

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
Colegio de Ciencias de la Salud

Revisión sistemática sobre los efectos del suero equino sobre la
concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección de
Rhodococcus equi en potros.

Cristina Durán Tromellini

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de Carrera presentado como requisito para la obtención
del título de
Médico Veterinario

Quito, 7 de diciembre del 2021

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

**Revisión sistemática sobre los efectos del suero equino sobre la
concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección de
Rhodococcus equi en potros.**

Cristina Durán Tromellini

Nombre del profesor, Título académico Dr. Rommel Lenin Vinueza, DMVZ, M.Sc

Quito, 16 de diciembre del 2021

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos:	Cristina Durán Tromellini
Código:	00209198
Cédula de identidad:	1714233598
Lugar y fecha:	Quito, 16 de diciembre del 2021

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

RESUMEN

La infección por *Rhodococcus equi* se presenta de manera frecuente en potros, es por esto que científicos alrededor del mundo ponen esfuerzos para entender que tipo de mecanismos celulares y humorales se ven implicados en la infección a equinos en sus primeros meses de edad o adultos inmunodeprimidos. Al ser una enfermedad infecciosa de importancia se realizó un análisis sistemático que se propuso la determinación del efecto del suero equino sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección de *R. equi* en potros, buscando establecer los mecanismos implicados en su disminución cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para la bacteria mencionada *Por otro lado se buscó* establecer qué factores están ausentes en el plasma equino y cuales determinan una predisposición a la infección por *Rhodococcus equi* en potros.

Se logró conocer si la suplementación de suero de equinos jóvenes o adultos al medio de cultivo estándar para *R. equi* (caldo Muller Hinton + 2.5% de sangre lisada de caballo) genera o no una disminución en la MIC de macrólidos al compararlo con el cultivo estándar sin la adición de suero.

Palabras clave:, macrólido, suero equino, *Rhodococcus equi*, concentración mínima inhibitoria, potro.

ABSTRACT

Since *Rhodococcus equi* has been seen as a frequent infecting agent in foals, scientists around the world are putting efforts in order to understand what kind of humoral and cellular immunity mechanisms are present when only infecting young equids and immunodepressed adult horses. The importance of this disease is high due to its' high morbidity, and that is why a systematic review has been written, by setting as a general objective the determination if equine serum affects over the minimum inhibitory concentration (MIC) in macrolide and *R. Equi* infection in foals. Trying to establish the mechanisms that are implicated in decreasing the macrolide's MIC by adding equine serum to the standard culture media and also by establishing what factors are present in equine plasma that can be the reason why foals are predisposed to *R. Equi's* infection. This study accomplished the goal of identifying if equine serum supplementation to standard culture media for *R. Equi* (Muller Hinton broth + 2.5% lysed horse blood) causes a reduction of macrolide's MIC comparing to a standard culture media without added serum.

Key words: macrolide, equine serum, *Rhodococcus equi*, culture media, minimum inhibitory concentration, foal.

TABLA DE CONTENIDO

<i>Hoja de calificación</i>	2
<i>Derechos de autor</i>	3
<i>Aclaración para publicación</i>	4
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	6
<i>Tabla de contenido</i>	7
<i>Indice de tablas</i>	8
<i>Indice de figuras</i>	9
<i>Introducción</i>	10
<i>Desarrollo</i>	12
<i>Conclusiones</i>	23
<i>Recomendaciones</i>	24
<i>Referencias bibliográficas</i>	25

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 MEDIOS DE CULTIVO UTILIZADOS, ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS Y TIPO DE SUERO APLICADO.....	16
TABLA 2 13 DE 20 CASOS OBTUVIERON REDUCCIONES EN LA VARIACIÓN DE LA MIC EN MACRÓLIDOS. 7 DE 20 MUESTRAS NO OBTUVIERON RESPUESTAS SOBRE LA VARIACIÓN DE LA MIC DE MACRÓLIDOS LUEGO DE USAR SUERO ANIMAL (CRISTINA DURÁN).....	17

