

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Efectividad de tratamientos para las distintas condiciones
clínicas de Rhodococosis en potros.**

Proyecto de investigación

Emilia Crespo Barrera

Medicina Veterinaria

Trabajo de Titulación como requisito
para la obtención del título de Médico Veterinario

Quito, 15 de mayo de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Efectividad de tratamientos para las distintas condiciones clínicas de
Rhodococosis en potros.

Emilia Crespo Barrera

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Juan Sebastián Galecio Naranjo, MV.,
MSc.

Firma del profesor

Quito, 15 de mayo de 2019

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 el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Emilia Crespo Barrera

Código: 00127879

Cédula de Identidad: 1712509999

Lugar y fecha: Quito, 15 de mayo de 2019

RESUMEN

La neumonía es una de las principales causas de enfermedad y muerte en potros. Siendo *Rhodococcus equi* uno de los agentes causales más común de neumonía severa o infecciones extrapulmonares, presentado una alta mortalidad. *R. equi* es un patógeno intracelular por lo que la eficacia de agentes antimicrobianos es limitada. Así, la recomendación de tratamiento ha sido la combinación de un macrólido (eritromicina, claritromicina o azitromicina) junto con rifampicina.

El objetivo de esta revisión bibliográfica fue reunir información actualizada relacionada al tratamiento y pronóstico de potros infectados por *R. equi*, con el fin de proporcionar información sobre los tratamientos recomendados para las distintas condiciones clínicas. Para cumplir con este objetivo se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas como Scopus, Springer Journal, Science Direct, PubMed, BMJ Journals, AVMA, Semantic Scholar y Wiley Online Library. De donde se extrajeron artículos publicados en revistas científicas, así como reportes de casos y declaración de consenso científico aprobados por un cuerpo editor. Siendo las revistas científicas el recurso bibliográfico mayormente utilizado. Las temáticas abarcadas en el proceso de investigación correspondieron a veterinaria equina, emergencias veterinarias, medicina interna equina, microbiología veterinaria y farmacología. Utilizando únicamente el idioma inglés para la búsqueda de información a partir de palabras claves. Y considerándose el año de publicación como el criterio de selección que aseguró la utilización de documentos actualizados entre el año 2009 y 2019.

En la actualidad, existe evidencia de que potros con lesiones pulmonares subclínicas, no deben ser tratados con antibióticos ya que esto está relacionado con la aparición de cepas *R. equi* resistentes a macrólidos y rifampicina. Sin embargo, se debe realizar un acompañamiento con un monitoreo físico diario y ecografía torácica semanal para no aumentar la mortalidad. En el caso de lesiones pulmonares moderadas o neumonía severa, la recomendación es el tratamiento con un macrólido y rifampicina, siendo la claritromicina el antimicrobiano con una mejor resolución de los cuadros. Aunque existe evidencia de que la administración de rifampicina disminuye la concentración de macrólidos en el plasma, la recomendación sigue siendo su combinación ya que se ha demostrado que así se reduce la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana. En los casos de infecciones extrapulmonares, los tratamientos son largos y específicos para cada presentación. Tomando en cuenta que es importante realizar una identificación del agente etiológico antes de instaurar un tratamiento. Y en el caso de presentarse cepas resistentes, existen alternativas como el uso de gentamicina o maltolato de galio.

Palabras Clave: Neumonía potros, *Rhodococcus equi* potros, antimicrobianos neumonía potros, macrólidos potros, desordenes extrapulmonares *Rhodococcus equi*.

ABSTRACT

Pneumonia is one of the main causes of illness and death in foals. Its etiology includes many microorganisms that cause respiratory disease in foals. However, *Rhodococcus equi* is considered one of the most common agent that causes severe pneumonia, presenting a high morbidity and mortality. Additionally, *R. equi* includes a variety of extrapulmonary infections that may occur concurrently with pneumonia or may appear independently.

The objective of this review was to collect updated information related to the treatment and prognosis of foals infected with *R. equi*, in order to provide information on the treatments recommended for the different clinical conditions. To fulfill this objective, electronic databases were searched, from which articles published in scientific journals, case reports and a scientific consensus statement approved by a publishing editor were extracted. Being the scientific journals, the bibliographic resource mostly used. The topics covered in the research process corresponded to equine veterinary, veterinary emergencies, equine internal medicine, veterinary microbiology and pharmacology. Considering the year of publication as the selection criteria that ensured the use of updated documents between 2009 and 2019.

At present, there is evidence that foals with subclinical lung lesions should not be treated with antibiotics since this is related to the appearance of *R. equi* strains resistant to macrolides and rifampicin. However, an accompaniment should be carried out with daily physical monitoring and weekly thoracic ultrasound in order not to increase mortality. In the case of moderate pulmonary lesions or severe pneumonia, the recommendation is a treatment with a macrolide and rifampicin, being clarithromycin the antimicrobial with a better resolution of the cases. Although there is evidence that the administration of rifampicin decreases the concentration of macrolides in the plasma, the recommendation remains its combination since it has been shown that this reduces the probability of developing bacterial resistance. In cases of extrapulmonary infections, the treatments are long and specific for each presentation. Taking into account that it is important to identify the etiological agent before starting any treatment. And in the case of resistant strains, there are alternatives such as the use of gentamicin or gallium maltolate.

Keywords: Pneumonia foals, *Rhodococcus equi* foals, antimicrobial pneumonia foals, macrolides foals, extrapulmonary disorders *Rhodococcus equi*.

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	8
II.	MATERIALES Y MÉTODOS	13
III.	RESULTADOS	15
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
A.	<i>Tratamientos antibióticos</i>	18
B.	<i>Tratamientos en lesiones pulmonares</i>	22
1.	Lesiones pulmonares subclínicas.	22
2.	Lesiones pulmonares moderadas y neumonía severa.	24
C.	<i>Tratamientos en presencia de bacterias resistentes</i>	26
D.	<i>Tratamientos en infecciones extrapulmonares</i>	29
E.	<i>Terapias auxiliares</i>	34
F.	<i>Efectos adversos</i>	35
G.	<i>Pronóstico</i>	37
H.	<i>Conclusiones</i>	38
V.	LISTA DE REFERENCIAS.....	39

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Número y tipo de referencias encontradas según temática investigada en el material bibliográfico utilizado. 16

Cuadro 2: Agentes antimicrobianos para tratamiento de *Rhodococcus equi*..... 17

I. INTRODUCCIÓN

La neumonía es una causa importante de enfermedad y muerte en potros. Aunque existen algunos microorganismos causantes de enfermedades respiratorias en potros, *Rhodococcus equi* es la causa más frecuente de neumonía severa. La manifestación más común es una bronconeumonía supurativa crónica con abscesos extensos. Sin embargo, *R. equi* puede ser aislado en tejidos extrapulmonares. (Giguère, 2017). La enfermedad clínica es devastadora para algunas granjas donde es endémica (Giguère, 2003), siendo esporádica en otras y no diagnosticada en muchas granjas por falta de signología clínica (Giguère *et al.*, 2011). *R. equi* representa un desafío en las granjas donde se encuentra de forma endémica, ya que no existe una vacuna eficaz disponible y no existen técnicas de diagnóstico sensibles para identificar las etapas tempranas de la infección en los potros (Vázquez-Boland *et al.*, 2010).

El agente etiológico de Rhodococcosis, es *Rhodococcus equi*, la cual es una bacteria cocobacilo grampositiva, intracelular facultativa, aeróbica (Passamonti *et al.*, 2015). Fue descrito por primera vez por Magnusson en Suecia en el año 1923, quien lo identificó como el agente causal de un tipo de neumonía infecciosa que afectaba a los potros. Es principalmente un saprófito del suelo y es capaz de colonizar los pulmones de potros jóvenes, causando una bronconeumonía piogranulomatosa potencialmente mortal, acompañada de lesiones importantes como macroabscesos y cavitaciones pulmonares (Vázquez-Boland *et al.*, 2010).

