

COMUNICACIÓN

Primeros casos de infección canina con *Hepatozoon canis* en la ciudad de Cúcuta, Colombia

First cases of canine infection with *Hepatozoon canis* in the city of Cúcuta, Colombia

Daniel Leonardo Cala Delgado^{1,3,5}, Arly Katerine Noguera Gaona², Norquis Caled Álvarez Rubio³, Jefferson Yunis Aguinaga⁴

RESUMEN

Se describen dos casos de caninos infectados con *Hepatozoon canis* en la ciudad de Cúcuta, Colombia. La primera paciente de 18 meses de edad llegó a consulta con vómitos, anorexia y pérdida progresiva de peso. En el segundo caso se pretendía realizar ovariectomía preventiva, pero en los exámenes clínicos prequirúrgicos presentó anemia. Para los dos casos, el diagnóstico fue mediante extendido sanguíneo, observado a 100X. Para el segundo caso, el diagnóstico se confirmó con la prueba de PCR. El tratamiento instaurado fue sintomático, usando fármacos como oxitetraciclina y doxiciclina. Este es el primer reporte de hepatozoonosis en la ciudad de Cúcuta.

Palabras clave: emergente; frotis; ectoparásitos; protozooario; PCR

ABSTRACT

Two cases of canines infected with *Hepatozoon canis* are described in the city of Cúcuta, Colombia. The first patient of 18 months of age came to consultation with vomiting, anorexia, and progressive weight loss. In the second case, it was intended to perform

¹ Grupo de Investigación Los Araucos, Semillero de Investigación Cabalgando, Universidad Cooperativa de Colombia, sede Arauca. Arauca, Colombia

² Clínica Veterinaria Quinta Vélez, Cúcuta, Norte de Santander, Colombia

³ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, sede Arauca, Colombia

⁴ Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Estadual Paulista, Jaboticabal, Sao Paulo, Brasil

⁵ E-mail: daniel.cala@campusucc.edu.co

Recibido: 9 de febrero de 2018

Aceptado para publicación: 19 de julio de 2018

preventive ovariohysterectomy, but the patient presented anemia in the pre-surgical clinical tests. For both cases, the diagnosis was by blood smear, observed at 100X. For the second case the diagnose was confirmed by PCR. The treatment established was symptomatic, using drugs such as oxytetracycline and doxycycline. This is the first report of hepatozoonosis in the city of Cúcuta.

Key words: emergent; smear; ectoparasites; protozoa; PCR

INTRODUCCIÓN

La hepatozoonosis es producida por un protozooario del género *Hepatozoon*, conformado por cerca de 300 especies ampliamente distribuidas a nivel mundial (Sumrandee *et al.*, 2015). La enfermedad se reporta en reptiles (Maia *et al.*, 2014), aves (Merino *et al.*, 2014) y mamíferos (Meneses *et al.*, 2016). El *Hepatozoon* se encuentra en hospederos invertebrados hematófagos como garrapatas, ácaros, mosquitos, pulgas, piojos y moscas (Smith, 1996; Baneth *et al.*, 2001; Van *et al.*, 2015). La transmisión se presenta cuando el hospedador vertebrado intermediario ingiere el hospedador invertebrado definitivo (Greene, 2012). No se encuentran reportes de transmisión por medio de la saliva de los invertebrados hematófagos, como ocurre en otras enfermedades hemoparasitarias (Allen *et al.*, 2008).

La ingestión de invertebrados infectados con ooquistes esporulados por parte del huésped intermediario genera la liberación de esporozoítos en el tracto gastrointestinal. Estos atraviesan la pared del intestino y son transportados por el sistema circulatorio hasta los órganos diana (hígado, bazo y médula ósea), donde ocurre la fase de merogonia dando como resultado a merozoítos. Estos penetran a los neutrófilos y se transforman en gamontes que aparecen en la sangre periférica (Gavazza *et al.*, 2003). El ciclo se cierra cuando los hospederos invertebrados succionan sangre infectada del hospedador intermedio (Baneth *et al.*, 2007).

