

25
24

Trabajo final escrito de la práctica profesional supervisada

ENDOTOXEMIA EN EL EQUINO: DIAGNOSTICO
ORIENTADO A PROBLEMAS

para titulación en la modalidad de equinos
presentado ante la división de estudios profesionales
de la

Facultad de medicina veterinaria y zootecnia
de la

Universidad Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista
por

Gustavo Cisneros González

M.V.Z., M.S., ACVIM, Dipl. Maria Masri Daba y M.V.Z. Enrique Núñez

México D.F. a 10 de Febrero de 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Causas.....	3
Signos.....	4
Patogénesis.....	5
Interacciones celulares.....	8
Células endoteliales.....	21
Efectos.....	23
Mecanismos de acción.....	28
Tratamiento.....	34
Soporte cardiovascular.....	38
Inmunoterapia.....	44
Desarrollo de las causas.....	47
Conclusiones.....	63
Bibliografía.....	64

RESUMEN

GIJNEROS GONZALEZ GUSTAVO. ENDOTOXEMIA EN EL EQUINO:
DIAGNOSTICO ORIENTADO A PROBLEMAS: PPS en la modalidad de
Equinos

(bajo la asesoría de M.V.Z, M.S., ACVIM. Dipl. María Maeri
Daba y M.V.Z. Enrique Nuñez Hernández)

La endotoxemia es una secuela común de una variedad de enfermedades infecciosas y desórdenes gastrointestinales en el equino; como metritis, pleuritis, bronconeumonía, septicemia, colitis e isquemia intestinal. Aunque la causa inicial puede ser manejada con éxito clínico, varios caballos afectados son perdidos a causa de la endotoxemia, que puede provocar un colapso cardiovascular, falla orgánica multisistémica, laminitis y coagulopatías.

INTRODUCCION

ENDOTOXEMIA EN EL EQUINO.

La endotoxemia es una enfermedad importante que afecta a los caballos. Las condiciones que causan endotoxemia en caballos adultos estan asociadas con una alta incidencia de complicaciones, y un pronóstico pobre, a menos de que medidas terapeuticas extremas sean tomadas en los primeros estadios de la enfermedad. A pesar de las desfavorables caracteristicas de la endotoxemia, esta no es definitivamente fatal, y algunos caballos afectados pueden regresar a una vida util y productiva. (17)

La flora intestinal de los equinos sanos esta formada, entre otras, por una poblacion relativamente estable de bacterias gram negativas. Durante la bacteriolisis fisiologica y durante las etapas de crecimiento acelerado de las bacterias, las endotoxinas son liberadas al medio que las rodea. Por esta razon se considera normal el aislamiento de endotoxinas en el contenido intestinal, ciego y colon. En equinos clinicamente sanos se han encontrado valores superiores a los 50 microgramos/ml en el contenido cecal, lo cual es normal. (18)

La membrana celular de las bacterias gram negativas consiste de una membrana externa y una capa rigida de peptoglicano y una membrana citoplasmatica interna. La membrana externa es una bicapa lipidica cuya caracteristica es un componente lipopolisacárido (endotoxina). El lipopolisacárido(LPS) sirve como una barrera permeable y es

un receptor para bacteriofagos siendo un factor importante de patogenicidad. (15)

La endotoxina es un complejo termolabile que otorga la mayoría de las propiedades antigénicas y tóxicas a este tipo de microorganismos. El complejo endotoxina está formado por dos conglomerados de polisacáridos, fosfolípidos y una variable de cantidad de proteínas. El polisacárido O específico externo es propio para cada capa bacteriana y otorga las propiedades antigénicas y la especificidad serológica. El lípido A está localizado en la capa interna de la pared celular, es biológicamente activo y le concede a la molécula sus propiedades tóxicas. La estructura química del lípido A es similar en todas las bacterias gram negativas. (21, 18, 16)

Las endotoxinas son liberadas en el medio cuando las bacterias gram negativas tienen una proliferación muy rápida o muerte acelerada. (12)

CAUSAS QUE PROVOCAN ENDOTOXEMIA.

La endotoxemia es un componente potencial de varias enfermedades de los equinos como son las alteraciones intestinales, retención placentaria, condiciones reproductivas como pleuroneumonía, peritonitis, metritis, septicemia, colitis infecciosa, especialmente prevalente en salmonellosis. (18, 16)

El estrés severo en caballos de carrera provoca un significativo incremento en los niveles de LPS plasmático. El

incremento en la concentración de LPS puede ser debido a que durante la carrera exista una reducción en el flujo sanguíneo esplénico, como un resultado de la combinación de la activación adrenérgica así como una elevación en la temperatura corporal. Es de interés el decremento de la concentración de IgG contra LPS después de realizar ejercicio; ésta es a causa la unión y neutralización de LPS que han entrado a la circulación sistémica debido al estrés. Se debe de entender que sin la concentración natural de IgG contra LPS, la concentración de LPS debería de ser más alta. Las concentraciones de IgG contra LPS son significativamente más altas antes de la carrera. La razón de esto es que durante el ejercicio pequeñas cantidades de LPS entran en la circulación sistémica con una consecuente respuesta inmune. (2)

SIGNOS

Los signos que se presentan durante la endotoxemia son similares a los signos de la enfermedades causales, los cuales son, fiebre, taquicardia, taquipnea, depresión, anorexia, las mucosas pueden estar palidas, congestivas, o cianóticas, y el tiempo de llenado capilar aumentado. (18, 16)

PATOGENESIS DE ENDOTOXEMIA.

Acceso a sangre.

Para que las endotoxinas puedan ejercer su efecto patológico, deben de llegar a la circulación sistémica por medio de los siguientes mecanismos: 1) Aunque la mucosa intestinal es una eficiente barrera para el paso transmural de endotoxinas, pequeñas cantidades de lipopolisacáridos son absorbidos en la circulación portal por difusión pasiva o por algunos mecanismos de transporte alcanzando así la circulación periférica. (21) Significativas cantidades de LPS escapan del intestino cuando la mucosa de este está lesionada por una isquemia intestinal, trauma, radiación ionizante, sobrecrecimiento bacteriano, disminución intraluminal del pH, o una enfermedad inflamatoria intestinal, como alteraciones obstructivas, vasculitis parasitarias, enfermedades trombóticas o modificaciones en el contenido intestinal, bajo estas circunstancias entra en el sistema mesenterico venoso. (21,19). Estas condiciones no solo sobrepasan temporalmente la capacidad del hígado para remover LPS de la circulación portal, aunado a un movimiento transmural de endotoxinas a la cavidad peritoneal alcanzando así la circulación periférica. (21,17) Aunque no ha sido estudiado en caballos, el ducto torácico es un importante puente hepático de endotoxinas de la cavidad peritoneal e intestinal a la circulación sistémica en otras especies. (21)

2) Sobrepasando la capacidad de eliminar las endotoxinas por parte del sistema reticuloendotelial hepático. (18)

Las endotoxinas son removidas por las células de Kuffer no alcanzando así la circulación periférica. La importancia del hígado en la eliminación de LPS de la circulación portal, está confirmada por estudios que muestran la correlación entre la concentración de endotoxina en el plasma y el grado de falla hepática.

Una vez que la endotoxina entra a la circulación sistémica, se une a una proteína reactiva de la fase aguda conocida como proteína ligadora de LPS interactuando con un complejo receptor de proteína en la superficie de las células mononucleares estimulando estas células a sintetizar numerosos mediadores inflamatorios.

EFFECTOS PATOLOGICOS DE LA ENDOTOXINA.

1) Un efecto tóxico directo de las endotoxinas sobre las células endoteliales vasculares, las plaquetas y los leucocitos. (18)

2) activación del complemento plasmático, lo que da como resultado una activación del sistema de coagulación y la producción de bradicinina. (18)

3) iniciación de la producción de prostaglandinas celulares. (18)

4) Amplios efectos sobre los endotelios vasculares mediados por la generación y la liberación de otras

sustancias vasodilativas como son leucotrienos, catecolaminas e histaminas. (18)

LOCALIZACION TISULAR.

Una vez que LPS llega a circulación se une rapidamente a lipoproteinas plasmáticas de alta densidad y son removidas de la circulación por el sistema de fagocitos mononucleares, principalmente en el hígado. La vida media de LPS en el plasma es generalmente muy corta aunque varía entre especies animales y la capacidad del sistema de fagocitos mononucleares. Diferentes grados de agregación de moléculas de endotoxina se dan con diferentes proteínas plasmáticas modificando su cinética. (21)

Los LPS se unen a la superficie celular en forma no especifica aunque se sugiere que estan involucrados receptores de superficie. Interacciones no especificas pueden tomar la forma de adsorción pasiva o una intercalación activa intramembrana dada por fuerzas hidrofóbicas. El tipo de LPS así como la célula involucrada pueden determinar que la unión ocurra. El LPS altamente purificado ha demostrado que se internalizan en las células de Kupffer por medio de adsorción y pinocitosis, pero el LPS es internalizado por endocitosis receptormediada en macrófagos peritoneales. (21)

INTERACCIONES CELULARES.

Una vez internalizado el LPS por los macrófagos, éstos son degradados a ácidos grasos y cadenas de polisacáridos; de esta forma los fagocitos se activan y aumentan el efecto secretor, fagocítico y funciones cidas. (21)

La unión inicial de LPS a la membrana de los fagocitos puede ser debido a la interacción de la región poliacarídica hidrofílica de la molécula de LPS con los receptores específicos, así también acción directa de la fracción hidrofóbica del lípido A del LPS con la membrana plasmática es necesaria para la estimulación óptima del macrófago. Aunque muchos tipos de células responden al LPS, hay evidencia que sugieren que los fagocitos mononucleares son los más importantes en la patogénesis de la endotoxemia. Los macrófagos activados tienen un gran número de diferencias morfológicas, funcionales y metabólicas en comparación al resto de las células. Estos son más grandes y tienen una capacidad de adherencia incrementada así como difusión, formación de pseudópodos y pínositos. Los macrófagos activados tienen aumentada la habilidad para destruir microorganismos intracelulares y células tumorales, incrementando su capacidad de liberar una variedad de enzimas hidrolíticas y otros factores antimicrobianos. (21)

Lo más importante en la patogénesis de endotoxemia es que los macrófagos activados secretan un gran número de sustancias proinflamatorias. Las endotoxinas afectan la membrana de los fagocitos mononucleares resultando en la

generación de importantes mediadores. (21)

EICOSANOIDES

Durante su interacción con la superficie del macrófago, las endotoxinas activan la enzima de las membranas, fosfolipasa A, que separa el ácido araquidónico de la membrana fosfolipídica celular. El ácido araquidónico es un ácido graso insaturado incorporado en los fosfolípidos de la membrana plasmática de los mamíferos. (16) Una vez que el ácido araquidónico es liberado, es metabolizado por dos sistemas enzimáticos, ciclooxigenasa y lipoxigenasa, que produce los eicosanoides fisiológicamente activos. La capacidad de de los macrófagos en cuanto a la producción de eicosanoides y ácido araquidónico se incrementa en respuesta al LPS. Los productos finales de la ciclooxigenasa son las prostaglandinas E2, F2, I2 y tromboxano A2. Prostaglandinas I2 o prostaciclina y tromboxano A2 son potentes compuestos vasoactivos que provocan disfunción hemodinámica temprana durante la endotoxemia. El tromboxano A2 es un vasoconstrictor e induce agregación plaquetaria, por el contrario la prostaciclina causa vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. La endotoxina induce un incremento en las concentraciones plasmáticas de tromboxano A2 que se correlaciona con una hipertensión aguda pulmonar. La prostaciclina provoca una subsecuente hipertensión sistémica arterial e inadecuada perfusión tisular durante la endotoxemia. con la inducción de agregación plaquetaria, el

tromboxano A₂ contribuye a una coagulopatía, que tiene un importante papel en la letalidad inducida por la endotoxina. (21)

Alternativamente el ácido araquidónico es metabolizado por la cascada de la lipoxigenasa para formar leucotrienos.