De esta manera, *R. equi* tiene un gran impacto económico y es uno de los problemas infecciosos más importantes que afectan a la industria equina (Muscatello *et al.*, 2007), ya que tiene pérdidas económicas asociadas con su alta morbilidad y mortalidad (Giguère *et al.*, 2011), costos asociados con el cuidado veterinario, diagnóstico temprano, terapia de largo plazo. Adicionalmente, esta enfermedad tiene un efecto a largo plazo en la industria ecuestre, porque los potros que se recuperan tienen una menor probabilidad de un adecuado desempeño deportivo en su vida adulta (Giguère, 2003).

A diferencia de los *R. equi* ambientales, aquellos aislados de potros enfermos contienen un plásmido de 80 a 90 kb que codifica una familia de proteínas que están estrechamente relacionadas con su virulencia, que son VapA y del VapC al VapH, siendo el plásmido VapA el más relacionado con casos de alta virulencia (Giguère, 2003; Dawson *et al.*, 2010).

Las variaciones en la incidencia de la enfermedad se han visto reflejada por diferencias ambientales como temperatura, pH del suelo, tipo de suelo y el manejo, ya sea densidad poblacional o pasturas con mucho polvo; al igual que el nivel de virulencia de las cepas aisladas. La patogenicidad de *R. equi*, está basado en su característica intracelular, que le da la capacidad de sobrevivir y replicarse principalmente en células mononucleares, como son los macrófagos alveolares. Acompañado de una respuesta inflamatoria piogranulomatosa que causa daño tisular en sus alrededores (Muscatello, 2012a). La lesión pulmonar típica, asociada con *R. equi*, es una de bronconeumonía granulomatosa con abscedación en la que se produce una infiltración neutrofílica intensa. Adicionalmente,

infecta macrófagos y la enfermedad está asociada con la formación de células gigantes multinucleadas (Hondalus, 1997). Los *R. equi* virulentos son capaces de modificar la vacuola fagocítica de los macrófagos del huésped para prevenir la acidificación y su posterior fusión con los lisosomas, permitiendo su multiplicación intracelular dentro del fagosoma modificado (Vázquez-Boland *et al.*, 2013). La infección finalmente resulta tóxica para los macrófagos, dejando como resultado muchas células irreversiblemente afectadas (Hondalus, 1997).

En general, los signos clínicos no suelen aparecer hasta que los potros tienen entre 30 y 90 días de edad (Chaffin *et al.*, 2011); las primeras manifestaciones clínicas son sutiles e inespecíficas con signos que incluyen fiebre leve, un ligero aumento de la frecuencia respiratoria, tos ocasional (Cohen & Martens, 2007), que puede o no ser evidente. Si la neumonía progresa, los signos clínicos son más obvios y aparecen signos como tos (71%), fiebre (68%), letargo (53%) y aumento del esfuerzo respiratorio (43%) (Vázquez-Boland *et al.*, 2013). También pueden aparecer sonidos anormales en tráquea y pulmones (Cohen, 2014), siendo la presencia de secreción nasal un signo inconsistente. Algunos potros progresan rápidamente a una enfermedad pulmonar grave (Cohen & Martens, 2007) con lesiones pulmonares extensas, antes del inicio de dichos signos. Adicionalmente, existe una forma subaguda, en la cual los potros sanos presentan una aparición repentina de dificultad respiratoria, en donde fallecen a las 48 horas (Cohen, 2014).

La Rodococcosis incluye también manifestaciones extrapulmonares que pueden estar o no presentes al mismo tiempo con la neumonía (Giguère, 2017). Dentro de estas

manifestaciones, las más comunes son los problemas intraabdominales que incluyen linfadenitis intraabdominal, enterocolitis, tiflitis granulomatosa, diarrea y peritonitis. Los signos clínicos asociados incluyen letargo, fiebre y diarrea (Cohen & Martens, 2007). Adicionalmente, hay formas de presentación menos frecuentes como la sinovitis, uveítis, osteomielitis y la artritis séptica. Esta enfermedad afecta por lo general a potros entre 1 y 6 meses de edad (Prescott, 1991; Leclere *et al.*, 2011; Passamonti *et al.*, 2015), siguiendo un curso subagudo o crónico, con un inicio repentino de signos y generalmente es fatal si no se realiza un tratamiento oportuno (Prescott, 1991).

Otra manifestación de la enfermedad es la presencia de polisinovitis aséptica. En la cual no existe cojera o ésta es mínima y el único signo clínico observado es la efusión articular que suele involucrar múltiples articulaciones. En la evaluación del líquido sinovial, se revela un proceso no séptico, que al examen histológico revela una sinovitis linfoplasmocítica, asociado a un proceso inmunomediado (Hines, 2014), posiblemente como resultado del depósito de complejos inmunes. Afecta con más frecuencia las articulaciones tarsocrural, rodilla y carpo (Cohen & Martens, 2007).

Debido a la naturaleza intracelular de la bacteria, existe una falta de susceptibilidad del organismo a varios antibióticos, lo que complica su tratamiento y que limita la elección de agentes antimicrobianos efectivos para tratar esta enfermedad (Muscatello, 2012b). A pesar de que existe una amplia variedad de agentes microbianos que son efectivos contra *R. equi in vitro*, muchos de ellos son ineficaces *in vivo* debido a la pobre captación celular y a las bajas concentraciones intracelulares que alcanzan (Giguère *et al.*, 2010).

Al ser *R. equi* un patógeno intracelular facultativo que puede sobrevivir y multiplicarse en los macrófagos, no hay una adecuada eficacia de los agentes antimicrobianos. Así, la recomendación de tratamiento ha sido la combinación de un macrólido (eritromicina, claritromicina o azitromicina) junto con rifampicina (Giguère, 2017). Desde el año 1980 la combinación de eritromicina y rifampicina se convirtió en el tratamiento de elección para la neumonía por *R. equi*. En los últimos años, la claritromicina o la azitromicina, ambos macrólidos de nueva generación, a menudo reemplazan a la eritromicina en combinación con rifampicina (Giguère *et al.*, 2012a). Esto se debe a que la base de eritromicina es altamente susceptible a la degradación por los ácidos gástricos, mientras que estos macrólidos son más estables, aumentando su biodisponibilidad oral (Corley & Hollis, 2009; Villarino & Martín-Jiménez, 2013).

Aunque esta recomendación persiste, existen reportes recientes que han generado confusión con respecto a este enfoque ya que se ha visto que la mayoría de los potros con lesiones pulmonares subclínicas asociadas con *R. equi* se recuperan sin tratamiento y la administración del tratamiento no acelera la resolución de las lesiones (Giguère, & Cohen, 2018). Adicionalmente, existen estudios que demuestran que la terapia concomitante con rifampicina disminuye considerablemente las concentraciones de claritromicina y potencialmente otros macrólidos, lo que ha llevado a cuestionar su uso en combinación (Giguère, 2017). Por último, existe evidencia de la aparición de una resistencia generalizada a los macrólidos y rifampicina en aislamientos de *R. equi* en algunas granjas en Estados Unidos, lo que complica aún más la selección de agentes antimicrobianos (Giguère, & Cohen, 2018).

Esta revisión bibliográfica tiene por objetivo proporcionar recomendaciones actualizadas respecto al tratamiento contra infecciones causadas por *R. equi* en potros, y establecer los tratamientos más efectivos para las distintas condiciones clínicas de Rhodococcosis en potros.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda del material bibliográfico se realizó en las bases de datos electrónicas como Scopus, Springer Journal, Science Direct, PubMed, BMJ Journals, AVMA, Semantic Scholar y Wiley Online Library. De donde se extrajeron artículos publicados en revistas científicas, así como reportes de casos y declaración de consenso científico aprobado por un cuerpo editor, publicados en un tiempo no mayor a 10 años a la fecha de publicación de esta revisión. Adicionalmente, se utilizó únicamente el idioma inglés para la búsqueda de información a partir de palabras claves. Para la localización de los artículos y libros en las bases de datos se usaron las siguientes palabras clave para efectuar la búsqueda:

Para la localización de los artículos y libros en las bases de datos se usaron los siguientes criterios para efectuar la búsqueda:

- Equine infectious diseases
- Equine pneumonia
- Equine respiratory tract
- Horse *Rhodococcus equi*

- *Rhodococcus equi* foals
- Foals pneumonia
- Antimicrobial foals pneumonia
- *Rhodococcus equi* infections
- *Rhodococcus equi* pneumonia
- *Rhodococcus equi* virulence
- *Rhodococcus equi* macrophage
- Macrolides in foals
- Foals pneumonia antimicrobial therapy
- Extrapulmonary disorders *Rhodococcus equi*
- *Rhodococcus equi* diagnosis
- *Rhodococcus equi* pathogenesis
- *Rhodococcus equi* epidemiology
- Equine rhodococcosis
- *Rhodococcus equi* macrolide rifampicin
- *Rhodococcus equi* enterocolitis
- *Rhodococcus equi* uveitis
- *Rhodococcus equi* osteomyelitis
- *Rhodococcus equi* polysinovitis

La revisión de los artículos publicados se realizó sobre la base de título, fecha de publicación y resumen. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos fueron:

- Veterinaria Equina.