ÍNDICE DE FIGURAS

ILUSTRACIÓN 1 LÍNEA DEL TIEMPO QUE REGISTRA LOS EVENTOS INVOLUCRADOS EN LOS PRIMEROS MESES DEL POTRO Y QUE PREDISPONEN LA INFECCIÓN DE RHODOCOCCLUS EQUI EN POTROS, FIGURA 1A MUESTRA UNA LÍNEA DEL TIEMPO CON LA ADQUISICIÓN DE ANTICUERPOS DE UNA MANERA MAS ARTIFICIAL Y LA FIGURA 1B MUESTRA UNA ADQUISICIÓN DE ANTICUERPOS DE MANERA MÁS NATURAL POR PARTE DEL POTRO (CRISTINA DURÁN).	18
---	----

INTRODUCCIÓN

El incremento de resistencia antibiótica y más tratamientos fallidos para curar infecciones son un problema actual en todo el mundo, lo que hace que sea esencial seguir buscando maneras para reducir y mejorar la efectividad de terapias utilizadas para tratar y curar infecciones (Kowalska-Krochmal, et al, 2021). Para la presente revisión sistemática, es importante tener claros los conceptos que se abarcaran en el transcurso de la misma. Un análisis sistemático compila la mayor cantidad de estudios publicados relacionados al tema de investigación, tomando siempre en consideración durante el proceso la calidad de los estudios (Ahn, et al, 2018). En este análisis se hablará acerca de los efectos del suero equino sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección de *Rhodococcus equi*. El suero de caballo es considerado como una alternativa para proveer hormonas y factores de crecimiento en cultivos microbiológicos. Sin embargo, no todas las células tienen los mismos requerimientos para su crecimiento, desarrollo y supervivencia. Se ha notado que con la presencia de suero equino hay un crecimiento, mantenimiento y expresión de distintas funciones metabólicas bastante satisfactorio en células animales in vitro, donde el objetivo es imitar las condiciones fisiológicas in vivo (Verma, et al, 2020). De hecho suele usarse de manera frecuente ya que el suero representa una fuente fundamental de nutrientes, moléculas adhesivas y citoquinas que son necesarias para el crecimiento, metabolismo y proliferación de la célula (Franke, et al, 2014). En este trabajo se buscó establecer si existe efecto alguno en la presencia del suero de caballo sobre la MIC de macrólidos, la cual es la concentración más baja de un agente antibacterial expresada en mg/L ($\mu\text{g/mL}$), que bajo condiciones in vitro controladas de manera estricta previene el crecimiento de la cepa en prueba, que en el caso de este trabajo será *Rhodococcus equi* (Kowalska-Krochmal, et al, 2021). Esta es una bacteria Gram-positiva intracelular facultativa, y es una de las causas más comunes de neumonía en potros, y que sus costos asociados a morbilidad y mortalidad son bastante elevados (Giguère, et al, 2011). Para

llevar a cabo esta revisión sistemática, se investigó también sobre los cultivos bacterianos de *R. equi*, que como propuso Robert Koch, un cultivo es el inicio de toda investigación de enfermedades infecciosas. El aislamiento de una bacteria permite diseñar modelos experimentales para analizar su virulencia y así poder completar los criterios de Koch. En este caso es vital realizar cultivos de esta bacteria para poder estudiar la susceptibilidad antibiótica de la misma y poder establecer de esa manera recomendaciones de un tratamiento efectivo (Lagier, et al, 2015). Sin embargo, los medios de cultivo bacteriano no replican la realidad a la cual la bacteria estará expuesta, y las MIC no serán reales. El uso de suero u otros medios en condiciones orgánicas similares en un proceso de infección, permitirán obtener un valor más real de la MIC para poder erradicar a la bacteria en cuestión (Menge, et al, 2012). Los macrólidos antibióticos usados para el manejo y tratamiento de distintas infecciones bacterianas (Patel, et al, 2021). Su descubrimiento se dió en 1952 por Mc Guirre et al, quienes mostraron las propiedades químicas, físicas y actividad bacteriana de la eritromicina (Alvarez, et al, 2002). El mecanismo de acción de macrólidos es la unión a la subunidad 50S ribosomal causando el cese de la síntesis de proteína de la bacteria. Finalmente, como se mencionó al inicio, por el abuso que ha existido a través del tiempo de antibióticos, podría existir resistencia a los macrólidos (Patel, et al, 2021). El objetivo del presente trabajo fue: determinar mediante revisión sistemática de publicaciones indexadas el efecto del suero equino sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección de *Rhodococcus equi* en potros