Estos productos de la lipoxigenasa tienen profundos efectos en la microcirculación y promueven la salida de líquidos a través de las membranas endoteliales. Los leucotrienos C₄, D₄, E₄ son potentes bronco y vasoconstrictores e incrementan la permeabilidad capilar, que puede potencializar la isquemia tisular durante la endotoxemia. El leucotrieno E₄ es un potente quimiotáctico para neutrófilos en áreas de inflamación y promueve la adherencia neutrófilo-vascular que impide el flujo sanguíneo en la microcirculación. Los leucotrienos también pueden mediar la inducción de prostaglandinas y tromboxano A₂ por los macrófagos, llevando a una retroalimentación positiva en la patofisiología de endotoxemia. (21,16)

INTERLEUCINA-1.

Esta es producida principalmente por fagocitos mononucleares, que funciona como un importante mediador de varios procesos infecciosos, inflamatorios e inmunológicos en el huésped. Los LPS bacterianos son potentes estimuladores en la síntesis de interleucina-1 por el macrófago y muchos de los efectos patológicos de LPS pueden ser inducidos por la interleucina-1. Aunque clásicamente se

describe como una señal de monocitos antigeno-estimulados que causan proliferación y sensibilización de linfocitos T, la interleucina-1 posee otras importantes actividades biológicas, que constituyen la respuesta aguda. La interleucina-1 induce fiebre e incrementa el número de neutrófilos inmaduros circulantes, proteólisis muscular por incremento de prostaglandina E2, producción hepática aguda de proteína y reducción de la síntesis de albumina. La interleucina-1 es un potente quimiotáctico para neutrófilos y actúa en las células endoteliales induciendo síntesis de prostaciclina, factor activador de plaquetas, actividad procoagulante y una proteína neutrofiloadhesiva. Muchas de las funciones de la interleucina-1 durante la endotoxemia son paralelas al factor de necrosis tumoral y posteriormente se estimula la liberación de interleucina-1 por el macrófago. (21)

INTERLEUCINA-6.

La interleucina-6 (IL-6) es producida por fagocitos mononucleares, fibroblastos y células endoteliales en respuesta a numerosos estímulos inflamatorios, incluyendo el LPS. La acción más importante de interleucina-6 incluye la estimulación de la diferenciación final de linfocitos B a células productoras de anticuerpos e induce la producción de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos, estimulación en el crecimiento de hibridomas y estimulación de la hematopoyesis. Esta también puede actuar como pirógeno endógeno, se piensa que la vía de acción es por la producción

de PGE₂, que es un mediador hipotalámico de la fiebre.
(21,22)

COAGULACION

Las endotoxinas pueden iniciar la coagulación intravascular y las alteraciones trombotógicas a través de varios mecanismos: 1) activación directa del factor de Hageman (XII); 2) Lesión plaquetaria con la consiguiente liberación de los factores que activan el mecanismo de coagulación; 3) Daño en los endotelios vasculares, con lo que se activa el factor XII y favorece la agregación plaquetaria; 4) activación del complemento en forma directa o indirecta; 5) Lesión plaquetaria a través del complemento; 6) activación de la tromboplastina celular y por lo tanto del mecanismo intrínseco de la coagulación; 7) disminución de los niveles del factor VII; 8) Lesión en las plaquetas con liberación del factor III. La activación del sistema de coagulación y la formación intravascular de coágulos afecta en forma adversa a la micro y macrocirculación y puede conducir al desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID). (18)

ACTIVIDAD PROCOAGULANTE:

Los fagocitos mononucleares contribuyen a la activación de la coagulación inducida por endotoxinas por medio de la síntesis y expresión de factores de membrana plasmática que inician la coagulación. El factor procoagulante más frecuentemente expresado que se cree que tiene la mayor

significado clínica es la tromboplastina o factor tisular. Los monocitos equinos expresan tromboplastina como actividad procoagulante en respuesta al LPS. La presencia de fibrina en la superficie de fagocitos mononucleares LPS activados sugieren que la actividad procoagulante puede iniciar la trombosis microvascular que ocurre durante la endotoxemia. La endotoxina también induce la expresión de actividad procoagulante por las células endoteliales contribuyendo a la propagación de una coagulopatía diseminada. Tanto interleucina-1 como TNF inducen la expresión de actividad procoagulante por monocitos y células endoteliales, creando una retroalimentación positiva para la disfunción de la coagulación inducida por endotoxina. (21)

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS.

Un fosfolípido único llamado factor activador de plaquetas (PAF) está implicado en la patogénesis de endotoxemia. Caracterizado como un mediador basófilo derivado de anafilaxis. El PAF es liberado de una variedad de células, incluyendo macrófagos, en respuesta a numerosos estímulos inflamatorios, induciendo agregación y degranulación de plaquetas. El PAF estimula la agregación, quimiotaxis y secreción granular tanto de leucocitos como de monocitos y polimorfonucleares. Activa macrófagos y causa contracción del músculo liso visceral, incluyendo broncoconstricción; tiene un efecto inotrópico negativo y arritmogénico en el corazón; incrementa la permeabilidad vascular, causando edema y

hemocoagulación sistémica; e induciendo una hipotensión profunda. El PAF puede producir sus efectos directamente o a través de la liberación de otros mediadores vasoactivos o inflamatorios. La formación de eicosanoides puede ser la ruta primaria por lo cual PAF media la morbilidad inducida por endotoxina. PAF macrófagoderivada puede estimular la síntesis de eicosanoides por macrófagos perpetuando el efecto de cascada de la activación de los macrófagos iniciada por la endotoxina. (21)

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Este factor de necrosis tumoral (TNF) es producido por macrófagos activados en respuesta a LPS. El TNF es un mediador inicial de los efectos del LPS, que inician un número de eventos y formación de otras moléculas que son los efectores finales de shock y daño tisular. Las prostaglandinas y tromboxano O_2 son probables mediadores de los efectos del TNF y pueden ser prevenidos por inhibidoras de la ciclooxigenasa. Los macrófagos y las células endoteliales producen interleucina-1 en respuesta al TNF. Éstos representan el segundo mecanismo por el cual TNF puede actuar como un pirógeno endógeno. Los neutrófilos son activados y estimulados para adherirse al endotelio vascular por el TNF, contribuyendo a los cambios inflamatorios que ocurren en varios tejidos durante la endotoxemia. La respuesta de las células endoteliales al TNF incluye realineación estructural, producción de proteínas adherentes

de neutrófilos, y expresión de actividad procoagulante y una disminución de trombosmodulina. (20,21)

Estas respuestas favorecen la hemostasis y potencializan la coagulopatía que se asocia con la endotoxemia. El TNF tiene efectos similares a la interleucina-1 en la funcionalidad del hígado, y ambas hormonas inducen la respuesta de la fase aguda. (21)

El TNF es el punto central de la patogénesis del shock endotóxico. Primero, incrementándose rápidamente sus niveles en sangre subsiguiente a la administración del LPS o bacterias gram negativas, sus niveles más altos en suero se alcanzan de 90 a 120 minutos de administrado. Segundo, la administración sistémica de TNF purificado en animales de laboratorio produce la mayoría de los cambios fisiológicos asociados con endotoxemia. Por último los anticuerpos monoclonales que se producen en contra de TNF previniendo la mayoría de los efectos dañinos de la endotoxemia y reducen significativamente la mortalidad inducido por LPS durante la sepsis de bacterias gram negativas. (20,21)

OTROS MEDIADORES.

Otras citosinas derivadas de los macrófagos producen cambios hematológicos y bioquímicos que acompañan a la endotoxemia. La respuesta de leucocitos a la endotoxina incluye una pronta y profunda neutropenia, seguida en algunas horas por una neutrofilia. El mecanismo por el cual la endotoxina induce neutropenia incluye marginación y secuestro

de neutrófilos circulantes en la vasculatura de los pulmones. La subsecuente neutrofilia, es debido gran parte a un factor estimulante de colonias (CSF) que es un macrófago derivado, este incrementa la granulopoyesis intramedularmente. TNF aumenta la producción de granulocitosmacrófagos CSF y macrófagos CSF, contribuyendo a la cascada de mediadores que inducen la leucocitosis neutrofilica. (21)

La hipoglicemia es una manifestación común en endotoxemia en potros, ocurre cuando la producción de la glucosa hepática decrece y los almacenes de glicógeno son consumidos durante la endotoxemia. La inhibición de la gluconeogénesis por endotoxinas es debido, en parte, a la acción de un factor córtico-antagonizante secretado por macrófagos, que previene la inducción de enzimas necesarias por el cortisol. Es una actividad semejante a la insulina por los macrófagos aumentan el uso de la glucosa tisular, contribuyendo a la hipoglicemia. La hipotensión y subsecuente falla orgánica que se desarrolla durante el shock endotóxico es parcialmente debido a una disfunción cardíaca que es producida por factores que son generados por macrófagos. Especies reactivas al oxígeno (ROS), PAF o metabolitos intermedios del ácido araquidónico han sido sugeridos como candidatos para explicar esta depresión cardíaca. El término especies oxigenoreactivas incluye una variedad de compuestos que surgen primariamente del metabolismo respiratorio de fagocitos activados. Los fagocitos mononucleares tienen un incremento en su capacidad de producir ROS cuando son

expuestos a LPS, y la endotoxemia está definitivamente acompañada por un incremento en ROS, que puede ser mediada por la activación del complemento. Muchas de las acciones tóxicas de ROS incluyen lisis de la membrana celular, activación enzimática y degradación de la matriz extracelular, que contribuye una falla orgánica local o multisistémica. (21)