- Emergencias veterinarias.
- Medicina interna equina.
- Microbiología veterinaria.
- Farmacología.

III. RESULTADOS

El material bibliográfico consultado fue el siguiente:

- Artículo en Prensa: 3
- Reporte de Caso: 8
- Comentario Clínico: 1
- Consensus Statement: 1
- Artículo de Revisión: 4
- Artículos Originales: 41
- Artículo Tutorial: 1

La información detallada y desglosada de las temáticas investigadas en el material bibliográfico utilizado se presenta en el Cuadro Nº 1. En donde, la fuente principal de información concerniente a las temáticas que involucran el tratamiento de Rhodococosis son artículos originales. Estas cifras corresponden a la cantidad de veces que cada una de las temáticas investigadas fue encontrada al momento del desglose del material bibliográfico utilizado. Por lo tanto, dichas cifras no representan el total de artículos científicos que en esta revisión serán citados.

Cuadro 1: Número y tipo de referencias encontradas según temática investigada en el material bibliográfico utilizado.

	Artículo en Prensa	Reporte de Caso	Comentario Clínico	Consensus Statement	Artículo de Revisión	Artículo Original	Artículo Tutorial	TOTAL
Farmacodinámica de antimicrobianos	1	0	0	1	2	12	1	17
Tratamiento en lesiones pulmonares	1	0	0	0	1	12	0	14
Tratamiento con bacterias resistentes	0	1	0	1	2	9	1	14
Tratamiento en desordenes extrapulmonares	1	7	1	0	0	4	0	13
Terapias auxiliares	0	0	0	0	0	2	0	2
Efectos adversos	0	0	0	1	3	2	0	6
Pronóstico	0	0	0	0	1	4	0	5
Total	3	8	1	3	9	45	2	67

Los antimicrobianos recomendados para Rhodococcosis en potros según las distintas presentaciones de la enfermedad, se presentan en el Cuadro Nº 2. En donde se incluye dosis y vía de administración, así como algunas consideraciones a tomar en cuenta antes de su uso.

Cuadro 2: Agentes antimicrobianos para tratamiento de *Rhodococcus equi*

Antimicrobiano	Dosis	Notas
Azitromicina	10 mg/kg VO c24-48h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede causar enterocolitis
Ceftiofur	2mg/kg IV c12h	
Claritromicina	7.5 mg/kg VO c12h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede causar enterocolitis
Cloranfenicol	50mg/kg VO c6-12h	
Doxiciclina	10mg/kg VO c12h	
Eritromicina	25 mg/kg VO c6-8h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede provocar colitis en la madre.
Gamitromicina	6mg/kg IM c24h	Puede provocar signos leves de cólico
Gentamicina	6.6 mg/kg IV c24h	Nefrotóxico
Imipenem	10-15 mg/kg IV o IM c8-12h	Solo para uso con bacterias resistentes a todos los demás medicamentos.
Oxiciclina	10mg/kg IV c12h	
Rifampicina	5-10 mg/kg VO c12h	No usar solo
Sulfa-Trimetroprim	30mg/kg VO c12h	
Telitromicina	15mg/kg c12h	
Vancomicina	4.5-7.5 mg/kg IV c8h	Diluir y dar más de 1 h. Solo para uso con bacterias resistentes a todos los demás medicamentos.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. Tratamientos antibióticos

Debido a la naturaleza intracelular y la capacidad de *R. equi* para sobrevivir y replicarse en macrófagos, se limita la elección de agentes antimicrobianos efectivos (Muscatello, 2012a) ya que muchos de ellos tienen una baja captación celular y no alcanzan una adecuada concentración intracelular (Giguère *et al.*, 2011).

Para esta condición es necesario el uso de un agente antimicrobiano lipofílico que sea capaz de penetrar material caseoso y macrófagos, a los cuales *R. equi* sea susceptible *in vitro* (Muscatello, 2012b) o el uso de agentes que utilizan bombas específicas para ingresar a las células como son los aminoglucósidos.

En el caso de los aminoglucósidos, las bacterias susceptibles bombean activamente el antibiótico dentro de la célula mediante una interacción dependiente de oxígeno entre los cationes del medicamento y los iones negativos de la membrana bacteriana afectando la permeabilidad de la membrana citoplasmática (Durante-Mangoni *et al.*, 2009), siendo la gentamicina uno de los agentes antimicrobianos que es bactericida contra *R. equi* uniéndose al ribosoma 30S, inhibiendo así la síntesis de proteínas bacterianas (Magdesian, 2017).

Por otra parte, se ha visto que los macrólidos son efectivos en el tratamiento de los abscesos pulmonares causados por *R. equi* ya que los macrólidos se distribuyen

ampliamente en el compartimento pulmonar de los potros (Magdesian, 2017). Siendo la recomendación la administración de un macrólido en combinación con rifampicina (10 mg / kg, VO cada 12 h) por al menos 10 días (Venner *et al.*, 2013). Existen factores fisicoquímicos que favorecen la acumulación de los macrólidos en el pulmón, como es su bajo peso molecular y su alto grado de disociación a pH plasmático. Los macrólidos son de naturaleza lipófila, su peso molecular es <1000 Da y son moléculas básicas con $PK_a > 7$. Esto favorece su acumulación en ambientes ácidos, como son las vías respiratorias de pacientes con neumonía, líquido de revestimiento epitelial alveolar y organelos intracelulares. Es importante tomar en consideración, que los macrólidos se caracterizan por bajas concentraciones en plasma y grandes volúmenes de distribución (Villarino & Martín-Jiménez, 2013).

La dosis recomendada para claritromicina es de 7.5 mg / kg cada 12h (Giguère, 2010), para eritromicina es de 25 mg / kg por VO cada 6-8 h. Sin embargo, en los últimos años se ha recomendado más el uso de azitromicina a una dosis de 10 mg / kg por VO cada 24 h por tiempo de 5-7 días, luego se administra la misma dosis cada 48 h (Muscatello, 2012b). Aunque todos alcanzan concentraciones terapéuticas en estas dosis, la azitromicina y claritromicina incluyen una mayor biodisponibilidad oral en ayuno, además poseen vidas medias prolongadas y mayores concentraciones en células broncoalveolares y líquido de revestimiento epitelial pulmonar. Adicionalmente existe una facilidad de administración ya que el intervalo de dosis es mayor (Giguère *et al.*, 2011). Al comparar el uso de claritromicina frente a azitromicina, se ha determinado que la claritromicina disminuye sus concentraciones a una mayor velocidad que la azitromicina. Lo que da como

resultado, concentraciones sostenidas en los pulmones durante días posteriores a la interrupción del tratamiento. Dando como beneficio, una administración menos frecuente que facilita un mejor cumplimiento del tratamiento. Adicionalmente se ha descrito que la claritromicina tiene menos efectos adversos que la azitromicina. Sin embargo, solo se la usa en ciertos casos ya que actualmente existe menos bacterias resistentes a este medicamento (Giguère, 2017).