No todos los animales diagnosticados con hepatozoonosis presentan manifestaciones clínicas (Baneth *et al.*, 2013); sin embargo, cuando los organismos infectados se encuentran inmunosuprimidos pueden mostrar respuestas clínicas caracterizadas por miosistis crónica, debilidad y muerte (Mateus *et al.*, 2007). La hepatozoonosis en caninos produce anemia, fiebre, letargia, caquexia y pérdida progresiva de peso (Baneth *et al.*, 2003). Otras lesiones asociadas a la hepatozoonosis son uveítis, glaucoma, osteopatía hipertrófica, poliartritis y linfadenitis (Headley *et al.*, 2005; Acevedo *et al.*, 2009; Iveli *et al.*, 2015).

En América se han presentado reportes de *H. canis* en Brasil (Ramos *et al.*, 2015), Estados Unidos de Norteamérica (Allen *et al.*, 2008), Venezuela (Gómez *et al.*, 2015), Paraguay (Tintel, 2016) y Argentina (Ruiz *et al.*, 2013). El primer reporte en Colombia se hizo en 2004 en un canino macho Pitbull diagnosticado por medio de extendido sanguíneo en el laboratorio del Centro Médico Quirúrgico Veterinario de la Universidad Cooperativa de Colombia (CMQV-UCC), sede Bucaramanga (Arcila *et al.*, 2005).

La hepatozoonosis en Colombia fue considerada por Castellanos (2008) como enfermedad emergente, luego de haberse documentado la ocurrencia de cinco casos entre 2004 y 2007 en la ciudad de Bucaramanga (Mateus *et al.*, 2007). En el departamento de Antioquia fue expuesto otro caso de *H. canis* en 2009, donde el paciente presentó uveítis y glaucoma, lesiones asociadas a la infección

por este patógeno (Acevedo *et al.*, 2009). Por otro lado, no ha sido reportada la presencia de hepatozoonosis en caninos de otros departamentos de Colombia.

En el presente artículo se describen los dos primeros reportes de *Hepatozoon canis* en caninos de la ciudad de Cúcuta, departamento de Norte de Santander, Colombia.

CASOS CLÍNICOS

Primer Caso

Anamnesis

El 1 de febrero de 2016 fue atendido en la Clínica Veterinaria «Quinta Vélez», de la ciudad de Cúcuta, Norte de Santander, un canino hembra Schnauzer, de 1.5 años, 7 kg de peso. El propietario reporta que la mascota ha vomitado durante tres días seguidos, ha perdido peso, no realiza sus actividades con normalidad y presenta anorexia. La paciente cuenta con carné de vacunación y desparasitación actualizado.

Hallazgos al examen clínico

Paciente de carácter dócil, en estado caquéctico, condición corporal considerada como muy delgada (3 en una escala de 1 a 9) (Freeman *et al.*, 2011). A la palpación se encontró linfadenitis submandibular bilateral, dolor en el miembro posterior izquierdo, temperatura de 40.4 °C, mucosa ocular y gingival rosa pálido, tiempo de llenado capilar de 4 s, frecuencia cardíaca 110 lpm, frecuencia respiratoria de 22 por minuto y presencia de gran cantidad de garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*.

El diagnóstico presuntivo fue de enfermedades causadas por patógenos hematófagos como *Ehrlichia* sp y *Anaplasma* sp. No obstante, *Hepatozoon canis* fue consi-

derado como posibilidad, aunque de menor prioridad, dado que aún no se habían realizado reportes en Cúcuta.

Ayudas diagnósticas

Se colectó sangre de la vena cefálica en tubo con EDTA para la realización de hemograma y en tubo sin anticoagulante para obtener suero sanguíneo y evaluar niveles de alanina transaminasa y creatinina. Se evidenció ligera anemia (33%; referencia: 35-45%) y hemoglobina en el rango inferior, (11 g/dl; referencia: 11.6-15 g/dl). El recuento leucocitario reportó un aumento (30 400/ml; referencia: 7000-12 000/ml), neutrofilia (96%, referencia: 50-70%). Los valores de alanina transaminasa y creatinina fueron normales (valores de referencia: Pedroso *et al.*, 2010).