Metabolitos del oxígeno y actividad citolítica de los fagocitos

La función primaria de el estallido respiratorio de los fagocitos y la producción de oxígeno y sus subsecuentes metabolitos, es el destruir los microorganismos fagocitados. Aunque por si solo el oxígeno tiene una actividad mínima bactericida, uno de los principales mecanismos por el cual los fagocitos destruyen las bacterias es mediado por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y sus metabolitos. (24) La actividad bactericida de H_2O_2 es aumentada por algunos metales y el ácido ascórbico. Los radicales de hidrógeno, que son generados por los fagocitos, tienen un importante papel en la eliminación de bacterias. El superóxido dismutasa y catalasa pueden bloquear la actividad bactericida de 1) sistemas enzimáticos que producen O_2^- y H_2O_2 y 2) fagocitos activados. Además, los eliminadores de radicales hidrógeno como cisteína y manantol, inhiben la actividad bactericida de estos sistemas. (7)

Relación de radicales oxígeno en el daño por isquemia-reperfusion

El daño tisular asociado con isquemia se relaciona con la producción de radicales oxígeno. La isquemia es producida por hipoperfusión o por oclusión mecánica de arterias. Una isquemia transitoria en intestino delgado provoca un incremento en la permeabilidad capilar y salida de albumina. Sin embargo, el incremento en la permeabilidad capilar que se observa durante la reperfusion puede ser bloqueado por allopurinol cuando es administrado sistemicamente. (7)

El allopurinol inhibe la actividad de la xantina oxidasa y bloquea la generación de O_2^- y H_2O_2 . (7)

El mecanismo de producción de radicales oxígeno en tejidos isquémicos es afectado por cambios en el metabolismo de las purinas en las células isquémicas. Este daño está asociado con el metabolismo secuencial de ATP a hipoxantina y con la conversión proteolítica de xantina/hipoxantina deshidrogenasa - hipoxantina oxidasa (7). Durante reperfusion de los tejidos isquémicos, la xantina oxidasa metaboliza la hipoxantina y xantina a ácido úrico; son generados O_2^- y H_2O_2 . (7)

La conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico termina con las purinas funcionales de las células isquémicas y con la habilidad de las células dañadas para mantener concentraciones adecuadas de nucleótidos de alta energía, que son necesarios para mantener las funciones normales. (7)

Mecanismos patogénicos similares suceden en el daño isquémico en el riñón, corazón y sistema nervioso central. (7)

Aún cuando el oxígeno es esencial para la existencia de los organismos aeróbicos, estudios recientes demuestran que la exposición de las células a altas concentraciones de oxígeno por largos periodos puede resultar en daño celular, alteraciones de la función fisiológica, y muerte. Los dos órganos más susceptibles de daño por altas concentraciones de oxígeno son los ojos y los pulmones. (7)

El producto de un solo macrófago es capaz de múltiples acciones; y una sola consecuencia patológica puede reflejar su acción en muchos productos secretados por los macrófagos. Esto es particularmente evidente con interleucina-1 y TNF. (21)

Además de los metabolitos del ácido araquidónico, y muchas otras sustancias vasoactivas se han sugerido como mediadores del shock endotóxico, incluyendo histamina, serotonina, renina/angiotensina, bradicinina, anafilatoxinas, beta-endorfinas, catecolaminas, etc. El resultado de la liberación de histamina es el estancamiento de sangre en los lechos capilares y salida de líquidos y proteína de la vasculatura. (18)

Bradicinina es responsable de la vasodilatación, hipotensión, aumento de la permeabilidad vascular y dolor. El papel de la histamina, serotonina, angiotensina, y bradicinina en el shock endotóxico no ha sido completamente

caracterizado en el caballo. (16)

El factor depresor del miocardio, un péptido liberado por el páncreas durante el shock endotóxico también puede contribuir al deterioro de la función circulatoria deprimiendo la contractibilidad del miocardio. (16)

CELULAS ENDOTELIALES.

El endotelio vascular es el órgano blanco para las endotoxinas. La infusión de endotoxinas resulta en cambios estructurales y metabólicos de las células endoteliales incrementando la permeabilidad de la barrera endotelial. En respuesta a LPS, las células endoteliales producen y secretan una variedad de sustancias que contribuyen a los efectos inflamatorios y procoagulantes de la endotoxemia. Algunos de las más notables sustancias endoteliales incluyen prostaciclina, factores tisulares como actividad procoagulante, IL-1, activador del plasminógeno tisular (tPA), e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). (21)

La presencia de granulocitos aumenta significativamente cuando hay daño endotelial inducido por el LPS, que puede ser mediado por componentes activadores del complemento, leucotrieno B₄, y ROS. La adherencia de neutrófilos a las células endoteliales se aumenta por el LPS, IL-1 y TNF por medio de la inducción de proteínas adhesivas de membrana endotelial y del neutrófilo. Las células endoteliales también elaboran IL-1 en respuesta al LPS y TNF, que refuerza la adhesión neutrofílica y subsecuente daño vascular. (21)

Bajo circunstancias normales, la superficie de las células endoteliales forma una barrera tromborresistente entre los espacios intra y extravasculares. Esta tromborresistencia puede ser atribuida a la síntesis y secreción de prostaciclina, tPA, y proteína S, y además la expresión de moléculas heparinoides y trombonodulina en la superficie luminal endotelial. Durante la endotoxemia, esta tromborresistencia es sobrepasada por las propiedades procoagulantes endoteliales que incluye síntesis del factor de Von Willibrand, que aumenta la adhesión plaquetaria, la expresión de PCA, y liberación de PAI. La expresión endotelial de PCA es aumentada por IL-1, y la liberación de IL-1 inducida por endotoxinas por las células endoteliales puede incrementar sus propiedades procoagulantes. El TNF también aumenta la PCA endotelial que es mediada por IL-1. La respuesta del endotelio es clave para la patogénesis de la trombosis microvascular y CID que ocurren durante la endotoxemia. (21)

EFFECTOS

LEUCOPENIA Y LEUCOCITOSIS.

La leucopenia es un signo diagnostico muy sensible en la endotoxemia. Puede detectarse tempranamente, antes que los otros signos hayan aparecido. La leucopenia se debe al pasaje de los leucocitos del espacio circulante al espacio marginal y al secuestro de los mismos en los capilares pulmonares. Se supone que el aumento de la marginacion de los leucocitos y la inhibicion de la migracion de los neutrófilos desde los sitios extravasculares lesionados se debe a la activacion del complemento por medio de las endotoxinas. (18)

La leucocitosis que sigue a la endotoxemia se debe a un aumento en la liberacion de leucocitos inmaduros de la medula osea. Esta leucocitosis de rebote se produce por la liberacion de un factor liberador de granulocitos. (18)

NEUTROFILOS

Estudios In vitro indican que la endotoxina provoca un incremento en número y función de los neutrófilos, como la secrecion de ROS, aumento en la liberacion de enzimas lisosomales, y un aumento en la respuesta migratoria al estímulo quimiotáctico. Si estos efectos ocurren directamente en vivo o son mediados via otras sustancias LPS inducidas, la respuesta de los neutrófilos durante la endotoxemia potencializa la respuesta inflamatoria y subsecuentemente empeoran el daño tisular. Esto es particularmente evidente en el pulmón que es el órgano blanco durante la shock endotoxico

en fases tempranas, por la acumulación neutrofilica en la vasculatura. (21)

La adhesión de neutrófilos al endotelio puede ocurrir por procesos neutrófilo-dependientes o endotelio-dependientes, ambos requieren de la presencia de un complejo glicoproteico en la superficie del neutrófilo. La endotoxina y el TNF estimulan ambos procesos, aunque IL-1 actúa solo en el proceso endotelio-dependiente. Una vez que los neutrófilos se adhieren al endotelio, estos se activan para emigrar através de la pared vascular y migrar através del gradiente quimiotáctico por los tejidos perivascuales. La quimiotaxis neutrofilica provocada por LPS es mucho más potente que la inducida por los componentes del complemento, y la inactividad del complemento no tiene efecto en la reacción inflamatoria por la endotoxina. IL-1 puede ser el principal mediador de la inflamación inducida por endotoxina, aunque una marcada acción sinérgica entre IL-1 y TNF con respecto a la emigración neutrofilica es aparente. El daño microvascular inducido por IL-1 y TNF ocurre subsecuentemente a las proteasas lisosomales neutrofiloderivadas y ROS. (21)

La neutropenia es un signo precoz de importancia en la sepsis producida por las bacterias gram negativas.

TROMBOCITOPENIA.

La disminución del número de plaquetas durante la endotoxemia puede deberse a varias causas: 1) agregación plaquetaria debido a la adherencia de la endotoxina a las

plaquetas; 2) agregación y adhesión plaquetaria a los endotelios vasculares dañados con la resultante formación de trombos; 3) secuestro de plaquetas en el territorio vascular pulmonar; 4) estimulación del mecanismo extrínseco de la coagulación. La trombina y la fibrina generadas como consecuencia de la activación del sistema de la coagulación inducen a la agregación plaquetaria. (18)

EFFECTOS PIROGENICOS.

Existen por lo menos dos mecanismos por los cuales las endotoxinas elevan la temperatura corporal. Las endotoxinas pueden tener un efecto directo sobre el centro termorregulador del sistema nervioso central, o poseer un efecto indirecto a través de la liberación de pirogenos endogenos por parte de granulocitos, monocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial. Estos pirogenos endogenos actúan a nivel del hipotálamo anterior, donde inducen a la formación de prostaglandinas y de AMP cíclico, los cuales modifican la actividad de los centros termorreguladores o alteran la producción y redistribución de calor. La respuesta pirogénica puede ser monofásica o bifásica, dependiendo de la cantidad de endotoxina presente. (18)

Es importante tener en cuenta que la fiebre que se presenta como resultado de la endotoxemia indica que se ha alterado la barrera que ofrece la mucosa intestinal y que la misma no puede ser modificada por la administración de las drogas antiinflamatorias no esteroideas.

EFECTOS HEMODINAMICOS.