Es importante recalcar, que no se recomienda el uso de eritromicina o rifampicina por sí solos para prevenir el desarrollo de cepas resistentes (Jhons, 2013). Esta combinación se propuso por primera en el año 1980 basada en la sinergia entre eritromicina y rifampicina *in vitro* que su combinación alcanzaba concentraciones tisulares mayores contra *R equi* que los fármacos de forma individual (Peters *et al.*, 2012). Y se demostró que el uso de los fármacos combinados reduce la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana a cualquiera de los dos fármacos (Giguère *et al.*, 2011; Venner *et al.*, 2012). Aunque actualmente existe evidencia que cuestiona su combinación, ya que la administración de rifampicina disminuye la concentración de macrólidos en el plasma, células pulmonares y en el fluido del lavado broncoalveolar al inhibir la absorción intestinal de los macrólidos. Sin embargo, se discute esta observación, ya que a pesar de esta disminución en la biodisponibilidad las concentraciones de claritromicina en las células pulmonares son superiores al índice necesario contra *R equi*, por lo que su combinación sigue siendo efectiva (Peters *et al.*, 2012).

En cuanto al uso de macrólidos semisintéticos utilizados en el ganado bovino, como son la tulatromicina y la tilmicosina, se ha demostrado que se concentran y persisten en las células del lavado broncoalveolar de los potros por 1 semana después de la administración intramuscular (Carlson *et al.*, 2010; Giguère, 2010; Villarino & Martín-Jiménez, 2013). Sin embargo, según Womble *et al.* (2006), son considerablemente menos activos contra *R. equi* (MIC90 de 64 µg/mL tilmicosina y > 64 µg/mL tulatromicina) que la combinación rimfampicina/azitromicina. Por lo que no es la primera recomendación para tratar *R. equi* en potros (Berghaus *et al.*, 2012; Muscatello, 2012b; Rutenberg *et al.*, 2017).

Por otra parte, el cloranfenicol se puede administrar por vía oral y logra altas concentraciones dentro de las células fagocíticas en otras especies. El régimen de dosificación recomendado es de 50 mg / kg, VO cada 6 h. Sin embargo, el hecho de que solo el 70% de los aislados de *R. equi* son susceptibles a este medicamento y el riesgo potencial para la salud humana hace que este medicamento sea una alternativa poco recomendada (Giguère, 2010).

Es importante tomar en consideración que muchos potros con lesiones ecográficas subclínicas eliminan la infección sin tratamiento (Cohen, 2014), sin embargo, actualmente no hay criterios para diferenciar los potros con lesiones ecográficas subclínicas que pueden mejorar sin tratamiento de los que eventualmente progresarán a una enfermedad clínica (Giguère *et al.*, 2011) ya que las infecciones de *R. equi* dependen de la virulencia del agente, el tamaño del inóculo, la edad en el momento de la infección y la exposición previa del potro (Giguère, 2017).

B. Tratamientos en lesiones pulmonares

1. Lesiones pulmonares subclínicas.

La neumonía causada por *R. equi* muchas veces no presenta signos clínicos evidentes hasta la aparición de lesiones graves. Por esta razón en granjas donde la frecuencia de la enfermedad es alta, lo que se ha hecho es basarse en la detección temprana de la enfermedad pulmonar subclínica mediante ecografía torácica con tratamiento antimicrobiano para todos los potros con lesiones pulmonares de más de 1 cm de diámetro antes de que aparezca una signología clínica (Venner *et al.*, 2013). Este enfoque ha dado como resultado un aumento en el número de potros tratados y un uso generalizado de macrólidos y rifampicina, que ha llevado a la aparición de cepas resistentes (Giguère & Cohen, 2018). Con aislamientos de *R. equi* resistentes a todos los macrólidos y rifampicina que pueden ser cultivados del ambiente de hasta un 40% (Giguère *et al.*, 2017).

Actualmente existen estudios que indican que los potros con lesiones (definidas como la suma del mayor diámetro de todas las lesiones pulmonares ≥ 1 cm) entre 1 y 10 cm se recuperan sin tratamiento antimicrobiano (Venner *et al.*, 2012; Hildebrand *et al.*, 2015). Según Burton *et al.* (2013) indican que la proporción de potros con lesiones ecográficas asociadas con la infección por *R. equi* que se recupera sin medicación, no es diferente de los potros que reciben azitromicina y rifampicina. Estos hallazgos, combinado con el aumento en la resistencia a los macrólidos y rifampicinas apoyan la necesidad de detener la práctica del tratamiento masivo para la infección subclínica con *R. equi* en potros.

Es importante recalcar que la ecografía solo permite la detección de lesiones en la periferia del pulmón y existe una variación individual respecto a la susceptibilidad y el mecanismo de defensa del huésped. Por lo que no hay un tamaño exacto de absceso pulmonar, que nos permita diferenciar los potros que realmente requieren un tratamiento de aquellos que se pueden recuperar espontáneamente. Se indica que el tratamiento de todos los potros con lesiones pulmonares subclínicas pequeñas es innecesario. Por lo que se recomienda ser más selectivos tratando con antibióticos solo a potros que alcancen puntuaciones > 10 cm con un monitoreo ecográfico una o dos veces por semana (Giguère & Cohen, 2018). Con el fin de reducir el uso de medicamentos sin aumentar la mortalidad en los potros (Chaffin *et al.*, 2011).

Sin embargo, debido a que no es posible determinar cuáles de los potros podrán recuperarse espontáneamente, probabilidad de mortalidad de ejemplares de alto valor económico, así como la reducción en la capacidad deportiva posterior, algunas granjas todavía eligen tratar a todos los potros con lesiones ecográficas de cualquier tamaño (Giguère & Cohen, 2018).

Potros con lesiones ecográficas relativamente pequeñas consistentes con neumonía pueden tratarse con éxito con maltolato de galio. Y al usarlo en lugar de macrólidos, es posible que la presión de selección para la resistencia a macrólidos disminuya (Cohen *et al.*, 2015). El maltolato de galio es un compuesto que tiene actividad antimicrobiana y tiene actividad contra *R. equi in vitro*, inhibiendo el crecimiento de *R equi* extracelularmente y dentro de los macrófagos (Chaffin *et al.*, 2011). Es un semi-metal

trivalente que comparte similitudes con el hierro férrico (Chaffin *et al.*, 2010; Coleman *et al.*, 2010). Al imitar el hierro férrico, el galio causa la inactivación de los sistemas de enzimas dependientes del hierro que participan en la síntesis del ADN bacteriano, lo que lleva a la muerte bacteriana. El maltolato de galio es seguro y se absorbe fácilmente por los potros neonatos después de su administración oral (Chaffin *et al.*, 2011). Se recomienda una dosis de 30 mg / kg VO cada 24 h durante 30 días (Chaffin *et al.*, 2010). Aunque se requiere más estudios sobre su uso, el usar galio en lugar de macrólidos para tratar potros con evidencia ecográfica es una opción para ejercer una menor presión de selección para la resistencia bacteriana (Giguère & Cohen, 2018).

Aunque la combinación trimetoprim-sulfonamida (SMT) no tiene una penetración intracelular y funcionan mediante la inhibición de la síntesis de folato, también son activos *in vitro* contra la mayoría de las cepas aisladas (Giguère *et al.*, 2017). Se recomienda dosis altas (30 mg / kg VO, cada 8 o 12 h). Se puede utilizar solo o en combinación con rifampicina en potros con neumonía por *R. equi* leve o para un tratamiento en potros que responden bien a otros antimicrobianos. Sin embargo, el SMT no es subjetivamente tan efectivo como la combinación macrólido-rifampicina (Giguère, 2010).

2. Lesiones pulmonares moderadas y neumonía severa.

El tratamiento en potros con lesiones ecográficas entre 8 y 15 cm (media de 10 cm), que presentan signos clínicos evidentes de la enfermedad, tienen una mejora significativa con el uso de antimicrobianos (Hildebrand *et al.*, 2015). La recomendación es el uso la

combinación de un macrólido (eritromicina, azitromicina o claritromicina) con rifampicina (Giguère & Cohen, 2018). Según Venner *et al.* (2015) mencionan que potros con lesiones ecográficas entre 8 y 15 cm con este tratamiento, presentan una disminución significativamente más rápida en el número de abscesos y su tamaño.