Se empleó la prueba de SNAP® 4Dx® Plus (Laboratorios IDEXX) para descartar enfermedades transmitidas por vectores (*Dirofilaria immitis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* y *Ehrlichia ewingii*) con resultado negativo. Con base a esto, se hicieron frotis sanguíneos con tinción hemacolor en el laboratorio de diagnóstico veterinario Labovet, pudiéndose constatar la presencia de un cuerpo ovalado en los glóbulos blancos; un neutrófilo con gametocito de *Hepatozoon* sp (Figura 1). No obstante, no se pudo confirmar por medio del PCR.

Tratamiento

El tratamiento inicial fue para mejorar la condición corporal y estabilizar al paciente. Luego del diagnóstico de infección por *Hepatozoon* sp se procedió a controlar la presencia del parásito durante nueve días de hospitalización (Cuadro 1) y posterior a ella (Cuadro 2). Se programó un control a los ocho días del tratamiento inicial observando evolución favorable. Los valores hemáticos se encontraron en los rangos normales para la especie en los controles posteriores.

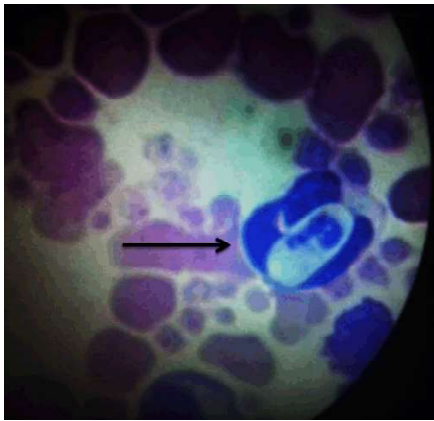


Figura 1. Frotis sanguíneo de perra. Se observa neutrófilo parasitado con gametocito de *Hepatozoon* sp (Flecha) Tinción Hemacolor®. x100

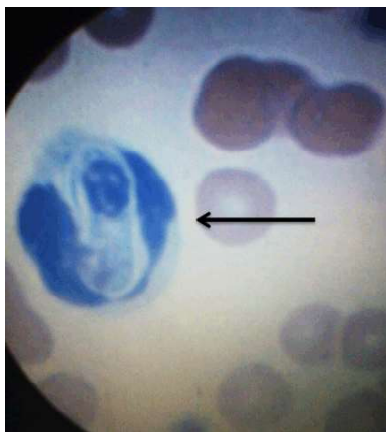


Figura 2. Frotis sanguíneo de perra. Se observa neutrófilo parasitado con gametocito de *Hepatozoon* sp (Flecha) Tinción Hemacolor®. x100

Segundo Caso

Anamnesis

Un canino hembra, de raza Lobo Siberiano, de 19 meses de edad, con peso de 17 kg fue llevado a la Clínica Veterinaria Quinta Vélez el 12 de enero de 2017 para que se le realizara una ovariectomía (OVH) preventiva. Las vacunas y despara-

sitación se encontraban al día. La paciente fue tratada contra hemoparásitos dos meses atrás y presentó epistaxis. Aparentemente, la paciente se encontraba sana al ingresar a la clínica.

Hallazgos al examen clínico

Paciente inquieto, condición corporal de 5 (escala de 1 a 9) (Freeman *et al.*, 2011), mucosa oral color rosa, tiempo de llenado capilar 3 s, frecuencia cardiaca 130 lpm, temperatura corporal 38.5 °C. La frecuencia respiratoria no se pudo evaluar dada la agitación del paciente.

Ayudas diagnósticas

Se realizó un cuadro hemático prequirúrgico encontrando anemia (hematocrito 25%, referencia: 35-45%), hemoglobinemia (8.3 g/dl, referencia: 11.6-15 g/dl), leucocitosis (16 000/ml, referencia: 7000-12 000/ml) y neutrofilia (82%, referencia: 50-70%). Las proteínas totales, plaquetas y creatinina estaban en rangos adecuados para la especie y la edad. En el frotis sanguíneo se observaron cuerpos de inclusión en algunos glóbulos blancos (Figura 2). (valores de referencia: Pedroso *et al.*, 2010).

Mediante la metodología descrita por Lata *et al.* (2009), se confirma que las muestras fueron negativas para *Anaplasma* sp y *Ehrlichia* sp, pero positivas para *Hepatozoon canis* y *Babesia* sp. La prueba cuenta con 99.9% de sensibilidad y especificidad, según el laboratorio de genética animal Mascolab en la ciudad de Cúcuta, Norte de Santander, Colombia.