Los efectos hemodinámicos de la endotoxemia pueden ser devastadores; en ocasiones conducen a un shock fatal. La magnitud del daño vascular producido por las endotoxinas depende de las causas que generan la liberación de estas sustancias vasoactivas, de la cantidad de endotoxinas absorbidas y de la rapidez y efectividad de la terapia implementada. La característica más importante encontrada en el shock es la inadecuada perfusión a los órganos vitales. Varias sustancias vasoactivas como son la histamina, bradicinina, catecolaminas, prostaglandinas y un factor depresor del miocardio han sido implicadas en las alteraciones cardiovasculares que acompañan a la endotoxina. (18). Luego de la administración de las endotoxinas se observa una abrupta disminución del gasto cardíaco, hipotensión arterial sistémica con una transitoria hipertensión del circuito pulmonar. La presión arterial sistémica y el gasto cardíaco continúan descendiendo debido a la disminución de la resistencia periférica, a la congestión venosa y a la disminución del retorno venoso al corazón. El flujo sanguíneo se mantiene o se eleva en los órganos no vitales, como es el caso del tracto gastrointestinal. La perfusión tisular se ve comprometida al daño vascular que sigue a la esplenocntracción y hemoconcentración. Esta es causada principalmente por la excesiva movilización de eritrocitos secundarios por una contracción esplénica

asociada con un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático. Una isquemia prolongada puede resultar en la formación de radicales libres. Estos y moléculas que contienen un número de electrones pares pueden provocar desnaturalización proteica, enlaces cruzados, y peroxidación de grasas, resultando en cambios de permeabilidad en organelos y células hasta la muerte celular.

MECANISMOS DE ACCION

La presencia de endotoxinas en sangre activa numerosos procesos simultáneos. Las alteraciones hemodinámicas provocadas por la endotoxina representan una relación compleja entre la vasodilatación periférica inducida por endotoxina y la vasoconstricción pulmonar, con mecanismos compensatorios que involucran al corazón y al sistema nervioso central. El grado de disfunción del sistema cardiovascular está determinado por la severidad de la endotoxemia. (21) La endotoxina provoca vasoconstricción sistémica, taquicardia, hipoxemia arterial, e hipertensión pulmonar seguida de hipotensión sistémica e incremento de la permeabilidad vascular. (21,4,24,13,14) Estos efectos hemodinámicos están acompañados por hemoconcentración, palidez y congestión de mucosas con una prolongación del llenado capilar. Eventualmente las mucosas se tornan "ludosas" por una insuficiente perfusión en la demanda tisular. (21)

Tromboxano y prostaglandina I₂ están implicadas en estas alteraciones hemodinámicas durante la endotoxemia a causa de que las concentraciones pico en plasma de estos metabolitos estables coinciden con hipertensión pulmonar e hipotensión sistémica, respectivamente. (21)

Otras sustancias vasoactivas han sido implicadas en la patogénesis del shock anérgico. La habilidad de la endotoxina de activar el factor XII (Factor de Hageman) tal vez uno de sus más importantes efectos hemodinámicos, está

última cataliza la formación de bradiquinina que provoca vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular. La hipertensión inducida por la endotoxina incrementa la permeabilidad vascular y la hemoconcentración puede ser prevenida en algunos modelos experimentales con antagonistas específicos de los receptores PAF. (21)

Las disfunciones hemostáticas, o coagulopatias, implican una desregularización del balance normal entre la coagulación y la fibrinólisis y puede ser manifestada clínicamente como trombosis, falla isquémica orgánica o severa diatesis hemorrágica. Las coagulopatias son comunes en caballos con severos desordenes gastrointestinales que causen endotoxemia y en potros con sepsis con gram negativos. La endotoxina induce disfunciones hemostáticas por varios mecanismos que pueden culminar en una coagulación intravascular diseminada. Los procesos dinámicos de CID es la activación patológica de los mecanismos de la coagulación que causan coagulación microvascular y puede llevar a una diatesis hemorrágica por agotamiento de los factores coagulantes y por la acción de productos fibrinolíticos. Los efectos procoagulantes de la endotoxina están en relación a sus interacciones celulares. (21)

Las endotoxinas causan daño endotelial de forma directa o indirecta, exponiendo al colágeno subendotelial y tromboplastina tisular a iniciando la cascada de la coagulación intrínseca y extrínseca. Los neutrófilos activados, componentes del complemento y productos de los

macrófagos, IL-1 y TNF, están involucrados en los cambios endoteliales inducidos por la endotoxina. Las endotoxinas activan directamente al factor XII y estimulan a las plaquetas para producir fosfolípidos más disuñibles para la coagulación, así también como para la síntesis y liberación de TXA2 que promueve la agregación plaquetaria. El factor activador de plaquetas, liberado por macrófagos y granulócitos estimulados por la toxina, aumenta las contribuciones de las plaquetas a la coagulación. Las plaquetas equinas son altamente sensibles a FAF, por eso su importante papel en las coagulopatías. (21)

Uno de los más importantes mediadores en la coagulopatía inducida por endotoxinas es PCA, expresado por los fagocitos mononucleares y células endoteliales cuyas funciones son idénticas a la tromboplastina tisular. Los productos de los macrófagos IL-1 y TNF pueden ser responsables, o en un menor grado de amplificar las propiedades procoagulantes de el LPS estimulando el PCA endotelial. Las células endoteliales, perturbadas por LPS y macrófago mediadores no expresan las mismas cantidades de actividad heparinoide o trombomodulina como el resto de las células, causando la acción anticoagulante de AT-III y proteína C permaneciendo reducidas. Finalmente, la endotoxemia está asociada con una inhibición de la fibrinólisis, que es caracterizada por un elevado incremento en el plasma de PAI y una reducción de proteína D. Los estudios in vitro en células endoteliales sugieren que la endotoxina, IL-1, y TNF inducen la producción

de PAI que se debe a un decremento en las cantidades liberadas de tPA. Sin embargo, los resultados de subsecuentes estudios *In vivo* en conejos y humanos muestran que la administración de endotoxina causa un incremento en plasma de tPA en fases tempranas, acompañada por un posterior y más profunda elevación de PAI que provoca la caída abrupta de la actividad de tPA. De esta forma, un estímulo exagerado procoagulante no se ve afectado por los mecanismos efectivos anticoagulantes y fibrinolíticos, resultando en una coagulopatía que progresa a CID. (21)

El principal signo de CID en el caballo son petequias y equimosis en las membranas de las mucosas y esclera con una tendencia a sangrar en los sitios de punción venosa.

Epistaxis espontánea o hemorragia prolongada después de la intubación nasogastrica puede también ocurrir. El resultado de una formación exagerada de trombina durante CID es una amplio depósito de fibrina en la microcirculación causando obstrucción circulatoria e hipoperfusión de órganos que puede llevar a una necrosis isquémica y falla. (21)

La falla múltiple de órganos en secuencia o simultánea está bien definida como una secuela de shock séptico. El inicio de las fallas orgánicas recae en las alteraciones de la vasculatura periférica y en un trabajo inadecuado cardíaco. Hay un defecto en la extracción periférica de oxígeno como un decremento en el oxígeno arterio-venoso y cambio en el metabolismo celular de una glicólisis aeróbica a una anaeróbica causando una acidosis láctica sistémica. Una

mala distribución sistémica y microcirculatoria en el flujo sanguíneo, daño tóxico celular, y cambios en la disociación de oxígeno de la hemoglobina contribuye al uso desigual de oxígeno durante la sepsis y shock. (21)

La degradación de IL-1 que estimula la producción de PGE2 ha sido implicada como una causa de proteólisis muscular durante la sepsis, aunque se duda de su importancia ya que la proteólisis muscular no se reduce al aplicar idometacina. Efectos beneficios de la inhibición de la síntesis de TxA2 en la endotoxemia han sido demostrados, y algunos estudios que el incremento en las concentraciones plasmáticas de PGE2 pudo superar los efectos adversos de TxA2 en la perfusión de órganos. La capacidad de ROS para dañar irreversiblemente las membranas hace de éste un candidato como mediador de la de la falla orgánica. marginación inapropiada de neutrófilos activados provoca la liberación de ROS, resultando en daño tisular y endotelial. Por otro lado la reducida llegada de oxígeno a los tejidos provoca la degradación de los adenín nucleótidos y activación de la xantina oxidasa con la producción de ROS. (21)

El riñón, hígado, pulmón y corazón son los órganos blanco más vulnerables a caer en una falla. La endotoxemia provoca un defecto específico microcirculatorio de las vísceras que parece a perturbaciones en la energía celular. Los agregados microcirculatorios de leucocitos, plaquetas, y fibrina han sido identificados en numerosos órganos, lo que sugiere una obstrucción mecánica de la microcirculación. La

microtrombosis es el primer evento en CID y la subsecuente hipoperfusión de los órganos es instrumental en la malfunción de estos. El arresto microcirculatorio que se desarrolla durante la endotoxemia es debido a efectos combinados de la activación de la coagulación intravascular, vasoconstricción que localiza fibrina soluble en áreas microvasculares definidas, e inhibición de la fibrinólisis. (21)

Falla renal es común en caballos con coagulopatías inducidas por endotoxemia. Obstrucción arteriolar aferente durante CID produce necrosis isquémica cortical con una subsecuente azotemia. Lo que lleva a una necrosis aguda tubular, que empeora la función renal y amenaza la vida del caballo. La disfunción hepática puede ser manifestada por anorexia, depresión, o deterioro cerebral severo. El caballo está generalmente icterico y las enzimas hígado sericas están incrementadas. El deterioro pulmonar puede causar taquipnea, disnea, e hipoxemia. Un cese en la motilidad intestinal acompaña a la endotoxemia, así como ulceración del tracto gastrointestinal, sin o con sangrado presente, frecuentemente ocurre a causa de stress o de una isquemia coagulopato-inducida. (21)

El desarrollo de shock séptico o falla orgánica son signos de un pronóstico pobre en caballos con endotoxemia.