DESARROLLO

1. JUSTIFICACIÓN:

Esta revisión sistemática de distintas investigaciones trataría de determinar los mecanismos relacionados a la reducción de concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos en cultivos *Rhodococcus equi* y determinar los factores a nivel plasmático que dan lugar a una infección en potros.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Basándose en la revisión sistemática realizada, existen fundamentos válidos que respalden que el suero equino tiene un efecto sobre la concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos e infección por *Rhodococcus equi*?

3. HIPÓTESIS

Ho: La literatura sugiere que la suplementación de suero de equinos jóvenes o adultos al medio de cultivo estándar para *Rhodococcus equi* (caldo Muller Hinton + 2.5% de sangre lisada de caballo) no genera cambios en la MIC de macrólidos al compararlo con el cultivo estándar sin la adición de suero.

Ha: La literatura sugiere que la suplementación de suero de equinos jóvenes o adultos al medio de cultivo estándar para *Rhodococcus equi* (caldo Muller Hinton + 2.5% de sangre lisada de caballo) genera una disminución en la MIC de macrólidos al compararlo con el cultivo estándar sin la adición de suero.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

4.1.1 Determinar mediante revisión sistemática de publicaciones indexadas el efecto del suero equino sobre la concentración mínima inhibitoria(MIC) de macrólidos e infección de *Rhodococcus equi* en potros.

4.2 Objetivos específicos:

4.2.1 Establecer los mecanismos implicados en la disminución de la MIC de macrólidos cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para *Rhodococcus equi*.

4.2.2 Establecer qué factores están ausentes en el plasma equino y que determinan una predisposición a la infección por *Rhodococcus equi* en potros.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo se realizó una recopilación y revisión sistemática de la información referente al efecto del suero equino sobre la MIC de macrólidos e infección de *Rhodococcus equi* en potros de un período de tiempo comprendido entre los años 2000 al 2021. La búsqueda de información se dividió en dos temas: 1) Mecanismos implicados en la disminución de la MIC de macrólidos cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para *Rhodococcus equi* y 2) Establecer qué factores están ausentes en el plasma equino y que determinan una predisposición a la infección por *Rhodococcus equi* en potros. Para cada tema se seleccionó información usando criterios de inclusión y exclusión.

5.1 Fuentes utilizadas

- Biblioteca virtual de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ).
- Revistas de veterinaria a las cuales la USFQ se encuentra suscrita.
- Buscadores de internet (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Scopus, Elsevier, Medline, Wiley Online Library, Plos One y ResearchGate).

5.2 Tópicos de búsqueda

Las palabras clave de búsqueda tanto en castellano como inglés fueron:

Castellano	Inglés
Equino	Equine
Macrólido (s)	Macrolide (s)
Suero equino	Equine serum
<i>Rhodococcus equi</i>	<i>Rhodococcus equi</i>
Medio de cultivo	Culture media
Antibiótico (s)	Antibiotic (s)
Concentración mínima inhibitoria	Minimum inhibitory concentration
Potro	Foal
Plasmático	Plasmatic

5.3 Áreas y filtros de búsqueda

Las áreas en las que se realizó la búsqueda de información fueron: medicina, microbiología, veterinaria, zootecnia, farmacología, infectología, biología molecular y biología. Se filtró la información con términos booleanos para ampliar, limitar o definir las búsquedas como: AND, OR, NOT, NEAR, “” y períodos establecidos.

5.4 Manejo de datos y tabulación

Para establecer los mecanismos involucrados en la disminución de la MIC de macrólidos cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para *Rhodococcus equi* se realizaron dos tablas (*Tabla 1* y *Tabla 2*) donde se mencionaron distintos factores que ayudan a definir la relación de suero animal con la disminución de la concentración mínima inhibitoria de macrólidos no solamente de *Rhodococcus equi*, sino de diferentes bacterias, y la variación delta de la MIC de cada los antibióticos con o sin la adición de suero animal. En ambas tablas se menciona el tipo de bacteria, medio de cultivo, antibiótico utilizado, tipo de suero ocupado, valor de la MIC con o sin suero, la variación de la reducción de valores de la MIC y finalmente, el autor de las publicaciones de donde se extrajo la información.