Tratamiento

El paciente fue hospitalizado por 10 días, administrándosele fluidos endovenosos (0.9% NaCl), oxitetraciclina (4 mg/kg IV c/12 h),

Cuadro 1. Tratamiento instaurado durante la hospitalización en paciente canino diagnosticado con *Hepatozoon sp*

Medicamento	Dosis (mg/kg)	Vía	Intervalo (horas)	Duración (días)
Ondansetrón	0.5	IV	12	3
Omeprazol	0.5	IV	12	3
Dexametasona	0.5	IV	12	1
Oxitetraciclina	4	IV	12	7
Toltrazuril ¹	20	PO	24	-
Imizol ^{®1}	6	SC	-	-

¹ Se administró al segundo día de hospitalización

Cuadro 2. Tratamiento recomendado post-hospitalización en paciente canino diagnosticado con *Hepatozoon sp*

Medicamento	Dosis	Vía	Intervalo (horas)	Duración (días)
Diciclin100 ^{®1}	½ tableta	PO	12	15
Toltrazuril	2.4 ml	PO	24	7
Hemolitan [®]	1 ml	PO	12	20
Imizol ^{®2}	6 mg/kg	SC	-	2 ^{da} dosis
Hill's [®] Prescription Diet [®] a/d [®]	65 g	PO	6	15

¹ Después de la alimentación

² Control en la clínica

doxiciclina (5 mg/kg PO c/12 h), Glicopan[®]Pet (0.5 ml/kg PO c/12 h). Los resultados del cuadro hemático de control a los ocho días de instaurado el tratamiento mostraron resultados normales para la especie y edad.

DISCUSIÓN

Estos casos constituyen los primeros reportes de hepatozoonosis en caninos de la ciudad de Cúcuta, Colombia. El diagnóstico de *Hepatozoon canis* en muchos casos es

accidental y se encuentra cuando los pacientes son llevados a las clínicas veterinarias por otros motivos (de Fonseca *et al.*, 2016), al igual que el segundo caso del presente reporte.

La sintomatología clínica que mostraban los pacientes de estos casos clínicos fue muy similar a la descrito por Acevedo *et al.* (2009) en un canino de raza pastor alemán, con pérdida progresiva de peso, anorexia, decaimiento, dolor, temperatura de 39.5 °C; aunque tenía, además, uveítis y glaucoma asociados a *Hepatozoon canis*. La literatura científica

documenta infecciones concomitantes de hepatozoonosis con Parvovirus (Hervas *et al.*, 1995), *Ehrlichia canis* (Baneth *et al.*, 2013), toxoplasmosis (Harmelin *et al.*, 1992) y leishmaniasis (Rioux *et al.*, 1964). En el segundo caso de este reporte, el paciente presentó infección concomitante con *Babesia*.

A pesar de la dificultad reportada por Mateus *et al.* (2007) de diagnosticar esta enfermedad por medio de extendidos sanguíneos observados en el microscopio a 100X, donde la probabilidad de encontrar células afectadas en 1-2 de 1000 leucocitos es baja, en estos dos casos la principal herramienta de diagnóstico fue el frotis sanguíneo. Se observaron los gametocitos, con una coloración azul brillante, de forma alargada, rectangulares, midiendo en promedio 11 μm de largo y 5.2 μm de ancho, tal y como lo describe Eljadar *et al.* (2013).

El porcentaje de positividad en los extendidos de sangre periférica no alcanza el 5% (Castellanos, 2008), por lo cual se deben integrar otras ayudas diagnósticas. Las ecografías y radiografías permiten evidenciar alteraciones óseas, incremento de tamaño de órganos diana como hígado, bazo y ganglios (Adagio *et al.*, 2014). La biopsia de músculo y parénquima de diferentes tejidos muestran la presencia de esquizontes y quistes del parásito (Restrepo, 2013). También se pueden evidenciar merontes maduros de *Hepatozoon* spp con merozoítos en su interior, en órganos como el bazo, causando esplenitis (Mejía y Acevedo, 2016).