Las concentraciones de endotoxina en el plasma se correlacionan con el desarrollo de un severo shock séptico o falla orgánica múltiple y muerte; esto es patente en caballos con trastornos gastrointestinales que causen colico. El

El más resultado de la endotoxemia es la muerte debida a falla cardiaca. (21)

La importancia de la endotoxemia en la perdida fetal temprana fue devaluada por una serie de estudios realizados en hembras gestantes. La administración intravenosa de endotoxina causa un incremento en las concentraciones plasmáticas de un metabolito estable de prostaglandina E₂ alfa, una regresión del cuerpo luteo, reducción en las concentraciones de progesterona en el plasma, y aborto. Sin embargo, el tratamiento de las hembras con flunixin meglumine antes de la administración de la endotoxina o la diaria administración de progesterona previno la perdida fetal. (17)

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento deberá tener en cuenta la correcta evaluación del paciente, la identificación de la enfermedad que genera la endotoxemia, las patologías asociadas y la respuesta a la terapia instaurada en forma previa. (18). El tratamiento deberá dirigirse hacia la corrección de la condición primaria del equino, contrarrestando los efectos de los mediadores sintetizados en respuesta a la endotoxina, y neutralizando la endotoxina como tal. (17). El estado cardiovascular del caballo requiere una pronta atención, y la administración intravenosa de fluidos o plasma debe ser instaurada. Generalmente grandes volúmenes de soluciones cristaloides, pequeños volúmenes de solución salina hipertónica en combinación con soluciones

cristaloideas, o plasma con administraciones para restablecer los requerimientos de fluidos (17). A causa del daño inducido por la endotoxina a el endotelio vascular y salida de proteína al espacio extravascular, la pérdida de fluido del espacio vascular es exagerada. esta pérdida de fluido circulante puede ser crítica en el pulmón e intestino, donde se reduce el intercambio gaseoso y se presenta isquemia, aumentando el riesgo de muerte. (16,25)

Es por esto que la administración de soluciones de alto peso molecular como dextran o plasma pueden ser beneficios en estos casos. (25) No siempre es posible detener la continua pérdida de proteína durante el tratamiento, y es extremadamente difícil regresar las concentraciones de proteína plasmática a sus niveles normales. La meta del tratamiento es mantener los niveles de proteína plasmática al nivel más alto que se pueda como 4.5gr/dl y preferentemente arriba de 5gr/dl. (25) La respuesta a la terapia de fluidos puede ser utilizada como un guía para determinar la necesidad de análisis posteriores de laboratorio. Tal es el caso de las endotoxemias graves o prolongadas, en las que debemos recurrir a la determinación del estado ácido base, electrolitos y proteínas plasmáticas. (3,11) Si es necesario, bicarbonato de sodio puede ser administrado a una solución del 5% en agua destilada para ajustar el estado ácido base hacia la normalidad. (16). Las soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio producen expansión del volumen sanguíneo, incrementan la concentración de HCO₃ sanguíneo, y

retratando la observación de hipofosfatemia va unida con endotoxemia. (3) Sin embargo, la administración de bicarbonato de sodio no normaliza el pH sanguíneo, e incrementa la concentración de L-lactato, y causa hipokalemia, hipernatremia, hiperosmolaridad. (3,11) Los efectos colaterales de la administración de bicarbonato de sodio en ponies endotoxicos sobrepasa sus efectos beneficios. El papel de las soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio IV para el tratamiento de endotoxemia en equinos debe de ser reevaluado. (11) Si las proteínas plasmáticas decrecen a un grado que afectan el hematocrito durante la administración de soluciones cristaloides, el tratamiento con coloides debe de ser considerado. (16)

La necesidad inmediata de líquidos deberá ser evaluada através de la determinación del hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas. (21,18,16) En forma practica el grado de deshidratación puede determinarse de acuerdo a la elasticidad de la piel, el color de las mucosas, el tiempo de llenado capilar, la temperatura de las extremidades, el estado sensorio, y por la humedad de las mucosas y de la cornea. (18,16) La evaluación del estado del aparato cardiovascular se basa en la determinación de la fuerza, regularidad del pulso periférico y la determinación de la presión arterial a nivel de la arteria cocigea. (18,16) El objetivo del tratamiento con estos líquidos de reemplazo es lograr la disminución de la viscosidad de la sangre y eliminar los agregados de glóbulos rojos que se forman como

consecuencia del flujo sanguíneo lento, además de mejorar la perfusión vascular para asegurar una apropiada perfusión de los tejidos. (21,18,16)

La primera defensa farmacológica para el tratamiento de la endotoxemia es la administración de una potente droga antiinflamatoria no esteroidea, ya que estas bloquean producción de eicosanoides por la ruta de la ciclooxigenasa del metabolismo del ácido araquidónico. (17,21,18,16,15). El tratamiento de caballos con flunixin meglumine, un inhibidor de la ciclooxigenasa, mantiene la presión arterial e incrementa la perfusión de órganos vitales provocando una mejor oxigenación tisular y reduciendo la acidosis láctica, sin embargo, las degeneraciones hematológicas y coagulopatías no son prevenidas y la muerte aun puede sobrevenir. (17,21,23) La experiencia clínica ha demostrado que flunixin meglumine es la droga más comúnmente usada para este propósito porque inhibe la actividad de la ciclooxigenasa a una dosis baja de 0.25 mg/kg IV, permitiendo una correcta evaluación del equino, ya que inhibe la producción de prostaglandinas, sin enmascarar las manifestaciones físicas de la endotoxemia necesarias para una evaluación clínica exacta de la condición del caballo. (17,15,23)

La inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa durante la endotoxemia tal vez no sea suficiente ya que hay evidencia de que esta se dirige hacia el metabolismo del ácido araquidónico a leucotrienos. (23) Como anteriormente se

había descrito este potente mediador inflamatorio promover la quimiotaxis, vasoconstricción, e incrementar la permeabilidad vascular. (25)

La fenilbutazona puede actuar similar a la fometacina, que bloquea la formación del factor inhibidor metabólico producido por los macrófagos mononucleares. El papel de la fenilbutazona afecta el metabolismo de los carbohidratos, aunque esto no es claro, se cree que es un agente hipoglicémico y produce algunos efectos metabólicos y renales. Es importante tener en cuenta el efecto de la fenilbutazona en la fase hipoglicémica y asociada al gasto del glicógeno hepático, que está asociado estrechamente con la mortalidad inducida por la endotoxina. (5)

SOPORTE CARDIOVASCULAR

La dopamina y dobutamina son prácticas en el mantenimiento de la función cardiovascular durante la endotoxemia. La presión arterial sistémica y gasto cardíaco deben de ser mantenidos con goteo intravenoso de cualquiera de estos agentes a una dosis de 2.5 a 5 microgramos/kg/min. en solución salina. Estas drogas ayudan particularmente durante la anestesia a mantener la presión sanguínea en caballos con sobre gasto cardíaco debido a shock endotóxico. (18,16)

La presión arterial del caballo debe de ser monitoreada durante la terapia para asegurarse que la dosis es efectiva y también así poder detectar arritmias. La dopamina puede tener

efectos vasodilatadores en la vasculatura renal, mesenterica y coronaria, que puede ser benéfica proporcionando un volumen circulatorio adecuado. (18,16)

Los antibióticos de amplio espectro contra bacterias gram negativas están indicados en los casos de bacteremia o cuando existe un foco infeccioso subyacente en el cuadro de la endotoxemia. (17,18,16) También debemos incluir a la penicilina, debido a su acción contra los gérmenes anaerobios. (16) Siempre que sea posible, se debe de realizar un cultivo sanguíneo para determinar la sensibilidad antibiotica contra los microorganismos aerobios y anaerobios. (16) Los antibióticos no mitigan los efectos adversos de la endotoxina y en algunas ocasiones los signos de la endotoxemia parecen acentuarse luego de la administración de antibióticos. (21,16,6) Así que el uso de antibióticos para el tratamiento de endotoxemia de origen gastrointestinal probablemente no este indicado. La lisis bacteriana producida por este tipo de drogas ocasiona la liberación de endotoxinas. (21) Los aminoglicosidos ejercen su acción en microorganismos susceptibles alterando la síntesis en el ácido nucleico, proteínas defectuosas son producidas, llevando a la muerte del organismo. (6) Antes de administrar antibióticos del tipo de los aminoglicosidos, debemos evaluar la función renal y una correcta hidratación del paciente, para evitar los efectos nefrotóxicos de estas drogas. (6) Estos efectos se producen con más frecuencia cuando se utilizan los aminoglicosidos conjuntamente con drogas

antiinflamatorias no esteroidales. En cualquier caso, reportes de nefrototoxicidad están limitados a la gentamicina; factores como la edad, infección y uso continuo de drogas antiinflamatorias no esteroidales, hacen los cambios tóxicos inciertos. La nefropatía puede ser reversible en caso de que la toxicosis sea detectada rápidamente, en este caso la droga se retira inmediatamente y se provoca una diuresis por administración intravenosa de fluidos. (6)

La nefrototoxicidad no debe ser ignorada cuando se usan aminoglicosidos y están presentes factores concomitantes como septicemia, endotoxemia, deshidratación y administración de antiinflamatorios no esteroidales. (6)

Los glucocorticoides tienen efectos que los hace útiles en el tratamiento de endotoxemia, ya que estos inhiben la actividad de la fosfolipasa A2, reduciendo la liberación de ácido araquidónico, intervienen con la producción de factor procoagulante (PCA) por los monocitos y bloquean la síntesis de IL-1 y TNF por los macrófagos. Desafortunadamente, estos efectos beneficiosos solo ocurren si los glucocorticoides son administrados antes de que aparezca la endotoxemia, y los corticosteroides están asociados con serios efectos colaterales, como incrementar la incidencia y severidad de infecciones secundarias y una posible predisposición a laminitis, ya que estos potencializan la vasoconstricción. (17, 21, 18, 18, 12) Los corticosteroides no están indicados en el tratamiento de endotoxemia, si estos son usados, una dosis única debe de ser administrada antes de

la endotoxemia, si ésta se puede anticipar o tan pronto como sea reconoscida. (25)

Otros agentes con propiedades antiinflamatorias han sido usados para evitar los efectos proinflamatorios de la endotoxemia. Entre estos el dimetil sulfoxido (DMSO) ha recibido un amplio uso clínico por su habilidad de eliminar los radicales de oxígeno, hidrógeno y reducir los efectos de reperusión de hipoperfusión intestinal en otras especies, el DMSO es administrado en caballos con isquemia intestinal a una dosis recomendada de 100 a 200 mg/kg. BID. IV. en solución salina diariamente durante el periodo que el shock este presente. (16,22)

La administración de PGI₂ durante la endotoxemia ha sido beneficiosa en algunas especies, como un inhibidor o bloqueando los receptores de TXA₂, aunque en caballos no se ha observado un efecto beneficioso, o inhibición selectiva de la síntesis de TXA₂ durante la endotoxemia y efectos colaterales como hipotensión limita el uso de PGI₂. (21)