Para establecer qué factores están ausentes en el plasma equino y que determinan una predisposición a la infección por *Rhodococcus equi* en potros, se elaboró una línea del tiempo detallando el momento de inmunización de la madre gestante, el nacimiento del potro y los factores humorales que se ven involucrados en los primeros meses del potro y que a su vez son la causa de predisposición de infección de *Rhodococcus equi* en potros y demostrando de esa manera el por qué esta no se produce en adultos a no ser que estos se encuentren inmunodeprimidos.

La gestión de bibliografía se realizó a través del gestor de búsqueda Zotero.

6. RESULTADOS

6.1 MECANISMOS IMPLICADOS EN DISMINUCIÓN DE LA MIC DE MACRÓLIDOS AL ADICIONAR SUERO EQUINO AL CULTIVO ESTÁNDAR PARA *R. EQUI*

En las *tablas 1 y 2* se describe el efecto que tiene el suero animal en distintos porcentajes en la variación delta de la concentración mínima inhibitoria de macrólidos en diferentes bacterias y medios de cultivo, detallando la MIC sin y con suero añadido, demostrando así, como interviene en la función de este grupo de antibióticos que son usualmente utilizados para el tratamiento de *Rhodococcus equi* (*tabla 1 y 2*).

Tabla 1 y 2. Mecanismos implicados en la disminución de la MIC de macrólidos cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para *Rhodococcus equi*.

Bacteria	MIC sin suero (Ug / ml)	MIC con suero (Ug / ml)	Variacion de la MIC (delta %)	Autor	
<i>Escherichia coli</i>	8	0.25-1	3.12-12.5	Rose, et al, 2012	
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0.25-1	0.125-0.25	50-25		
<i>Pasteurella multocida</i>	0.125-0.5	0.125-0.25	100-50		
<i>Staphylococcus aureus</i>	4-8	0.125-0.5	3.12-6.26		
<i>Histophilus somni</i>	2-4	0.5-1	25-25		
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	8	0.5-2	6.25-25		
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.125-0.5	<0.25	80		
<i>Escherichia coli</i>	-	>16	-		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	>16	-		
<i>Enterococcus Faecalis</i>	0.5-4	1	40		
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	16	-	Marie, et al, 2002	
<i>Escherichia coli</i>	-	>16	-		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	>16	-		
<i>Enterococcus Faecalis</i>	-	1	-		
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	1	-		
<i>Escherichia coli</i>	>32	>16	50		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32	>16	50		
<i>Enterococcus Faecalis</i>	0.5-4	1	40		
<i>Rhodococcus equi</i>	0.25-0.5	0.25-0.5	100-100		Javscas, et al, 2009
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	64	2	3.12		Buyck, et al, 2012

Tabla 1 Medios de cultivo utilizados, antibióticos macrólidos y tipo de suero aplicado

Bacteria	Medio de cultivo	Antibiótico	Tipo de suero ocupado
<i>Escherichia coli</i>	Caldo Mueller Hinton + veterinary fastidious medium (VFM), por 16-20h a 35C	Tildipirosina	Suero bovino 50%
<i>Mannheimia haemolytica</i>			
<i>Pasteurella multocida</i>			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
<i>Histophilus somni</i>			
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Caldo Mueller Hinton + veterinary fastidious medium (VFM), por 20-24h a 35C + 5%CO2	Eritromicina	Sangre de oveja desfibrinada 5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	Caldo Mueller Hinton + 5% de sangre de oveja desfibrinada		
<i>Escherichia coli</i>	Caldo Mueller Hinton	Espiramicina	Suero equino 5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Caldo Mueller Hinton + 5% de sangre de oveja desfibrinada
<i>Enterococcus Faecalis</i>	Caldo Mueller Hinton	Espiramicina	Sangre de oveja desfibrinada 5%
<i>Staphylococcus aureus</i>			Caldo Mueller Hinton + 5% de sangre de oveja desfibrinada
<i>Escherichia coli</i>	Caldo Mueller Hinton	Tilosina	Suero equino 5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Caldo Mueller Hinton
<i>Enterococcus Faecalis</i>	Caldo Trípicasa de soya, por 24-48h a 37C + Neomicina	Telitromicina	Suero equino (no se menciona %)
<i>Staphylococcus aureus</i>			Caldo Mueller Hinton a 37C
<i>Escherichia coli</i>	Caldo Mueller Hinton	Azitromicina	Suero fetal bovino 10%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			Caldo Mueller Hinton a 37C