Por otro parte, la gamitromicina, es un macrólido de acción prolongada, aprobado para el tratamiento de enfermedades respiratorias en bovinos, que es activo contra *R equi in vitro* (Cohen, 2014). Por lo que es considerado una alternativa para el tratamiento de neumonía en potros, debido a su acumulación en tejido epitelial pulmonar y en células fagocíticas. Su administración disminuye la proporción de potros que desarrollan una enfermedad severa y los potros presentan una rápida disminución en el número y tamaño de los abscesos. Su administración es intramuscular a una dosis de 6 mg / kg cada 24h por 9 días. Al respecto Hildebrand *et al.* (2015) demuestran que la gamitromicina es efectiva para potros con lesiones ecográficas entre 8 a 20 cm. Y que el resultado el tratamiento no es inferior al tratamiento con azitromicina-rifampicina. Sin embargo, existe una falta de datos suficientes sobre su eficacia por lo que no es usado ampliamente como tratamiento.

Para el tratamiento de potros con lesiones ecográficas con una media >10 cm, hallazgo asociado a una neumonía grave, es la misma combinación de un macrólido con rifampicina (Venner *et al.*, 2013). Existen estudios que reportan proporciones de supervivencia entre 69% y 82% con este tratamiento y se ha demostrado que la combinación claritromicina-rifampina es significativamente más efectiva que la eritromicina-rifampicina o azitromicina-rifampicina (Giguère & Cohen, 2018).

Aunque hay actualmente evidencia que demuestra que la terapia con rifampicina reduce las concentraciones de claritromicina en plasma, líquido de revestimiento epitelial pulmonar y broncoalveolar, se requiere de mayores estudios para cuestionar esta combinación (Peters *et al.*, 2012). Al respecto, Giguère & Cohen (2018) mencionan que se ha determinado que, a pesar de esta disminución, su concentración está por encima de la concentración mínima inhibitoria necesaria para *R. equi*. Y se ha determinado que la administración de rifampicina 4 horas después de la administración de claritromicina produce una mejoría significativa en la biodisponibilidad de la claritromicina.

C. Tratamientos en presencia de bacterias resistentes

Aunque la mayoría de *R. equi* aislados en potros son susceptibles a los antimicrobianos macrólidos (azitromicina, claritromicina y eritromicina) y rifampicina, existen potros infectados con bacterias de resistencia antimicrobiana tanto a la eritromicina como a la rifampicina (Giguère *et al.*, 2010). Se ha documentado la aparición de esta resistencia en granjas donde se inician tratamientos antimicrobianos con macrólidos y rifampicina después de establecer un programa ecográfico preventivo. Por lo tanto, el mejor método para prevenir el desarrollo de resistencia antimicrobiana es limitar el uso de agentes antimicrobianos a individuos que realmente se benefician de dicho tratamiento (Venner *et al.*, 2013).

El uso responsable de agentes antimicrobianos para tratar *R. equi* es muy importante para evitar el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Aunque por el

momento, la resistencia a macrólidos y a la rifampicina es relativamente bajo, existe evidencia de que la tolerancia de la bacteria a estos medicamentos ha ido incrementando progresivamente (Muscatello, 2012b). La resistencia a los macrólidos en *R. equi* se confiere a la adquisición de un gen ARNr metilasa llamado erm (46), que confiere resistencia a todos los macrólidos y se puede transferir por conjugación. La resistencia a la rifampicina se debe a mutaciones en el gen rpoB (Anasti *et al.*, 2015). Esta resistencia es problemática debido a la disponibilidad limitada de antimicrobianos alternativos eficaces, por lo que potros infectados con cepas resistentes a los macrólidos o rifampicina tienen menos probabilidades de sobrevivir (Wilkes *et al.*, 2016).

Así, cepas aisladas de *R. equi* resistentes a macrólidos y rifampicina son susceptibles *in vitro* a fluoroquinolonas, gentamicina, linezolid y vancomicina. Algunas también son susceptibles a cloranfenicol y SMT. Aunque actualmente no existen datos sobre la preferencia del antibiótico a usar en el caso de cepas resistentes (Giguère & Cohen, 2018).

Una alternativa en estos casos es el uso de gentamicina administrada a una dosis de 6.6 mg / kg IV cada 24h o por nebulización (Burton *et al.*, 2015; Cohen *et al.*, 2016) que tiene un MIC90 de 0.5 µg/mL. Alcanza concentraciones epiteliales pulmonares y de células broncoalveolares por encima de la concentración mínima inhibitoria para *R. equi*, aunque se necesitan más estudios sobre esta información (Giguère & Cohen, 2018).

Existe evidencia de que las concentraciones inhibitorias mínimas de maltolato de galio (MIC90 de 558 µg/mL) *R. equi* resistentes a macrólidos son similares a las de

aislamientos susceptibles a macrólidos (Coleman *et al.*, 2010). Por esta razón, el maltotato de galio puede ser una alternativa interesante para granjas en las que los potros han sido infectados con cepas resistente a macrólidos (Cohen *et al.*, 2015).

También hay estudios sobre la farmacocinética pulmonar de la doxiciclina y telitromicina en potros. En las cuales se ha descrito que una dosis de doxiciclina (10 mg / kg VO cada 12 h) da como resultado una actividad en plasma y células pulmonares por encima del índice requerido (MIC90 es de 1 µg/mL) (Giguère, 2017). La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro que afecta la actividad de bacterias gram positivas y algunas anaeróbicas, así como actividad para bacterias intracelulares. Y es una opción para tratar infecciones de *R. equi* cuando un potro no ha tenido éxito con el uso de macrólidos (Corley & Hollis, 2009). Adicionalmente, la doxiciclina oral en combinación con rifampicina se ha utilizado con éxito (Giguère, 2010).

El espectro de actividad de la telitromicina es similar al de los macrólidos de nueva generación. Sus propiedades son similares a las de los macrólidos y se caracterizan por bajas concentraciones séricas, pero grandes volúmenes de distribución, con acumulación y persistencia en muchos tejidos, incluido el pulmón y se acumula en las células fagocíticas logrando concentraciones máximas en los macrófagos alveolares (MIC90 es de 0.25 µg/mL), en donde se recomienda su uso a una dosis de 15 mg / kg cada 12 h (Javsicas *et al.*, 2010). Sin embargo, existen *R. equi* resistentes a la telitromicina (Giguère, 2017).

El uso de vancomicina, imipenem o linezolid deben usarse solo para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales causadas por aislamientos que deben ser confirmados de cepas resistentes a todas las otras alternativas (Giguère & Cohen, 2018). Ya que la Organización Mundial de la Salud menciona que es incorrecto usar este medicamento en animales, debido a su importancia actual en el tratamiento de bacterias resistentes en la medicina humana (Corley & Hollis, 2009).

D. Tratamientos en infecciones extrapulmonares

Además de la bronconeumonía, se han notificado manifestaciones extrapulmonares de infección que se las conoce como desórdenes extrapulmonares (EPDs). Estas pueden deberse a una diseminación hematológica de la infección a cualquier sistema orgánico o respuesta inmunológica a la infección por *R. equi* (Reuss, 2016). De esta manera, las manifestaciones extrapulmonares pueden estar asociadas con el desarrollo de la infección en sitios alejados al tracto respiratorio o pueden involucrar mecanismos inmunológicos (Wilkes *et al.*, 2016).

Al igual que la presentación pulmonar, las EPDs a menudo permanecen de manera subclínica y no son reconocidas hasta llegar a niveles avanzados o solo se observan como hallazgos en el examen de necropsia (Reuss, 2016). La presencia de EPDs puede tener un impacto negativo en el pronóstico de los potros afectados (Wilkes *et al.*, 2016) y existe información limitada sobre tratamientos exitosos (Reuss, 2016). Dentro de las manifestaciones abdominales descritas se encuentran linfadenopatías mesentéricas,

enterocolitis granulomatosa, abscesos intraabdominales y peritonitis (Johns *et al.*, 2011). También se ha reportado osteomielitis vertebral (Reuss *et al.*, 2009), artritis sépticas y osteomielitis. Debido a mecanismos inmunomediados se describe una polisinovitis no séptica caracterizada por derrame sinovial sin cojera (Wilkes *et al.*, 2016), uveítis y en raras ocasiones se describen casos de anemia hemolítica inmunomediada (Johns *et al.*, 2011).