Hay importante evidencia de que la endotoxina atraviesa la pared intestinal dañada pasando a la cavidad peritoneal, provocando la reacción de los macrófagos peritoneales a endotoxina. Estas células son una importante fuente de prostaciclina y tromboxano A₂ durante la endotoxemia asociada con isquemia intestinal. Hay evidencia de que la prostaciclina puede ser protectora durante el shock circulatorio, por esto se han evaluado drogas como el pranidipril hidrocloreto, que eleva selectivamente la síntesis

de éste metabolito del ácido araquidónico. Pero la elevación de éste no se ha encontrado asociada a la endotoxina. Esto se debe a que la endotoxina causa la liberación de otros mediadores lipídicos diferentes a los eicosanoides, como PAF, y éste estimula la síntesis de TxA₂ (13)

Las estrangulaciones obstructivas causan coagulopatías que son mediadas por la estimulación endotóxica del complemento y el factor XII. Esto causa eventualmente coagulación vascular diseminada. Por esto una terapia con heparina ha sido sugerida para activar la antitrombina III mediante la inhibición de proteasas sericas en la cascada de la coagulación y así prevenir la coagulación. así también es capaz de activar los sistemas enzimáticos plasmáticos que degradan las toxinas circulantes, aumento en la eliminación de toxinas por el sistema reticulo endotelial, prevención de la laminitis. Los heparinoides y el cofactor antitrombina III, al inhibir la activación de los factores XII, XI, IX y X, disminuyen el riesgo de activación del mecanismo intrínseco de la coagulación y de esta forma el desarrollo consecuente de la CID en el shock endotóxico. El aumento en la eliminación de las endotoxinas se debe a la potente opsonización que induce la heparina conjuntamente con la fibronectina, lo que favorece la fagocitosis por parte del sistema reticuloendotelial. Para tal efecto, se recomienda que la dosis de heparina sea a un rango bajo de 40 unidades/kg SC dos o tres veces al día. (10,18) Esta dosis no es considerada como anticoagulante, ya que los cambios que

provoca en los tiempos parciales de tromboplastina emparados con valores control son muy cortos. La heparina es efectiva en la prevención de lemnitis aguda después de una sobrecarga por carbohidratos y se cree que estimula la actividad fagocítica e incrementa la eliminación de microagregados que ocurren durante la endotoxemia. La dosis de 100 unidades/kg TID IV incrementan marcadamente el tiempo parcial de tromboplastina junto con un aumento en el tiempo de protrombina. Una dosis de 160 unidades/kg SC BID es suficiente para una actividad anticoagulante. No hay prueba que la administración de heparina a esta dosis pueda prevenir la coagulopatía inducida por endotoxemia o incrementar el rango de supervivencia. (10,13)

INMUNOTERAPIA

La infección natural o inmunización con cepas poco patogénicas de organismos gram negativos causa la producción de anticuerpos en contra de los polisacáridos O de LPS, que varía ampliamente entre las especies enterobacterianas y serotipos. Los anticuerpos contra el polisacárido O solo provee protección homóloga. El cuerpo del polisacárido y los componentes tóxicos del lípido A de las bacterias gram negativas comparten varias fracciones antigénicas. (21,19) Por lo tanto, los anticuerpos que son dirigidos contra regiones comunes estructurales de LPS permiten una reacción cruzada hacia la endotoxina de numerosas bacterias patológicas. (21,19)

El uso de endotoxina metilada de *Salmonella* con adyuvante ha resultado ser de valor cuando es usada como vacuna. El suero hiperinmune de caballos vacunados puede prevenir el desarrollo de laminitis, así como proteger contra el desafío con una dosis subletal de endotoxina intravenosa experimentalmente. (10) El antisuero de *Salmonella typhimurium* contiene altos niveles de IgG a una dosis de 1.5 ml/kg. Algunos caballos han tenido ocasionalmente reacciones físicas por una rápida administración del antisuero o si éste está frío al ser administrado. (21) Estos problemas pueden ser evitados reduciendo la velocidad de administración o calentando el antisuero antes de su administración. Ciertas cepas mutantes rugosas de gram negativas que han perdido la habilidad de enlazar el polisacárido O con sus LPS han sido

empleadas con inactivaciones del suero J-3. (21)

El uso de antisuero de *Salmonella typhimurium* tratando de formar una protección cruzada, puede ser usado terapéuticamente en la fase clínica de endotoxemia; se puede esperar que éste bloquee las endotoxinas que ha pasado a la circulación, más éste no bloqueará los mediadores responsables de los signos clínicos de la endotoxemia. (10)

Se han obtenido resultados significantes en pruebas de laboratorio en cuanto a la inmunización pasiva, ya que éstas atenuaron y retrasaron las respuestas a la endotoxina y se demostró la formación de protección cruzada administrando suero hiperinmune obtenido de caballos vacunados con una bacterina de *Salmonella enteritidis*. (16)

La aplicación de de vacunas de bacterias gram negativas mutantes en el control de los problemas inducidos por la endotoxina pueden ser eficaces y posibles. (16)

Caballos con severos desórdenes gastrointestinales a los que se les administro plasma hiperinmune J-3 decreciendo en estos la morbilidad y mortalidad comparandolos con aquellos a los que se les administro plasma normal. Muchos otros estudios no han demostrado la eficacia del antisuero. Antisueros con altos títulos de LPS han fallado al no elevar el rango de supervivencia en animales de laboratorio que fueron desafiados con una variedad de organismos gram negativos y sus LPS. Pretratamientos con antisuero J-3 en caballos adultos no tuvieron efecto en el curso de la endotoxemia experimental, y una prueba clínica que involucra

otros con especificidad demuestra que no había beneficio en la terapia con plasma hiperinmune de LPS. (21,19)

Razones para estos resultados divergentes no son aparentes. La inmunidad de los anticuerpos de LPS para unirse a LPS, inadecuados títulos de inmunoglobulinas isotipo de reacción cruzada, desafíos exagerados en modelos experimentales, y tamaño insuficiente de las pruebas clínicas son posibles razones para la falla terapéutica del antisuero. Cualquiera que sea la razón de estas fallas, el anticuerpo de LPS no puede ser usado solamente como terapia para endotoxemia. (21,19)

Se ha tenido éxito en el tratamiento de animales de laboratorio con endotoxemia experimental o sepsis con gram negativos con anticuerpos contra TNF. Esto sugiere que TNF actúa como un mediador en las primeras fases de la endotoxemia y que el bloqueo de TNF puede detener la cascada de la inflamación. Una de las limitantes de esta terapia es que el TNF en suero solo se incrementa durante las primeras horas de la endotoxemia. (21)

La endotoxemia se puede desarrollar por una sobrecarga de carbohidratos y esta puede estar asociada con laminitis. Sin embargo no hay evidencia de que las endotoxinas estén involucradas totalmente en laminitis aguda, si la endotoxina puede ser bloqueada o neutralizada, laminitis causada por sobrecarga de carbohidratos puede ser atenuada o prevenida así también como la muerte. (9)

ALTERACIONES INTESTINALES.

DIARREA SECRETORA

Una hipersecreción descontrolada por la mucosa intestinal puede causar una rápida deshidratación y muerte. Las diarreas secretoras son asociadas comúnmente con *Escherichia coli* enterotoxigenica (ETEC). La ETEC produce exotoxinas, estas se unen por medio de receptores específicos a la superficie de las células epiteliales. Las toxinas producidas son de dos tipos, una que es termoestable (ST) que tiene una acción rápida y de unión reversible al receptor de la mucosa intestinal. Esta toxina activa la guanil ciclasa-cíclica (GMP). Subsecuentemente GMP cíclico activa una protein cinasa que, por la liberación de Ca de los almacenes intracelulares o por un efecto directo en la membrana, causa la respuesta secretoria. La otra toxina, una toxina termolabil (LT), activa la adenil ciclasa-cíclica (AMP). El tiempo de su acción es mucho más prolongado que ST, pero su unión a las células de la mucosa es irreversible. El AMP cíclico activa la respuesta secretoria por medio de su protein cinasa. (1)

SALMONELLOSIS

El término salmonelosis se refiere a una enfermedad causada por salmonella spp. El término usualmente denota una enterocolitis aguda, aunque numerosos síndromes clínicos pueden ocurrir. (21.1)

SIGNOS

Los signos que presentan son depresión, y una elevación moderada de la frecuencia cardíaca. La mucosa oral presenta un anillo tóxico en el margen dental. El tiempo de llenado capilar puede estar prolongado por una deshidratación o bien puede estar disminuido como resultado de un estancamiento venoso por endotoxina. Hay evidencia de diarrea en la región perineal o en la cola. El caballo presenta anorexia.

Aún cuando pueden existir sonidos de gas a la auscultación del abdomen, en general los movimientos están disminuidos. (1)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la salmonellosis se establece en el aislamiento de la salmonella en las heces o tejidos. Si el cultivo fecal es negativo un cultivo de la mucosa rectal puede ser hecho, ya que en esta parece concentrarse la salmonella. (1)

Si el caballo no sobrevive se deben de tomar cultivos a la necropsia. Los sitios más comunes para tomar el cultivo son la mucosa cecal; la mucosa de colon, ileo. (1)

OBSTRUCCIONES

Las obstrucciones intestinales ocurren frecuentemente en el caballo (impactaciones de alimento, enterolitos, impactaciones por cuerpos extraños). Estas obstrucciones suceden en sitios donde hay una mayor resistencia al flujo de la ingesta: En la unión del colon dorsal y colon transverso y en la flexura pélvica. Debido a que los caballos no pueden vomitar, las distensiones gástricas durante las obstrucciones pueden resultar en ruptura estomacal si no se realiza una descompresión nasogástrica. (1)

La distensión intestinal está asociada con un incremento en la presión intraluminal que provoca dolor y alteraciones en la mucosa intestinal proximal a la obstrucción. La multiplicación bacteriana en el intestino obstruido, y áreas que normalmente contienen poca carga bacteriana se ve aumentada rápidamente. Como la distensión y acumulación de fluido aumentan, la motilidad intestinal progresivamente decrece. La presión intraabdominal del intestino distendido sobre el diafragma puede obstruir la circulación portal, el retorno venoso al corazón, y la función respiratoria. Los vasos mesentéricos proximales a la obstrucción se pueden dilatar, secuestrando una porción del volumen sanguíneo. Obligatoriamente continúa la pérdida de líquidos corporales por el riñón, sudoración, respiración. (1)

PERITONITIS

El término peritonitis se refiere a la inflamación del mesotelio de la cavidad peritoneal. El proceso inflamatorio está caracterizado por hiperemia, exudado, supuración, incremento en la permeabilidad peritoneal a las toxinas (con subsiguiente absorción, efusión peritoneal, y depósitos de fibrina en la superficie peritoneal. (21)