Mateus *et al.* (2007) indica como tratamiento aceturato de diminaceno (3.5 mg/kg IM, dosis única), dipropionato de imidocarb (5 mg/kg SC, dosis única o repetir a los 14 días), así como combinaciones de Piritamina-Clindamicina (0.25-10 mg/kg, respectivamente). Así mismo, se utiliza toltrazuril asociado con dipropionato de imidocarb (Tintel, 2016). Por otro lado, Pasa *et al.* (2011) no encontraron diferencias entre el uso individual del dipropionato de

imidocarb y la terapia asociativa con toltrazuril. Tratamientos experimentales con clindamicina demuestran reducción del porcentaje de animales infectados, mas no se logra una completa eliminación del parásito (de Tommasi *et al.*, 2014). La espiamicina suministrada de forma oral en dosis de 23 mg/kg c/24 h durante 10 días ayuda en la reducción de la parasitemia, pero no elimina totalmente el *H. canis* (Guendulain *et al.*, 2017).

La hepatozoonosis es considerada una enfermedad emergente en Colombia (Castellanos, 2008). El ambiente tropical del país proporciona condiciones propicias para la proliferación de los vectores que transmiten la enfermedad, tales como *R. sanguineus* (Tintel, 2016) y *R. turanicus* (Giannelli *et al.*, 2017). La ciudad de Cúcuta se caracteriza por tener climas adecuados para los transmisores de hemoparásitos, tales como *Ehrlichia canis* y *Babesia*; sin embargo, estos dos casos serían los primeros reportes de infección parasitaria en caninos por *Hepatozoon* sp, aunque se sospecha de la ocurrencia de casos previos, que por cuestiones económicas no se han diagnosticado de forma efectiva o por la baja probabilidad de observar el parásito por medio de frotis sanguíneos. La mejor forma de evitar estas enfermedades es controlando los ectoparásitos (Potter y Macintire, 2010).

LITERATURA CITADA

1. **Acevedo SP, Ramírez-Castrillón M, Restrepo LG. 2009.** Uveítis y glaucoma asociados a infección por *Hepatozoon canis*: reporte de un caso. Rev Colom Cienc Pec 22: 287-295.
2. **Adagio LM, Miguel MC, Meder AR, Rio FJ, Gimenez M, Hierro JL, Mariani E, et al. 2014.** Hepatozoonosis canina. Primeros 4 casos documentados en la ciudad de General Pico-Provincia de La Pampa-Argentina. Cienc Vet 16: 9-22.