Tabla 2

Tabla 2 13 de 20 casos obtuvieron reducciones en la variación de la MIC en macrólidos. 7 de 20 muestras no obtuvieron respuestas sobre la variación de la MIC de macrólidos luego de usar suero animal (Cristina Durán)

6.2 ESTABLECER QUÉ FACTORES ESTÁN AUSENTES EN EL PLASMA EQUINO Y QUE DETERMINAN UNA PREDISPOSICIÓN A LA INFECCIÓN POR RHODOCOCCUS EQUI EN POTROS.

Figura 1.



Ilustración 1 Línea del tiempo que registra los eventos involucrados en los primeros meses del potro y que predisponen la infección de Rhodococcus equi en potros, figura 1A muestra una línea del tiempo con la adquisición de anticuerpos de una manera mas artificial y la figura 1B muestra una adquisición de anticuerpos de manera más natural por parte del potro (Cristina Durán).

7. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática de distintas investigaciones trata de determinar los mecanismos relacionados a la reducción de concentración mínima inhibitoria (MIC) de macrólidos en cultivos *Rhodococcus equi* y determinar los factores a nivel plasmático que dan lugar a una infección en potros. La pregunta de investigación que se propuso fue: ¿Basándose en la revisión sistemática realizada, existen fundamentos válidos que respalden que el suero equino tiene un efecto sobre la MIC de macrólidos e infección por *Rhodococcus equi*?. Para resolver la pregunta se realizó la búsqueda y procesamiento de la información (*tabla 1* y *tabla 2*) que detalla los mecanismos implicados en la disminución de la MIC de macrólidos cuando se adiciona suero equino al cultivo estándar para *Rhodococcus equi* y la *figura 1* para explicar la predisposición del potro a *R. equi*.

La *tabla 1* muestra el tipo de bacteria, medios de cultivo utilizados, el antibiótico macrólido usado y el tipo de suero presente en el estudio y en la *tabla 2* se encuentra el tipo de bacteria, MIC sin suero añadido, MIC con suero añadido, variación delta de la MIC y los autores. Las *tablas 1* y *2* exhiben resultados únicamente de cuatro estudios realizados entre los años 2000 al 2021, con el propósito de comprobar si el suero animal influye o no en la MIC de macrólidos. Se pueden observar en ambas tablas (*1* y *2*) las bacterias con las que se realizaron los estudios como: *E. coli*, *M. haemolytica*, *P. multocida*, *S. aureus*, *H. somni*, *A. pleuropneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y *R. equi*. Los medios de cultivo presentados en la *tabla 1* fueron similares en la mayor parte de estudios, siendo Caldo Mueller Hinton el predominante con variantes añadidas como VFM o sangre de oveja desfibrinada, la mayoría conservándose a temperaturas desde 35C a 37C entre 16 a 24 horas. A parte de caldo Mueller Hinton también se utilizó en un estudio con caldo Tripticasa de soya con Neomicina por 24 a 48 horas bajo 37C. La mayoría de autores prefieren mantener ciertos cultivos y caldos que a través del tiempo

han probado ser eficientes para el crecimiento y desarrollo de bacterias y así poder tener menos variables entre estudios y tener así resultados mas certeros lo cual es bastante positivo. Los antibióticos presentados fueron únicamente macrólidos para que el mecanismo de acción de otras clases de antibióticos no interfiera con el propósito del presente estudio. En la *tabla 1* se encuentran antibióticos utilizados como: Tildipirosina, Eritromicina, Espiramicina, Tilosina, Telitromicina y Azitromicina. En la misma tabla se observan los distintos tipos de suero ocupados en los estudios tales como: suero bovino al 50%, sangre de oveja desfibrinada al 5%, suero equino al 5% y suero fetal bovino al 10%, que significa que se está intentando integrar factores como suero animal dentro del cultivo que son similares a componentes donde usualmente la bacteria se desarrollaría en un animal vivo.