En los casos de EPDs infecciosos como en la sinovitis séptica, los antimicrobianos dirigidos a la infección pulmonar suelen ser apropiados, pero se recomienda realizar una terapia local, como el lavado sinovial (Jhons, 2013). Así, los potros con fisitis séptica han sido tratados tradicionalmente mediante la eliminación del hueso infectado con curetaje (Kelmer *et al.*, 2013). Sin embargo, el uso de perfusión regional de las extremidades con un antimicrobiano específico al cual el organismo infeccioso es sensible, a menudo es igual de efectivo y menos invasivo (Jhons, 2013).

En cuanto al tratamiento mediante perfusión regional en vena cefálica y safena, Kelmer *et al.* (2013) describen que debe realizarse un torniquete y perfundir con 10 ml de mepivacaína HCl al 2% seguido de 500 mg imipenem diluidos en 40 ml de solución salina. Si el tratamiento no da resultado, se puede realizar una perfusión regional con 2 g de eritromicina lactobionato diluido con solución salina isotónica estéril hasta un volumen total de perfusión de 100 ml. En cuanto a la vena palmar digital, se inyectan 5 ml de mepivacaína seguido de 1 g de eritromicina lactobionato diluido hasta un volumen de perfusión total de 50 ml con solución salina isotónica estéril. Todas las inyecciones de solución antimicrobiana continúan como una infusión a velocidad constante durante 5

minutos, y el torniquete se retira 30 minutos después del cese de la inyección. Al final de cada lavado, se inyecta 500 mg de amikacina o 250 mg de imipenem en la articulación. Según Kelmer & Hayes (2009), el tratamiento debe ser acompañado por un tratamiento sistémico de 10mg/kg de azitromicina VO una vez al día y 5mg/kg de rifampicina VO cada 12 horas durante 14 días. Y se puede utilizar cloranfenicol (50 mg / kg, VO, cada 8 h) en lugar de rifampicina si se sigue sin tener resultados favorables y el tratamiento antimicrobiano se extiende por 60 días (Johns *et al.*, 2011).

En cuanto a la presencia de uveítis, esto se debe a mecanismos inmunitarios o infección intraocular. Aunque existen informes limitados que documentan el tratamiento de uveítis asociada a *R. equi*, se recomienda además del tratamiento de la infección subyacente, un tratamiento sintomático de la uveítis, que implica una combinación de agentes antimicrobianos tópicos, antiinflamatorios y midriáticos (Reuss, 2016). Se sugiere un tratamiento con eritromicina (25 mg / kg, VO, cada 8 h) o azitromicina (10 mg / kg, VO, cada 24 h) con rifampicina (5 mg / kg, VO, cada 12 h). Aplicar solución oftálmica de gentamicina o se puede utilizar ungüento antimicrobiano oftálmico tópico (cloranfenicol y polimixina B) en ambos ojos cada 6 horas, solución oftálmica de dexametasona y solución oftálmica de tropicamida en ambos ojos. Si el potro presenta adicionalmente un cuadro respiratorio, se sugiere seguir el tratamiento con rifampicina y azitromicina (10 mg / kg en días alternos) durante 4 meses (Johns *et al.*, 2011).

Los potros con sinovitis no séptica, caracterizados por una efusión no dolorosa de múltiples articulaciones, generalmente no requieren tratamiento específico, y la efusión se

resuelve a medida que se resuelve la infección pulmonar con el tratamiento con eritromicina y rifampicina (Jhons, 2013). Sin embargo, se puede realizar un tratamiento sistémico con dexametasona (0,1 mg / kg IV, cada 24 h). La frecuencia de dosificación se puede reducir gradualmente y se suspende en un tiempo aproximado de 15 días (Wilkes *et al.*, 2016).

En presencia de osteomielitis el tratamiento se basa en tratamiento oral con doxiciclina (10 mg / kg VO cada 12h) y rifampicina (5 mg / kg VO cada 12h) (Kilcoyne *et al.*, 2014) o azitromicina (10mg / kg VO cada 24h) y rimfampicina (5 mg / kg VO cada 24h), acompañado de tratamiento local. (Morresey *et al.*, 2011). El hueso afectado debe abordarse quirúrgicamente, sin embargo, el desbridamiento excesivamente agresivo de las lesiones óseas puede aumentar la posibilidad de alteración del crecimiento o el colapso del hueso adyacente. Para evitar esto, el desbridamiento se realiza solo cuando es necesario para permitir la recolección de muestras para la identificación bacteriana. La articulación adyacente sirve como vía para la administración de antimicrobianos locales. Es importante tener en cuenta que la duración de la terapia antimicrobiana es larga y puede haber una resolución de la cojera antes de que la infección se haya resuelto por completo. Por esta razón, la recomendación es tener 1 semana sin signos de sepsis local (sinovitis neutrofílica, dolor a la palpación) o cojera antes de suspender los antimicrobianos locales. Es ideal confirmar la ausencia de lisis ósea por radiografía o TC repetida para suspender el tratamiento. Los antimicrobianos orales deben continuar durante 2 a 4 semanas después de las terapias locales (Glass & Watts, 2017). Sin embargo, en estos casos el pronóstico es reservado (Kilcoyne *et al.*, 2014).

En cuanto a casos de osteomielitis vertebral, se recomienda localizar el absceso vertebral y de manera quirúrgica debridar el tejido purulento y necrótico. Es recomendable realizar un cultivo con el fin de conocer las bacterias que se encuentran en la lesión ya que muchas veces *R. equi* puede estar asociado con otros agentes microbianos. En el post operatorio el potro puede ser tratado con rifampicina (5 mg / kg VO, cada 12h) y eritromicina (25 mg/kg VO cada 6h) o azitromicina (10 mg/kg VO cada 24h). Si en el cultivo se encuentra presencia de otro microorganismo adicional a *R. equi*, se debe adicionar un antibiótico según la sensibilidad encontrada en el cultivo. Adicionalmente se administra un antiinflamatorio como flunixin meglumine (1 mg / kg IV, cada 12h), un protector gástrico como omeprazol (4.4 mg / kg VO, cada 24h) y vitamina E (2000 UI VO, cada 24h) (Hu *et al.*, 2009). Se puede administrar un glucocorticoide como dexametasona a una dosis de 0.05 mg/kg IV cada 12 horas (Morresey *et al.*, 2011). La recuperación debe ser acompañada de terapia física intensiva (Hu *et al.*, 2009). Sin embargo, se debe tomar en cuenta que el pronóstico es malo por la probable bacteriemia y formación secundaria de abscesos que ocurre en estos casos (Morresey *et al.*, 2011).

En cuanto a potros con abscesos mesentéricos, el tratamiento tiene un pronóstico mixto de supervivencia. Siendo la administración antimicrobiana a largo plazo un factor fundamental (Arnold & Chaffin, 2012). Se ha informado que la gentamicina tiene una pobre penetración en abscesos y una actividad reducida en ambientes ácidos, las sulfonamidas son inactivadas por material purulento y necrótico, razón por la cual no son una elección adecuada para este tratamiento. Se recomienda la combinación de un macrólido y rifampicina por un período de 29 a 47 días, sin embargo, existen reportes de tratamientos

de hasta 6 meses de duración. La duración del tratamiento depende de la respuesta a la terapia. Adicionalmente se recomienda la exploración quirúrgica del abdomen, con el fin de resecar el absceso. Aunque faltan estudios específicos que evalúen el tratamiento de los abscesos abdominales (Dunkel & Jhons, 2015).

Existen también lesiones entéricas (enterocolitis) en potros con neumonía, que se cree que es una consecuencia de la ingestión de exudado respiratorio que contiene *R equi*. Las lesiones macroscópicas pueden ocurrir en el intestino delgado y grueso, siendo más comunes y graves en el ciego, colon, ganglios linfáticos regionales y placas de Peyer en el intestino delgado (Uzal *et al.*, 2015). El tratamiento de elección es doxiciclina, cloranfenicol o eritromicina (Dunkel & Jhons, 2015).

