Veterinaria*, 50(193), 26-41.
- Meyer, A., Todt, C., Mikkelsen, N.T., y Lieb, B. (2010). Fast evolving 18S rRNA sequences from Solenogastres (Mollusca) resist standard PCR amplification and give new insights into mollusk substitution rate heterogeneity. *BMC Evolutionary Biology*, 10, 70.
- Naudé, T.W., Basson, P.A., y Pienaar, J.G. (1970) Experimental diamidine poisoning due to commonly used babecides. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 37(3),173-84.
- Nava, S., Venzal, J.M., Gonzalez, D., Martins, T.F., y Guglielmone, A.A. (2017). *Ticks of the Southern Cone of America*. London: Academic Press.
- Neer, T. M. (1998). Ehrlichiosis: canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis. G. E. Greene, (Ed.), *Infectious diseases of the dog and the cat* (pp 139-154). Philadelphia: WB. Saunders.
- Nelson, R.W., y Couto, C.G. (2010). *Medicina interna de pequeños animales* (4a ed.). Barcelona: Elsevier.
- Ogrzewalska, M., Saraiva, D.G., Moraes-filho, J., Martins, T.F., Costa, F.B., Pinter, A., y Labruna, M.B. (2012). Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology*, 139(10), 1283 - 1300.
- Paim, C.B. (2012). Distúrbios hemostáticos e atividade das enzimas que hidrolisam nucleotídeos e nucleosídeo de adenina em cães infectados com *Rangelia vitalii* (Tesis doctorado). Universidade Federal de Santa Maria.
- Paim, F.C., Da Silva, A.S., Paim, C.B., França, R.T., Costa, M.M., Duarte, M.F., ... Lopes, S.T. (2013) Increased Cytokine and Nitric Oxide Levels in Serum of Dogs Experimentally Infected with *Rangelia vitalii*. *Korean Journal of Parasitology*, 51, 133-7.
- Paim, F. C., Dos Santos, A. P., Do Nascimento, N.C., Lasta, C.S., Oliveira, S. T., Messick, J.B., y Lopes, S.T. (2016). Development of a quantitative PCR for the detection of *Rangelia vitalii*. *Veterinary Parasitology*, 217, 113-117.
- Paim, C.B., Paim, F. C., Da Silva, A. S., Franca, R. T., Costa, M. M., Leal C. A. M., ... Lopes, S. T. A. (2012). Thrombocytopenia and platelet activity in dogs experimentally infected with *Rangelia vitalii*. *Veterinary Parasitology*, 185(2-4), 131-137.
- Pescador, C. A., Loretto, A. P., y Both, A. C. (2003). Intoxicação por aceturato de diminazeno em um canino: relato de caso. En *ENAPAVE- Encontro Nacional de Patologia Veterinaria*. Botucatu: FMVZ, UNESP.
- Pestana, B. R. (1910). O Nambyuvú. *Revista de Medicina, São Paulo*, 22, 423-426.

- Pinter, A., Dias, R. A., Gennari, S. M., y Labruna, M. B. (2004). Study of the seasonal dynamics, life cycle, and host specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acari: ixodidae). *Journal of Medical Entomology*, 41, 324-332.
- Plumb, D.C. (2015). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (8a ed.). Hoboken: Wiley.
- Rivero, R., Minoli, P., Parodi, P., Matto, C., Armúa-Fernández, M. T., Giannechini, E., ... Venzal, J. M. (2017). Descripción de un foco de rangeliosis canina en el litoral noroeste del Uruguay. *Veterinaria*, 54(208), 15-22.
- Rosenzweig, R., Nillegoda, N. B., Mayer, M. P., y Bukau, B. (2019). The Hsp70 chaperone network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(11), 665-680.
- Ruiz, M. F., Barolin J., Candellero, C., Zimmermann, R., Jaime, J., y Aguirre F. (2019) Hemoparásitos en caninos: coinfección de *Ehrlichia canis* y piroplasmas en un canino de la ciudad de Santa Fe. En *VII Jornada de difusión de la investigación y extensión*. Esperanza, Santa Fé. Recuperado de https://www.fcv.unl.edu.ar/investigacion/wp-content/uploads/sites/7/2018/11/13_1-SA-Ruiz-Hemoparasitosis.pdf
- Sanchez, R. O., Moré, G., y Eiras, D. (2017). Morphology of *Rangelia vitalii* parasitic stages in samples from naturally infected dogs. *Analecta Veterinaria*, 37(2), 60-65.