La peritonitis puede ser clasificada de acuerdo a su origen, (en primaria o secundaria), presentación (hiperaguda, aguda, crónica), región afectada (difusa, localizada), y por la presencia de bacterias (septica y no séptica). En la peritonitis primaria, la entrada de las bacterias no es evidente. Las bacterias pueden entrar al abdomen vía sanguínea y linfática, o por transmiración a través de la pared intestinal. En la peritonitis secundaria, las bacterias entran al peritoneo o al espacio retroperitoneal por una disrupción en la integridad del tracto gastrointestinal, ya sea esta por enfermedad, lesión, o contaminación quirúrgica. En el caballo, la peritonitis es usualmente aguda, difusa, y secundaria a traumatismos, lesiones por quíricos, o enfermedades infecciosas. La peritonitis localizada está asociada con abscesos abdominales. (21)

SIÑOS

Los signos clínicos de la peritonitis dependen del proceso primario de la enfermedad. Los signos comunes que se presentan incluyen: ictericia, cólico, ileo paralítico, fiebre,

anorexia, pérdida de peso y diarrea. (21)

Los caballos con peritonitis hiperaguda, que ocurre en la ruptura de intestino, presentan una profunda toxemia, debilidad, depresión, taquicardia, taquípnea, problemas circulatorios y una rápida deterioración. (21)

Los signos asociados con una peritonitis aguda incluyen, dolor abdominal, sudoración, frecuencias respiratoria y cardiaca elevadas, mucosas congestionadas o cianóticas, aumento en el tiempo del llenado capilar, deshidratación, depresión, y anorexia. La temperatura corporal puede ser variable. (21)

Los caballos con peritonitis subaguda o crónica pueden presentar signos de depresión, anorexia, pérdida de peso, fiebre intermitente, edema ventral, intolerancia al ejercicio, ausencia o disminución de los sonidos intestinales, y una moderada deshidratación. (21)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico es basado en la historia de factores predisponentes, signos clínicos, y observaciones hechas en el examen físico. Los hallazgos a la palpación rectal son variables. Se pueden encontrar deposiciones de fibrina en la superficie serosa y parietal, la textura del peritoneo se siente seca, un decremento o deshidratación de la materia fecal, dolor o palpación de adhesiones fibrosas, superficies inflamadas del peritoneo, impactación o distensión intestinal. En muchos casos no se detecta ninguna anomalía a la palpación. (21)

-Hematología: En la peritonitis aguda o hiperaguda, se puede presentar una leucocenia con una absoluta neutropenia. El secuestro de proteína y la presencia de exudado en la cavidad peritoneal llevan a una hipoproteïnemia y deshidratación. Un incremento en el hematocrito con un incremento proporcional en la proteína total se presenta en los primeros estadios de la enfermedad. (21)

En peritonitis aguda con una larga duración, los cambios en el número de células blancas totales pueden ser normales o se puede observar una leucocitosis neutrofilica.

Las alteraciones en la química sanguínea dependen de la causa de la peritonitis, el daño orgánico inducido por la toxemia, y el grado de deshidratación. En la peritonitis aguda e hiperaguda, una acidosis metabólica, pérdidas de sodio, potasio, y cloro, pueden ser significantes. Estas alteraciones no son comunes en peritonitis crónica. (21)

-Paracentesis: la paracentesis confirmara la presencia de peritonitis pero no aclarara el proceso primario de la enfermedad. El sitio indicado para la paracentesis es en la línea media en un area de 4 a 6 pulgadas caudal al proceso ileofoldes. (21)

A la muestra de líquido peritoneal se le realizan exámenes de citología y determinación de proteínas totales, colectándose en un tubo con EDTA. Las muestras para cultivo bacteriano deben de ser colectadas en un tubo estéril sin aditivos, o en un medio de transporte. Una vez colectadas se

evalúan el color, olor, turbidez, presencia de eritrocitos, y cantidad de proteína. (21)

-Radiografías: Las radiografías pueden revelar líquido o gas en la cavidad abdominal. (21)

-Ultrasonido: La ultrasonografía puede mostrar líquido, fibrina, adhesiones, abscesos, o masas en la cavidad abdominal. (21)

SEPTICEMIA

La septicemia es más común en neonatos y frecuentemente esta asociada con problemas en la transferencia pasiva de inmunoglobulinas. Aun cuando las infecciones pueden ser adquiridas in utero o durante el parto, los potros desarrollan la septicemia más comúnmente durante el periodo neonatal temprano. Una pobre salud de la madre, nutrición inadecuada durante la preñez, problemas uterinos o placentarios, o cualquier causa de labor prematura puede resultar en el nacimiento de un potro débil que es más susceptible a infecciones por agentes patógenos oportunistas. Sin embargo, potros fuertes, desarrollados durante gestaciones normales de hembras sanas son susceptibles de sepsis, particularmente cuando hay predisposición por un pobre manejo, estrés neonatal, o inmunodeficiencia. Las bacterias pueden tener acceso al cuerpo del potro a través del ombligo, tracto

gastrointestinal, o tracto respiratorio. Debido a esto, pobres medidas sanitarias o ventilación, excesivo uso de agentes antimicrobianos, cuidado inadecuado del cordón umbilical, y otras prácticas que favorecen las infecciones con bacterias del medio ambiente en neonatos. El estrés neonatal provocado por distocia, separación placentaria prematura, ruptura prematura de las membranas fetales, o excesiva intervención humana puede incrementar las concentraciones de corticosteroides plasmáticos deprimiendo la respuesta inmune neonatal. (17)

Una falla en la transferencia de la protección pasiva (FTP) de los anticuerpos colostrales durante las primeras 24 hrs. de vida está asociada con el aumento en el riesgo de infecciones y muerte en potros recién nacidos. Aun cuando los potros son inmunocompetentes al nacer, estos nacen hipogamaglobulinémicos y raramente hay una absorción total de las inmunoglobulinas colostrales para una resistencia inmediata a las infecciones. (17)

En las causas que provocan FTP se incluyen una cantidad inadecuada en la ingesta de calostro en las primeras 6 hrs. de nacimiento, concentraciones inadecuadas de inmunoglobulinas en el calostro, problemas en la absorción de las inmunoglobulinas colostrales. Aun también la lactación prematura es una causa de FTP, ya que el calostro es formado solo una vez en cada gestación. Los potros prematuros son frecuentemente afectados, porque su nacimiento es antes de que la madre produzca calostro. (17)

SIGNOS

Los signos más comunes e iniciales en potros son letargia con un débil reflejo menario o apetito disminuido. Un aumento en el tiempo que pasan en recumbencia, distención de la glándula mamaria de la madre, o manchas de leche en la cara del potro seguido de pobres intentos de mamar. La temperatura corporal puede ser normal, alta, o baja. La frecuencia cardíaca está comúnmente elevada, y está determinada por la severidad de la insuficiencia cardíaca. Taquipnea, disnea, o períodos de apnea son comunes, especialmente en potros con neumonía. La mucosa oral frecuentemente tiene un anillo tóxico en el borde de los incisivos, o puede estar congestiónada, o cianótica. El tiempo de llenado capilar está comúnmente aumentado, y pueden estar presentes petequias en la mucosa oral, esclera, vulva y bandas coronarias de los potros. La congestión de la esclera es común. Un comportamiento anormal, rigidez, convulsiones, opistótonos pueden ser provocados por la hipoglucemia o hipoxia. Así también se puede presentar distención abdominal, íleo paralítico, anuria, cólico, diarrea y laminitis. (17)

DIAGNOSTICO

La historia y signos clínicos deben de ser tomados en cuenta, así como la posibilidad de pacientes en riesgo.

La identificación de agentes patógenos por medio de

cultivo bacteriano de muestra sanguínea es la única prueba definitiva antes de la muerte. (17)

Otros indicadores de sepsis en los resultados de laboratorio incluyen cambios tóxicos en los neutrófilos, como inclusiones leucocitarias, citoplasma basófilo, aumento en la cuenta de los neutrófilos en banda, así como un aumento en la cuenta total de neutrófilos. Un importante porcentaje de portadores presentan hipoglucemia, hipoxemia, y acidosis metabólica. (17)

La septicemia no se puede diagnosticar con un solo dato, así que se tienen que conjuntar la historia, signos, examen físico y resultados de laboratorio para llegar un diagnóstico completo. (17)

METRITIS

Las tres barreras físicas entre el medio ambiente y la cavidad endometrial de las hembras es la vulva, el esfínter vestibular, y cervix. Todas estas son rotas al parto, y la cavidad endometrial se contamina con bacterias, algunas de estas pueden ser patógenas. En la mayoría de los casos estos microorganismos son residentes transitorios y eliminados durante el puerperio. Además, los microorganismos pueden tener acceso a la cavidad endometrial durante la monta natural o inseminación artificial, durante la examinación del tracto reproductivo, o a causa de un defecto en una o más de las barreras físicas. (16)

SIGNOS

Los signos clínicos de las infecciones uterinas dependen de la virulencia del agente causal, la eficiencia de los mecanismos de defensa uterinos, y factores predisponentes asociados con la enfermedad. (16)

Las endometritis bacterianas son causa de infertilidad en las hembras. (16)

Los defectos anatómicos que predisponen endometritis son identificados durante el examen físico. Una descarga genital intermitente o continua puede ser observada. La observación del cervix y vagina por medio del espéculo pueden revelar la presencia de exudado mucopurulento en el canal cervical o craneal la vagina. La mucosa vaginal puede estar hiperémica e inflamada. La palpación del útero vía rectal puede revelar acumulaciones anormales de el líquido en el lumen uterino; pero cambios en el tamaño, forma y tono de los cuernos uterinos no son frecuentes como para tomarlos de característica de una endometritis. (16)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe de basarse en la historia clínica, signos, y análisis de laboratorio.