E. Terapias auxiliares

Durante el período de tratamiento, es importante tomar en cuenta que el potro tenga un adecuado cuidado de enfermería, que tenga una provisión de una nutrición e hidratación adecuadas y que se mantenga en un ambiente fresco y bien ventilado (Giguère *et al.*, 2011).

Adicionalmente, el tratamiento de apoyo incluye omeprazol u otro protector gástrico, terapia con líquidos si hay diarrea y deshidratación. El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (flunixin meglumine) que ayuda a reducir la fiebre, mejorara la actitud y el apetito (Giguère, 2010).

El oxígeno intranasal y la nebulización con mucolíticos como acetilcisteína, están indicados en casos de potros severamente hipoxémicos (Rutenberg *et al.*, 2017), lo cual puede estar acompañado con gentamicina, (50 mg / ml una vez al día por 7 días) (Cha & Costa, 2017). Sin embargo, es un procedimiento estresante para algunos potros y los beneficios no ocurren en todos los casos. No se recomienda el uso de broncodilatadores (Giguère, 2010).

F. Efectos adversos

Existen algunos efectos adversos asociado al uso de macrólidos ya que pueden causar anorexia, bruxismo, diarrea (Muscatello, 2012b; Villarino & Martín-Jiménez, 2013), aunque la diarrea por lo general es auto limitada. Sin embargo, los potros afectados deben ser monitoreados porque algunos pueden desarrollar diarrea severa, lo que lleva a la deshidratación y pérdidas de electrolitos que requieren una terapia intensiva de fluidos y el cese de los macrólidos orales (Giguère *et al.*, 2011). Existen estudios que indican que la incidencia de diarrea es mayor con el uso de claritromicina, que con el uso de azitromicina. El uso de eritromicina puede causar colitis en la madre al provocar una alteración en la flora intestinal (Muscatello, 2012b).

Uno de los efectos adversos más serios reportados es una reacción que se caracteriza por una severa hipertermia y taquipnea (Muscatello, 2012b). Esto se debe a que el fármaco produce una ausencia de sudoración. Hay estudios que describen que la

sudoración cesa por completo 2 días posteriores al inicio de la eritromicina oral y la falta de sudoración persiste durante al menos 10 días después de finalizar el tratamiento. La azitromicina y la claritromicina también reducen significativamente la respuesta de sudoración, pero en menor grado que la eritromicina. En contraste, la rifampicina no afecta la sudoración de los potros (Giguère & Cohen, 2018). Por esta razón a los potros en tratamiento, se los debe mantener en un lugar con sombra, adecuada ventilación y vigilados por si presentan signos (Villarino & Martín-Jiménez, 2013).

Existen estudios que demuestran que hay efectos adversos con otras drogas como son potros tratados con doxiciclina y rifampicina que pueden desarrollar anemia hemolítica e ictericia por un aumento de las enzimas hepáticas. Adicionalmente se ha registrado que potros tratados con gamitromicina intramuscular pueden mostrar signos de reacciones adversas al fármaco, como signos de cólicos inmediatamente después de la inyección y cojera de la extremidad que se inyectó. Siendo los signos de cólicos leves en la mayoría de los potros (Giguère & Cohen, 2018).

Los efectos adversos de la telitromicina en los seres humanos generalmente están relacionados con el tracto gastrointestinal, y la diarrea, las náuseas y el dolor abdominal son los más notificados. Aunque son raros, se han notificado casos de hepatitis fulminante y necrosis hepática. Por esta razón, no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de hepatitis o ictericia asociada con la administración previa de macrólidos en los potros (Javsicas *et al.*, 2010).

G. Pronóstico

Antes de la combinación de eritromicina y rifampicina como tratamiento de elección, el pronóstico de los potros infectados con *R. equi* era muy bajo, con tasas de supervivencia del 20%. Desde el uso de esta combinación la tasa ha subido a un 88%. Y las granjas que utilizan un programa de detección para identificar y tratar potros con lesiones subclínicas reportan hasta un 100% de supervivencia. Aunque con la evidencia actual se piensa que muchos de estos potros se habrían recuperado sin terapia (Giguère & Cohen, 2018).

En cuanto a la presencia de trastornos extrapulmonares que pueden aparecer en potros con infecciones por *R. equi* puede complicar y prolongar el tratamiento, por lo que está asociado con un peor pronóstico (Giguère *et al.*, 2012b). En un estudio se comparó la supervivencia con resultados de un 43% de supervivencia en potros con EPDs en comparación con 82% de supervivencia en potros sin EPDs (Jhons, 2013).

Así, el pronóstico de los potros con abscesos abdominales es malo ya que la extirpación quirúrgica o la marsupialización se ha intentado en algunos potros, pero las adherencias abdominales generalmente resultan en la incapacidad de reseca la lesión (Giguère, 2010). El pronóstico de supervivencia en estos casos es de un 60 a 70% con terapia antimicrobiana a largo plazo, aunque estudios reciente sugieren un pronóstico de un 25% de supervivencia. Aunque no existe una base sólida de evidencia ya que los datos se basan en reportes de casos y casos retrospectivos (Jhons, 2013). En cuanto a potros

infectados con cepas resistentes, la probabilidad de muerte es 7 veces mayor (Giguère, 2017).

H. Conclusiones

En la actualidad, existe evidencia de que potros con lesiones pulmonares subclínicas, no deben ser tratados con antibióticos ya que esto está relacionado con la aparición de cepas *R. equi* resistentes a macrólidos y rifampicina. Sin embargo, se debe realizar un acompañamiento con un monitoreo físico diario y ecografía torácica semanal para no aumentar la mortalidad. En el caso de lesiones pulmonares moderadas o neumonía severa, la recomendación es el tratamiento con un macrólido y rifampicina, siendo la claritromicina el antimicrobiano con una mejor resolución de los cuadros. Aunque existe evidencia de que la administración de rifampicina disminuye la concentración de macrólidos en el plasma, la recomendación sigue siendo su combinación ya que se ha demostrado que así se reduce la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana. En los casos de infecciones extrapulmonares, los tratamientos son largos y específicos para cada presentación. Tomando en cuenta que es importante realizar una identificación del agente etiológico antes de instaurar un tratamiento. Y en el caso de presentarse cepas resistentes, existen alternativas como el uso de gentamicina o maltolato de galio.

V. LISTA DE REFERENCIAS

- Anastasi, E., Giguère, S., Berghaus, L., Hondalus, M., Willingham-Lane, J., MacArthur, I., Noah, C., Roberts, M. & Vazquez-Boland, J. (2015). Novel transferable erm (46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in *Rhodococcus equi*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(12), 3184-3190.
- Arnold, C. E. & Chaffin, M. K. (2012). Abdominal abscesses in adult horses: 61 cases (1993–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(12), 1659-1665.
- Berghaus, L., Giguère, S., Sturgill, T., Bade, D., Malinski, T., & Huang, R. (2012). Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 35(1), 59-66.
- Burton, A. J., Giguère, S., Sturgill, T. L., Berghaus, L. J., Slovis, N. M., Whitman, J. L., Levering, C., Kuskie, K. & Cohen, N. D. (2013). Macrolide-and rifampin-resistant *Rhodococcus equi* on a horse breeding farm, Kentucky, USA. *Emerging infectious diseases*, 19(2), 282.
- Burton, A. J., Giguère, S., & Arnold, R. D. (2015). Pharmacokinetics, pulmonary disposition and tolerability of liposomal gentamicin and free gentamicin in foals. *Equine veterinary journal*, 47(4), 467-472.
- Carlson, K., Kuskie, K., Chaffin, K., Libal, M., Giguère, S., Lawhon, S., & Cohen, N. (2010). Antimicrobial activity of tulathromycin and 14 other antimicrobials against virulent *Rhodococcus equi* in vitro. *Vet Ther*, 11(2), E1-E9.
- Cha, M. L., & Costa, L. R. (2017). Inhalation Therapy in Horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 33(1), 29-46.