3. **Allen KE, Li Y, Kaltenboeck B, Johnson EM, Reichard MV, Panciera RJ, Little SE. 2008.** Diversity of *Hepatozoon* species in naturally infected dogs in the southern United States. *Vet Parasitol* 154: 220-225. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.03.027
4. **Arcila Vh, Castellanos V, Díaz S, Sánchez M. 2005.** *Hepatozoon Canis* en Colombia. *Spei Domus* 1: 41-45.
5. **Baneth G, Samish M, Alekseev E, Aroch I, Shkap V. 2001.** Transmission of *Hepatozoon canis* to dogs by naturally-fed or percutaneously-injected *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *J Parasitol* 87: 606-611. doi: 10.1645/0022-3395(2001)087[0606:TOHCTD]2.0.CO;2
6. **Baneth G, Mathew JS, Shkap V, Macintire DK, Barta JR, Ewing SA. 2003.** Canine hepatozoonosis: two disease syndromes caused by separate *Hepatozoon* spp. *Trends Parasitol* 19: 27-31. doi: 10.1016/S1471-4922(02)-00016-8
7. **Baneth G, Samish M, Shkap V. 2007.** Life cycle of *Hepatozoon canis* (Apicom-plexa: Adeleorina: Hepatozoidae) in the tick *Rhipicephalus sanguineus* and domestic dog (*Canis familiaris*). *J Parasitol* 93: 283-299. doi: 10.1645/GE-494R.1
8. **Baneth G, Sheiner A, Eyal O, Hahn S, Beaufils JP, Anug Y, Talmi-Frank D. 2013.** Redescription of *Hepatozoon felis* (Apicomplexa: Hepatozoidae) based on phylogenetic analysis, tissue and blood form morphology, and possible transplacental transmission. *Parasite Vector* 6: 102. doi: 10.1186/1756-3305-6-102
9. **Castellanos VT. 2008.** Hepatozoonosis canina, enfermedad emergente en Colombia. *Spei Domus* 12: 7-9.
10. **De Fonseca T, Araújo E, dos Reis Lima LT, da Silva MG, Fonseca A, Costa S, Neto JB. 2016.** Infecção por *Hepatozoon* sp em canino doméstico: Relato de caso. *PUBVET* 11: 207-312. doi: 10.22256/pubvet.v11n3.272-275
11. **de Tommasi AS, Giannelli A, de Caprariis D, Ramos RA, de Paola G, Crescenzo G, et al. 2014.** Failure of imidocarb dipropionate and toltrazuril/emodepside plus clindamycin in treating *Hepatozoon canis* infection. *Vet Parasitol* 200: 242-245. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.12.013
12. **Eljadar MSM, Singla LD, Mustafa RAA, Uppal SK. 2013.** Morphometric variations in gametocytes of *Hepatozoon canis* from naturally infected dogs. *J Parasitic Dis* 37: 143-147. doi: 10.1007/s12639-012-0149-5
13. **Freeman L, Becvarova I, Cave N, Mac-Kay C, Nguyen P, Rama B, Takeshima R. 2011.** Guía para la evaluación Nutricional. *Clin Vet Peq Anim* 31: 91-102.
14. **Gavazza A, Bizzeti M, Papini R. 2003.** Observations on dogs found naturally infected with *Hepatozoon canis* in Italy. *Rev Med Vet-Toulouse* 154: 565-571.
15. **Giannelli A, Lia RP, Annoscia G, Buonavoglia C, Lorusso E, Dantas-Torres F, et al. 2017.** *Rhipicephalus turanicus*, a new vector of *Hepatozoon canis*. *Parasitology* 144: 730-737. doi: 10.1017/S003118201600250
16. **Gómez E, Valle D, Toledo J, Simoni Z, Díaz A, Henriquez A, Nieves M. 2015.** First discovery of *Hepatozoon* and other hemotropics in canine domestic of the Sucre Municipality, Sucre state, Venezuela. *Bol Malar Salud Ambi* 55: 94-104.
17. **Greene CE. 2012.** Infectious diseases of the dog and cat. 4th ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders. 1376 p.
18. **Guendulain C, González G, Babini S, Caffaratti M, González P, Bessone A, Soler E, Tissera MC. 2017.** Evaluación de la eficacia de algunos fármacos para el tratamiento de la hepatozoonosis canina. *Analecta Vet* 37(1). doi: 10.24215/15142590e002
19. **Harmelin A, Dubey JP, Yakobson B, Nyska A, Orgad U. 1992.** Concurrent *Hepatozoon canis* and *Toxoplasma gondii* infections in a dog. *Vet Parasitol* 43: 131-136. doi: 10.1016/0304-4017(92)90055-E