En la *tabla 2* se presentan los valores de MIC con y sin suero en Ug/ml y el porcentaje de variación delta de los mismos. 13 de los 20 casos obtuvieron reducciones en la variación de la MIC en macrólidos y 7 de 20 muestras no obtuvieron respuestas sobre la variación de la MIC de macrólidos luego de usar suero animal. Esto quiere decir que el 65% del total de muestras tuvieron un efecto por parte del suero en la reducción de la MIC y el 35% de las muestras no disminuyeron la MIC o no se pudo sacar un porcentaje de variación por escasez de datos. A pesar que el 65% de casos obtuvieron una reducción en la MIC, no se llegó a determinar con certeza si la aplicación de suero equino tiene un efecto sobre la misma de macrólidos, ya que no existen suficientes documentos que respalden la pregunta planteada inicialmente.

Se realizó una figura (*figura 1*), la cual es una línea del tiempo registrando los eventos involucrados en los primeros meses del potro y que predisponen en la infección de *Rhodococcus equi* en potros. La *figura 1A* representa la adquisición de anticuerpos de una manera artificial y la *figura 1B* muestra la adquisición de anticuerpos de manera natural por parte del potro. Lo cual significa que existen factores celulares y humorales en el potro que

difieren de un animal adulto y que lo hacen más susceptible para contraer esta bacteria y desarrollar sintomatología, y que en adultos únicamente se llega a dar en casos de inmunodepresión.

La *figura 1A* ya que no existe hoy en día una vacuna aprobada para *Rhodococcus equi*, propone una vacunación 3 a 6 semanas pre- parto de la madre con una vacuna conjugada que ataca a la superficie microbial polisacarida, Poli-N-acetyl glucosamina (PNAG), para la inmunización maternal induciendo anticuerpos que protegerían al potro hasta cerca de la semana cuatro de nacido de la virulencia de *R. Equi* (Cywes-Bentley, et al, 2018). Cywes- Bentley menciona en su investigación que estos anticuerpos inducidos por vacunación al PNAG depositarían un componente de complemento C1q en el antígeno PNAG purificado, creando una reacción de opsonización de ambos *R. equi* intracelular y extracelular. Causando una respuesta por parte de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) que liberarían IFN- γ - en respuesta a PNAG. La línea del tiempo presenta el nacimiento del potro que se da luego de un promedio de 330 días de gestación. Este evento se lo coloca en ambas *figuras 1A* y *1B* como el día 0, donde el potro en la primera hora debe pararse, en la segunda hora ingerir calostro y a la tercera hora pasar meconio (AAEP, 2021). Los potros nacen sin inmunidad y son expuestos al momento que nacen a bacterias, virus y patógenos que pueden enfermarlos, es por esta razón que es vital que obtengan inmunidad de manera pasiva absorbiendo inmunoglobulinas de sus madres. Se menciona en ambas figuras que el consumo de calostro debe darse dentro de las primeras 8 horas de nacido ya que las vellosidades intestinales siguen abiertas para una mejor absorción de inmunoglobulinas, después estas se irán cerrando y la absorción será menor (Bordin, et al, 2021). En las primeras 24 horas anticuerpos vacunales ya deberían haberse transferido vía calostro que ayudarían a proteger al potro de la infección de *R. equi* que se estima que se da apenas nace la cría (Cywes-Bentley, et al, 2018). La realización de transfusión con plasma hiperinmune se recomienda realizar dentro de las primeras 24 a 36 horas de nacido

el potro, que provee de IgG y es conocido como la mejor opsonina que actuará como el primer paso para la eliminación de este patógeno y que asistirá en la generación de antígenos, aportando con mecanismos efectores para el sistema inmune y activando células que liberaran citoquinas y otras moléculas quimotácticas para causar una respuesta inflamatoria (Cauchard, 2004). La literatura menciona que es importante realizar una prueba SNAP para la determinación de niveles de inmunoglobulinas en sangre del potro a las 48 horas de nacido, donde investigaciones sugieren que deben obtenerse resultados de >800 mg/dl y no menos de este valor para estar seguros que la cría cuenta con suficientes inmunoglobulinas para defenderse de patógenos (Kenzig, 2009). Se considera que en un promedio de 3 meses de edad se incrementa la producción de niveles de IFN- γ , lo que ha llevado a plantear la hipótesis que los potros nacen con la inhabilidad de montar el sistema Th-1 basado en respuesta de inmunidad celular contribuye a la susceptibilidad de estos a *R. Equi* (Jacks, 2007).