- Sarasúa, L. M., y Donati, N. R. (1976). Constatación de Bavesiosis canina en el departamento de Artigas (Uruguay). *Veterinaria (Montevideo)*, 12(62), 137-139.
- Schnittger, L., Ganzinelli, S., Bhoora, R., Omondi, D., Nijhof, M., y Christensen M.F. (2022). The Piroplasmida *Babesia*, *Cytauxzoon*, and *Theileria* in farm and companion animals: species compilation, molecular phylogeny, and evolutionary insights. *Parasitology Research*, 121, 1207-1245.
- Scodellaro, C., Pintos, M., Stornelli, M., y Arauz, M. (2016). Anemias regenerativas en caninos y felinos: revisión bibliográfica parte 1. *Veterinaria Cuyana*, 1(1), 22-28.
- Slappendel, R.J. (1988). Prize-winning paper Jubilee Competition: Canine leishmaniasis: A review based on 95 cases in the Netherlands. *Veterinary Quarterly*, 10(1), 1-16.
- Soares, J. F. (2014). História natural da rangeliose (Tesis de posgrado). Facultad de Veterinaria, Universidad de Sao Paulo.
- Soares, J.F., Carvalho, L., Maya, L., Dutra, F., Venzal, J. M., y Labruna, M. B. (2015). Molecular detection of *Rangelia vitalii* in domestic dogs from Uruguay. *Veterinary Parasitology*, 210(1-2), 98-101.
- Soares, J. F., Costa, F. B., Giroto-Soares, A., Da Silva, A. S., França, R. T., Taniwaki, S. A., ... Labruna, M. B. (2018). Evaluation of the vector competence of six ixodid tick species for *Rangelia vitalii* (Apicomplexa, Piroplasmorida), the agent of canine rangeliosis. *Ticks Tick Borne Disease*, 9, 1221-1234.

- Soares, J.F., Dall'Agnol, B., Costa, F.B., Krawczak, F.S., Comerlato, A.T., Rossato, B.C.D., ... Labruna, M.B. (2014). Natural infection of the wild canid, *Cerdocyon thous*, with the piroplasmid *Rangelia vitalii* in Brazil. *Veterinary Parasitology*, 202, 156-163.
- Soares, J.F., Giroto, A., Brandão, P., Da Silva, A., Franc, R., Lopes, S., Labruna, M.B. (2011) Detection and molecular characterization of a canine piroplasm from Brazil. *Veterinary Parasitology*, 180, 203-208.
- Soares, J.F., y Giroto-Soares, A. (2015). Rangeliose. En C. M. Ribeiro, (Eds.), *Enfermidades parasitarias por protozoarios em pequenos animais* (pp. 93-102). Rio de Janeiro: Rubio.
- Souza, V.K., Dall'Agnol, B., Souza, U.A., Webster, A., Peters, F.B., Favarini, M.R., ... Reck, J. (2019). Detection of *Rangelia vitalii* (Piroplasmida: babesiidae) in asymptomatic free-ranging wild canids from the Pampa biome. Brazil. *Parasitology Research*, 118, 1337-1342.
- Spagnol, C., Loretto, A., Correa, A., Pescador, C., Rozza, D., Conceição, E., ... Oliveira, L.C. (2003). Parasitismo de cães por *Rangelia vitalii* no Estado do Rio Grande do Sul. *Salão de Iniciação Científica. Livro de resumos*. Porto Alegre: UFRGS.
- Spolidorio, M.G., Labruna, M.B., Zago, A.M., Donatele, D.M., Caliani, K.M., y Yoshinari, N.H. (2009). Hepatozoon canis infecting dogs in the State of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Veterinary Parasitology*, 163(4), 357-361.
- Thrall, M. (2007). *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. São Paulo: Roca.
- Venzal, J. M., Castro, O., Cabrera, P. A., De Souza, C. G., y Guglielmone, A. A. (2003). Las garrapatas de Uruguay: especies, hospedadores, distribución e importancia sanitaria. *Veterinaria (Montevideo)*, 38(150-151), 17-28.