20. **Headley SA, Ribeiro EA, dos Santos GJ, Bettini CM, Júnior EM. 2005.** Canine hypertrophic osteopathy associated with extra-thoracic lesions. *Cienc Rural* 35: 941-944. doi: 10.1590/S0103-84782005000400033
21. **Hervás J, Carrasco L, Gómez-Villamandos JC, Méndez A, Sierra MA. 1995.** Acute fatal hepatozoonosis in a puppy: histopathological and ultrastructural study. *Vet Rec* 137: 518-519. doi: 10.1136/vr.137.20.518
22. **Iveli S, Casas L, Machuca M, Eiras DF, Del Amo A. 2015.** Poliartritis asociada a hepatozoonosis canina: descripción de un caso. *Analecta Vet* 35: 25-29.
23. **Lasta C, Santos A, Mello F, Lacerda L, Messick, J, Díaz González F. 2009.** Infecção por *Hepatozoon canis* em canino doméstico na região Sul do Brasil confirmada por técnicas moleculares. *Ciênc Rural* 39: 2135-2140. doi: 10.1590/S0103-84782009005000160
24. **Maia JP, Crottini A, Harris DJ. 2014.** Microscopic and molecular characterization of *Hepatozoon domerguei* (Apicomplexa) and *Foleyella furcata* (Nematoda) in wild endemic reptiles from Madagascar. *Parasite* 21: 1-14. doi: 10.1051/parasite/2014046
25. **Mateus AA, Cala FA, Vargas G, Arcila VH, Castellanos V. 2007.** Reporte de casos clínicos con *Hepatozoon canis* en el centro médico quirúrgico veterinario de la Universidad Cooperativa de Colombia. *REDVET* 8(5). [Internet]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050507/050705.pdf>
26. **Meneses A, Alvarado G, Runnebaum M, Herrera M, Gutiérrez-Espeleta G, Chaves A. 2016.** Primer reporte de *Hepatozoon procyonis* en Mapaches de Costa Rica. *Rev Cienc Vet* 34: 51-54. doi: 10.15359/rcv.34-1.4
27. **Merino S, Martínez J, Masello JF, Bedolla Y, Quillfeldt P. 2014.** First molecular characterization of a *Hepatozoon species* (Apicomplexa: Hepatozoidae) infecting birds and description of a new species infecting storm petrels (Aves: Hydrobatidae). *J Parasitol* 100: 338-343. doi: 10.1645/13-325.1
28. **Mejía C, Acevedo C. 2016.** Diagnóstico histopatológico de esplenitis no supurativa en un canino producida por *Hepatozoon* spp. Un reporte de caso. Tesis de Especialización. Colombia: Univ. de Antioquia. 21 p.
29. **Pasa S, Voyvoda H, Karagenc T, Atasoy A, Gazyagci S. 2011.** Failure of combination therapy with imidocarb dipropionate and toltrazuril to clear *Hepatozoon canis* infection in dogs. *Parasitol Res* 109: 919-926. doi: 10.1007/s00436-011-2334-3
30. **Pedrozo R, Quintana G, Bazán A, Florentín M. 2010.** Valores hematológicos de referencia en caninos adultos aparentemente sanos, que concurren a una clínica privada de Asunción. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 8(2): 5-13.
31. **Potter TM, Macintire DK. 2010.** *Hepatozoon americanum*: an emerging disease in the south central/southeastern United States. *J Vet Emerg Crit Care* 20: 70-76. doi: 10.1111/j.1476-4431.2009.00508.x
32. **Ramos CAM, Babo VJ, Pedroso TC, Souza AF, Araújo FE, Cleveland HPK. 2015.** Molecular identification of *Hepatozoon canis* in dogs from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Braz. J Vet Parasitol* 24: 247-250. doi: 10.1590/S1984-29612015019
33. **Restrepo CC. 2013.** La ayuda diagnóstica es importante: caso de *Hepatozoon* spp. *Biosalud* 12: 121-126.
34. **Rioux JA, Golvan YJ, Honin R. 1964.** Mixed *Hepatozoon canis* and *Leishmania canis* infection in a dog in the Sets area, France. *Ann Parasit Hum Comp* 39: 131-135.
35. **Ruiz MF, Zimmermann RN. 2013.** Hallazgo de *hepatozoon canis* en caninos (*canis familiaris*) en la ciudad de esperanza, Santa Fe (Argentina). *FAVE Cienc Vet* 12: 15-20. doi: 10.14409/favecv.v12i1/2.4542

36. **Smith TG. 1996.** The genus *Hepatozoon* (Apicomplexa: Adeleina). *J Parasitol* 82: 565-585. doi: 10.2307/3283781
37. **Sumrandee C, Baimai V, Trinachartvanit W, Ahantarig, A. 2015.** *Hepatozoon* and *Theileria* species detected in ticks collected from mammals and snakes in Thailand. *Ticks Tick-Borne Dis* 6: 309-315. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.02.003
38. **Tintel M. 2016.** Reporte de cinco casos clínicos de hepatozoonosis en caninos de Paraguay. *REDVET* 17(9). [Internet]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090916/091611.pdf>
39. **Van As J, Davies AJ, Smit NJ. 2015.** Life cycle of *Hepatozoon affluomaloti* sp. n. (Apicomplexa: Haemogregarinidae) in crag lizards (Sauria: Cordylidae) and in culicine mosquitoes from South Africa. *Folia Parasit* 62: 1-9. doi: 10.14411/fp.2015.008