-Patología clínica: La asistencia del laboratorio es necesaria para el diagnóstico de endometritis crónica o aguda, el desarrollo de un plan de tratamiento, y el pronóstico para el potencial reproductiva. (16)

-Microbiología: Las bacterias están comúnmente incriminadas como una importante causa de endometritis y subsecuente infertilidad en hembras. El cultivo de líquido endometrial no es útil para el diagnóstico, pero puede determinar la posible causa de la inflamación y la sensibilidad antibiótica del organismo. (15)

-Citología endometrial: La examinación de las células que recubren el cervix o el endometrio es un método rápido de detectar inflamación endometrial. Una muestra puede ser obtenida por medio de una infusión y aspiración de una pequeña cantidad de solución salina. Varias técnicas de tinción son útiles. Los leucocitos pueden ser numerosos en casos de endometritis supurativa. La presencia de células mononucleares y neutrófilos sugieren una infección crónica. Los hemitrocitos pueden estar asociados con una inflamación hiperaguda o una toma de muestra traumática. (16)

RETENCION PLACENTARIA

La retención de la membrana fetal es causada por fallas enteras o parciales en el tiempo de expulsión, considerándose que el tiempo sobrepasa el límite normal fisiológico. (16)

La principal causa de retención placentaria es un disturbio en las contracciones normales del útero. La retención de las membranas fetales sucede después de gestaciones cortas o prolongadas y puede ser atribuido a un balance hormonal o una actividad miométrial anormal. (16)

SIGNOS

Fiebre, depresion, colico y laminitis. (15)

DIAGNOSTICO

El diagnostico de retencion placentaria se puede basar en la observacion de la placenta colgando de la vulva por 3 horas o mas tiempo despues de parir; sin embargo la placenta puede permanecer dentro del utero, por lo tanto no es visible. El diagnostico de retencion parcial o total puede ser hecho de 1 a 2 dias despues de parir, por la observacion de los signos indicativos de metritis. Despues de la salida de la placenta, esta debe de ser revisada para determinar si esta completa. La evidencia de que una porcion de placenta fue retenida en el utero o que un area de microvellosidades fue retirada junto con las criptas endometriales son indicaciones de que un examen manual debe de realizarse. (16)

PLEURONEUMONIA

Pleuritis y efusion pleural ocurren comunmente con neumonia o absedacion pulmonar. Otras condiciones responsables de pleuritis y efusion pleural incluyen enfermedades respiratorias virales, neoplasia, trauma, perforacion esofagica, anemia infecciosa equina, granulomas pulmonares. (16)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Aun cuando la pleuroneumonía se puede presentar espontáneamente, esta se encuentra asociada con estrés, ya sea por transportación en distancias largas, enfermedades virales recientes, o recumbencia por anestecia general. La aspiración de secreciones faríngeas puede ser una causa de pleuroneumonía, causada por las flora bacteriana. El transporte de caballos frecuentemente involucra el aumento de la temperatura ambiental y la humedad relativa, incrementándose el número de bacterias en el aire. Estos cambios, en conjunto con el estrés de la transportación, pueden predisponer a un desarrollo de las vías respiratorias bajas. Las bacterias aerobias comúnmente involucradas en la pleuroneumonía son: *Streptococcus* beta-hemolítica, *Pasteurella* spp, *E.coli*, y *Klebsiella* spp. La mayoría de los caballos tienen infecciones mixtas con bacterias anaerobias y aerobias. (16)

SIGNOS

Fiebre, anorexia, depresión, tos, disnea, pérdida de peso, edema esternal o en extremidades, y colico.

La posición de los caballos no es normal, ya que abducen los miembros anteriores, a nivel de los codos. (16)

DIAGNOSTICO

A la auscultación de un caballo con pleuroneumonía, se escuchan sonidos pulmonares normales en el campo dorsal estando ausentes los sonidos o sólo con sonidos

broncoatraquiales ventralmente. El roce pleural puede no ser escuchado ya que este solo se escucha en el estado agudo de la enfermedad. Si los sonidos son escuchados, el roce pleural es mas notorio en la parte final de la inspiracion y al inicio de la expiracion. Los sonidos cardiacos frecuentemente se escuchan en un area mas amplia de lo normal en el torax, probablemente como resultado en el incremento de la conduccion de los sonidos en el liquido pleural. (16)

Tecnicas diagnosticas

-Ultrasonografia torasica: Por medio de esta se puede observar pequeñas cantidades de liquido pleural que no fue detectado facilmente por la auscultacion, percusion, o radiograficamente.

-Toracocentesis: El sitio recomendado para realizar la toracocentesis es entre el sexto o septimo espacio intercostal, dorsal al borde palpable de la articulacion costocondral.

-Examinación del liquido pleural: El color, turbidez, viscosidad y olor deben de ser examinados. El liquido pleural normal es de color amarillo claro. Olor putrido del liquido pleural es señal de una infeccion anaerobica; sin embargo, la ausencia de olor no excluye la infeccion anaerobica. Un cultivo bacteriano se debe realizar a partir del liquido pleural. La tinción de Gram para una identificación de la gente hasta que los resultados del cultivo sean obtenidos.

-Hematología: Los cambios hematológicos en caballos con pleuritis usualmente no son específicos. Un bajo hematocrito (menos del 30%) usualmente refleja una anemia de una enfermedad crónica, las proteínas plasmáticas estar elevadas (mayor de 8g/dl) probablemente causada por una hipergamaglobulinemia. Ambos resultados sugieren que la pleuroneumonía es crónica. El fibrinógeno es un sensible indicador de inflamación y está elevado en casi todos los casos de pleuroneumonía.

-Lavado traqueobronqueal: El lavado traqueobronqueal es un excelente método diagnóstico, ya que con este se puede realizar una tinción de Gram y cultivo bacteriano.

CONCLUSIONES

La importancia de conocer los diferentes efectos que se presentan durante la endotoxemia, así como las posibles enfermedades que la pueden causar, juega un papel preponderante en cuanto a poder evitar las causas, contrarrestar en lo posible sus efectos y lesiones y realizar el tratamiento adecuado para regresar a un balance el estado fisiológico del equino.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Anderson NV. Veterinary Gastroenterology. Editado por Neil V Anderson. (1992)
- 2.- Baker B; Giffin SL; Wells R; Wessels BC; Brock-utne JG. Endotoxaemia in racehorses following exertion. Journal of the South African Veterinary Association. 59:2, 63-66. (1992)
- 3.- Bertone JJ; Gosset KA; Shoemaker KE, Bertone AL; Schaefer HL. Effect of hipertonic vs isotonic solution on responses to sublethal Escherichia coli endotoxemia in horses American Journal of Veterinary Research. 51: 9. 1370-1374 (1990)
- 4.- Burrows GE. Equine Escherichia coli: Comparison of intravenous and intraperitoneal endotoxin administration. American Journal of Veterinary Research. 40:7, 991-997. (1979)
- 5.- Burrows GE. Therapeutic effect of phenilbutazone on experimental acute Escherichia coli endotoxemia in ponies. American Journal of Veterinary Research. 42: 1, 94-99. (1981)
- 6.- Dyke TM. Systemic therapy with aminoglycoside antibiotics in the horse. Australian Veterinary Journal. 65: 7, 197-198. (1988)
- 7.- Fantone JC; Ward FA. Oxygen-Derived Radicals and Their Metabolites: Relationship to Tissue Injury. Current Concepts. Abril, 22, 27, 32, 40. (1985)
- 8.- Garner HE; Sprouse RF; Green EM. Active and passive immunization for blockade of endotoxemia. Proceedings of the thirty-first Annual Convention of American Association of Equine practitioners. 31, 525-532. (1985)
- 9.- Garner HE; Green EM. Plasma endotoxin levels in horses subjected to carbohydrate induced laminitis. Equine Veterinary Journal. 19:1, 25-28. (1987)
- 10.- Garner HE; Sprouse RF; Lader K. Cross protection of ponies from sublethal Escherichia coli endotoxemia by Salmonella typhimurium antiserum. Equine Practice. 10:4,10,11,14,17. (1988)
- 11.- Gosset KA; French DD; Cleghorn B; Church GE. Blood biochemical response to sodium bicarbonate infusion during sublethal endotoxemia in ponies. American Journal of Veterinary Research. 1990, 51:9, 1370-1374. American Journal of Veterinary Research. 51:7, 999-1007 (1990)
- 12.- Howart S. Laminitis-an end stage endocrinopathy? Equine Veterinary Education. 4: 3, 123-126. (1992)

- 13.- Meyers K; Reed S; Koch H; Clem H; Bayly M.; Circulating endotoxin-like substance(s) and altered hemostasis in horses with gastrointestinal disorders: an interim report. American Journal of Veterinary Research. 43: 12, 2233-2238. (1982)
- 14.- Moore JN; Garner HE; Shapland JE; Hatfield DG.; Lactic acidosis and arterial hyposemia during sublethal endotoxemia in conscious ponies. American Journal of Veterinary Research 41: 10, 1696-1698. (1980)
- 15.- Moore JN; White NA; Berg JN; Trim CM; Garner HE.; Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. Canadian Journal of Comparative Medicine. 45: 3, 330-332. (1991)
- 16.- Moore JN.; Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy for endotoxemia: we're doing the right thing, aren't we?. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian. 11:6, 741-744. (1989)
- 17.- Moore JN; Henry MM.; Equine endotoxemia. Large animal internal medicine. Bradford, P Smith. Editorial Mosby; 1990.
- 18.- Moore JN; Morris DD.; Endotoxemia and septicemia in horses: experimental and clinical correlates. Journal of the American Veterinary Medical Association. 200:12, 1903-1914 (1992)
- 19.- Moore JN; Semrad SD; Endotoxemia. terapeutica actual en medicina equina. Dirigida por N Edward. Robinson (2). Editorial Intermedia. 1992.
- 20.- Morris DD; Whitlock RH; Corbell LB.; Endotoxemia in horses: Protection provided by antiserum to core lipopolysaccharide. American Journal of Veterinary Research. 47:3, 544-549. (1986)
- 21.- Morris DD; Crowe N; Moore JN.; Correlation of clinical and laboratory data with serum tumor necrosis factor activity in horses with experimentally induced endotoxemia. American Journal of Veterinary Research. 51:12, 1395-1400 (1990)
- 22.- Morris DD.; Endotoxemia in horses. A review of cellular and humoral mediators involved in its pathogenesis. Journal of Veterinary Internal Medicine. 5: 3, 167-181 (1991)
- 23.- Morris DD; Moore JN; Crowe BS; Noldauer LL.; Effect of experimentally induced endotoxemia on serum interleukin-6 activity in horses. American Journal of Veterinary Research. 53:5, 753-756. (1992)

24.- Semrad SD; Hardee GR; Marilyn M; Moore JR. Low dose Flunixin meglumine: Effects on prostaglandin production and clinical signs induced by experimental endotoxaemia in horses. Equine Veterinary Journal, 19:3, 201-206. (1987)

25.- Ward GB; Fessler JF; Bottoms GD; Turek J. Equine endotoxaemia: cardiovascular, eicosanoid, hematologic, blood chemical, and plasma enzyme alterations. American Journal of Veterinary Research, 48: 7, 1150-1156. (1987)

26.- White NA; Moore JR. Treatment of endotoxaemia: The equine acute abdomen. (editado por White, N.A.J. 173-177 (1990)