En la *figura 1* los autores mencionados en la misma, sugieren que al *R. equi* ser un patógeno que se encuentra presente en varios criaderos hoy en día y al ser tan difícil de eliminarlo de las mismas, se aplique la metodología de la *figura 1A* para disminuir los casos de infección o ayude disminuir los casos de neumonía provocada por esta bacteria que incrementa la posibilidad de muerte en potros.

CONCLUSIONES

La revisión sistemática realizada abre una ventana para realizar nuevos estudios que proporcionen mayor información sobre la función del suero animal en la reducción de la MIC de macrólidos en cultivos *de R. equi*. El realizar este tipo de indagación nos puede aportar en la manera positiva de seguir buscando nuevas respuestas.

En este trabajo no se llegó a determinar con certeza si la aplicación de suero equino tiene un efecto sobre la misma de macrólidos, ya que no existen suficientes documentos que respalden la pregunta planteada inicialmente. Al no haber suficiente información que respalde la hipótesis alternativa, se apoya a la hipótesis nula planteada: la literatura sugiere que la suplementación de suero de equinos jóvenes o adultos al medio de cultivo estándar para *Rhodococcus equi* (caldo Muller Hinton + 2.5% de sangre lisada de caballo) no genera cambios en la MIC de macrólidos al compararlo con el cultivo estándar sin la adición de suero. Esta falta de información puede darse probablemente porque a pesar que es una enfermedad que afecta a criaderos en gran cantidad, es un tema poco conocido y no existen fondos suficientes para seguir investigándola, además, que al caballo no ser un animal de producción es más difícil acceder a tener una cantidad suficiente de animales para investigación.

Finalmente, potros jóvenes que pueden montar el sistema de respuesta Th-1 evidenciaron tener una cantidad significativamente mayor de IFN- γ que a su vez se encuentra presente en potros menos susceptibles a esta bacteria o que presentan una menor signología. Se apoya a la sustentación de vías artificiales para reducir la virulencia de *R. equi*.

RECOMENDACIONES

Se sugiere seguir realizando más investigaciones para determinar si el suero animal influye en la disminución de la MIC en macrólidos en infecciones de *Rhodococcus equi* ya que aunque el resultado es prometedor, no existe la cantidad de estudios suficiente para saber realmente que tan efectivo es. También, se sugiere proceder con el esquema de la *figura 1A* para ver si con el tiempo usando esta metodología sugerida por varios autores se logra disminuir la casuística de potros infectados por *R.equi* o a su vez disminuir la signología de la enfermedad.

Finalmente, el estudio realizado en base a una revisión sistemática extensa se basó en un periodo de tiempo de los últimos 10 años, sin embargo al haber escasez de información se decidió expandirlo a 20 años que favoreció a la colección de la misma, se sugiere expandir periodos de tiempo en caso de no encontrar investigaciones relacionadas al tema en los últimos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAEP. (2021). *Collecting Colostrum* / AAEP. <https://aaep.org/horsehealth/collecting-colostrum>
- Ahn, E., & Kang, H. (2018). Introduction to systematic review and meta-analysis. *Korean Journal of Anesthesiology*, *71*(2), 103–112. <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.2.103>
- Alvarez Martínez, M. O., & García del Pozo, J. A. (2002). Eritromicina. Descubrimiento, características y aplicaciones. *Offarm*, *21*(2), 78–83.
- Bordin, A. I., Cohen, N. D., Giguère, S., Bray, J. M., Berghaus, L. J., Scott, B., Johnson, R., & Hook, M. (2021). Host-directed therapy in foals can enhance functional innate immunity and reduce severity of *Rhodococcus equi* pneumonia. *Scientific Reports*, *11*(1), 2483. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82049-y>
- Buyck, J. M., Plésiat, P., Traore, H., Vanderbist, F., Tulkens, P. M., & Van Bambeke, F. (2012). Increased Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to Macrolides and Ketolides in Eukaryotic Cell Culture Media and Biological Fluids Due to Decreased Expression of oprM and Increased Outer-Membrane Permeability. *Clinical Infectious Diseases*, *55*(4), 534–542. <https://doi.org/10.1093/cid/cis473>
- Cauchard, J., Sevin, C., Ballet, J.-J., & Taouji, S. (2004). Foal IgG and opsonizing anti-*Rhodococcus equi* antibodies after immunization of pregnant mares with a protective VapA candidate vaccine. *Veterinary Microbiology*, *104*(1–2), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2004.09.006>
- Cywes-Bentley, C., Rocha, J., Bordin, A., Vinacur, M., Rehman, S., Zaidi, T., Meyer, M., Anthony, S., Lambert, M., Vlock, D., Giguère, S., Cohen, N., & Pier, G. (2018). Antibody to Poly-N-acetyl glucosamine provides protection against intracellular pathogens: Mechanism of action and validation in horse foals challenged with *Rhodococcus equi*. *PLOS Pathogens*, *14*, e1007160. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007160>

- Franke, J., Abs, V., Zizzadoro, C., & Abraham, G. (2014). Comparative study of the effects of fetal bovine serum versus horse serum on growth and differentiation of primary equine bronchial fibroblasts. *BMC Veterinary Research*, *10*(1), 119. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-119>
- Giguère, S., Cohen, N. d., Keith Chaffin, M., Slovis, N. m., Hondalus, M. k., Hines, S. a., & Prescott, J. f. (2011). Diagnosis, Treatment, Control, and Prevention of Infections Caused by *Rhodococcus equi* in Foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *25*(6), 1209–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x>
- Jacks, S., Giguère, S., Crawford, P. C., & Castleman, W. L. (2007). Experimental Infection of Neonatal Foals with *Rhodococcus equi* Triggers Adult-Like Gamma Interferon Induction. *Clinical and Vaccine Immunology : CVI*, *14*(6), 669–677. <https://doi.org/10.1128/CVI.00042-07>
- Javicas, L. H., Giguère, S., & Womble, A. Y. (2010). Disposition of oral telithromycin in foals and in vitro activity of the drug against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Rhodococcus equi* isolates. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *33*(4), 383–388. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01151.x>
- Kenzig, A. (2009). *Colostrum, Milk, and Serum Immunoglobulin G Concentrations in Quarter Horse Mares and their Foals from Birth to Weaning* [Thesis, The Ohio State University]. <https://kb.osu.edu/handle/1811/37087>
- Kowalska-Krochmal, B., & Dudek-Wicher, R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens*, *10*(2), 165. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020165>

- Lagier, J.-C., Edouard, S., Pagnier, I., Mediannikov, O., Drancourt, M., & Raoult, D. (2015). Current and Past Strategies for Bacterial Culture in Clinical Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 208–236. <https://doi.org/10.1128/CMR.00110-14>
- Menge, M., Rose, M., Bohland, C., Zschiesche, E., Kilp, S., Metz, W., Allan, M., Röpke, R., & Nürnberger, M. (2012). Pharmacokinetics of tildipirosin in bovine plasma, lung tissue, and bronchial fluid (from live, nonanesthetized cattle). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 35(6), 550–559. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01349.x>
- Patel, P. H., & Hashmi, M. F. (2021). Macrolides. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>
- Rose, M., Menge, M., Bohland, C., Zschiesche, E., Wilhelm, C., Kilp, S., Metz, W., Allan, M., Röpke, R., & Nürnberger, M. (2013). Pharmacokinetics of tildipirosin in porcine plasma, lung tissue, and bronchial fluid and effects of test conditions on in vitro activity against reference strains and field isolates of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36(2), 140–153. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2012.01397.x>
- Verma, A., Verma, M., & Singh, A. (2020). Chapter 14—Animal tissue culture principles and applications. In A. S. Verma & A. Singh (Eds.), *Animal Biotechnology (Second Edition)* (pp. 269–293). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811710-1.00012-4>