- Chaffin, M., Fajt, V., Martens, R., Arnold, C., Cohen, N., O'Connor, M., Taylor, R. & Bernstein, L. (2010). Pharmacokinetics of an orally administered methylcellulose formulation of gallium maltolate in neonatal foals. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 33(4), 376-382.
- Chaffin, M. K., Cohen, N. D., Martens, R. J., O'Connor, M., & Bernstein, L. R. (2011). Evaluation of the efficacy of gallium maltolate for chemoprophylaxis against pneumonia caused by *Rhodococcus equi* infection in foals. *American journal of veterinary research*, 72(7), 945-957.
- Cohen, N. & Martens, R. (2007). *Rhodococcus equi* foal pneumonia. In *Equine respiratory medicine and surgery* (pp.355-366).
- Cohen, N. (2014). *Rhodococcus equi* foal pneumonia. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 30(3), 609-622.
- Cohen, N. D., Slovis, N. M., Giguère, S., Baker, S., Chaffin, M. K., & Bernstein, L. R. (2015). Gallium maltolate as an alternative to macrolides for treatment of presumed *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(3), 932-939.
- Cohen, N. D., Giguère, S., Burton, A. J., Rocha, J. N., Berghaus, L. J., Brake, C. N. & Coleman, M. C. (2016). Use of liposomal gentamicin for treatment of 5 foals with experimentally induced *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(1), 322-325.
- Coleman, M., Kuskie, K., Liu, M., Chaffin, K., Libal, M., Giguère, S., Bernstein, L. & Cohen, N. (2010). In vitro antimicrobial activity of gallium maltolate against virulent *Rhodococcus equi*. *Veterinary microbiology*, 146(1-2), 175-178.

- Corley, K. T. & Hollis, A. R. (2009). Antimicrobial therapy in neonatal foals. *Equine Veterinary Education*, 21(8), 436-448.
- Dawson, T. R., Horohov, D. W., Meijer, W. G. & Muscatello, G. (2010). Current understanding of the equine immune response to *Rhodococcus equi*. An immunological review of R. equi pneumonia. *Veterinary immunology and immunopathology*, 135(1-2), 1-11.
- Dunkel, B. & Johns, I. C. (2015). Antimicrobial use in critically ill horses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(1), 89-100.
- Durante-Mangoni, E., Grammatikos, A., Utili, R., & Falagas, M. E. (2009). Do we still need the aminoglycosides?. *International journal of antimicrobial agents*, 33(3), 201-205.
- Giguère, S. (2003). *Rhodococcus equi* infections. *Current Therapy in Equine Medicine (Fifth Edition)* (pp. 60-63).
- Giguère, S., Lee, E., Williams, E., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Halbert, N. & Slovis, N. M. (2010). Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R. equi*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(1), 74-81.
- Giguère, S. (2010). Therapy of *Rhodococcus equi* Infections in Foals. In *Proceedings of the 56th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Baltimore, Maryland, USA, 4-8 December 2010* (pp. 125-128). American Association of Equine Practitioners (AAEP).

- Giguère, S., Cohen, N., Keith Chaffin, M., Slovis, N., Hondalus, M., Hines, S. & 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.
- Giguère, S., Lee, E., Guldbach, K. & Berghaus, L. (2012a). In vitro synergy, pharmacodynamics, and postantibiotic effect of 11 antimicrobial agents against *Rhodococcus equi*. *Veterinary microbiology*, 160(1-2), 207-213.
- Giguère, S., Jordan, L., Glass, K. & Cohen, N. (2012b). Relationship of mixed bacterial infection to prognosis in foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi*. *Journal of veterinary internal medicine*, 26(6), 1443-1448.
- Giguère, S. (2017). Treatment of infections caused by *Rhodococcus equi*. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 33(1), 67-85.
- Giguère, S., Berghaus, L. J., & Willingham-Lane, J. M. (2017). Antimicrobial Resistance in *Rhodococcus equi*. *Microbiology spectrum*, 5(5).
- Giguère, S. & Cohen, N. (2018). Controversies in therapy of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals. *Equine Veterinary Education*, 30(6), 336-341.
- Glass, K., & Watts, A. E. (2017). Septic arthritis, physitis, and osteomyelitis in foals. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 33(2), 299-314.
- Hildebrand, F., Venner, M. & Giguère, S. (2015). Efficacy of gamithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(1), 333-338.
- Hines, M. (2014). *Rhodococcus equi*. D. & Sellon, *Equine Infectious Diseases* (pp. 287-302). Elsevier Inc.

- Hondalus, M. (1997). Pathogenesis and virulence of *Rhodococcus equi*. *Veterinary microbiology*, 56(3-4), 257-268.
- Hu, A., Grant, B. & Cannon, J. (2009). Cervical vertebral osteomyelitis in a 4-month-old foal. *Equine Veterinary Education*, 21(2), 71-75.
- Javscas, 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.
- Johns, I., Desrochers, A., Wotman, K. & Sweeney, R. (2011). Presumed immune-mediated hemolytic anemia in two foals with *Rhodococcus equi* infection. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(3), 273-278.
- Johns, I. (2013). Management of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 4, 49-59.
- Kelmer, G. & Hayes, M. (2009) Regional limb perfusion with erythromycin for treatment of septic phytitis and arthritis caused by *Rhodococcus equi* *Veterinary Record* 165, 291-292.
- Kelmer, G., Martin-Jimenez, T., Saxton, A. M., Catasus, C., Elliot, S. B. & Lakritz, J. (2013). Evaluation of regional limb perfusion with erythromycin using the saphenous, cephalic, or palmar digital veins in standing horses. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 36(5), 434-440.
- Kilcoyne, I., Nieto, J. & Vaughan, B. (2014). Tibial osteomyelitis caused by *Rhodococcus equi* in a mature horse. *Equine Veterinary Education*, 26(6), 283-286.

- Leclere, M., Magdesian, K. G., Kass, P. H., Pusterla, N. & Rhodes, D. M. (2011). Comparison of the clinical, microbiological, radiological and haematological features of foals with pneumonia caused by *Rhodococcus equi* and other bacteria. *The Veterinary Journal*, 187(1), 109-112.
- Magdesian, K. G. (2017). Antimicrobial pharmacology for the neonatal foal. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 33(1), 47-65.
- Morresey, P. R., Garrett, K. S., & Carter, D. (2011). *Rhodococcus equi* occipital bone osteomyelitis, septic arthritis and meningitis in a neurological foal. *Equine veterinary education*, 23(8), 398-402.
- Muscatello, G., Leadon, D., Klay, M., Ocampo-Sosa, A., Lewis, D., Fogarty, U. & Vazquez-Boland, J. A. (2007). *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of 'rattles'. *Equine veterinary journal*, 39(5), 470-478.
- Muscatello, G. (2012a). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal—Part 1: Pathogenesis and epidemiology. *The veterinary journal*, 192(1), 20-26.
- Muscatello, G. (2012b). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal—Part 2: Diagnostics, treatment and disease management. *The Veterinary Journal*, 192(1), 27-33.
- Passamonti, F., Vardi, D., Stefanetti, V., Marenzoni, M., Prato, S., Cévese, P. & Olea-Popelka, F. (2015). *Rhodococcus equi* pneumonia in foals: an assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. *The Veterinary Journal*, 203(2), 211-218.
- Peters, J., Eggers, K., Oswald, S., Block, W., Lütjohann, D., Lämmer, M. & Siegmund, W. (2012). Clarithromycin is absorbed by an intestinal uptake mechanism that is sensitive

- to major inhibition by rifampicin: results of a short-term drug interaction study in foals. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(3), 522-528.
- Prescott, J. (1991). *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 4(1), 20-34.
- Reuss, S., Chaffin, M. & Cohen, N. (2009). Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infection in foals: 150 cases (1987–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(7), 855-863.
- Reuss, S. (2016). Extrapulmonary disorders associated with *Rhodococcus equi* infections. *Equine Veterinary Education*, 28(4), 193-195.
- Rutenberg, D., Venner, M. & Giguère, S. (2017). Efficacy of tulathromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Journal of veterinary internal medicine*, 31(3), 901-906.
- Uzal, F. A., & Diab, S. S. (2015). Gastritis, enteritis, and colitis in horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 31(2), 337-358.
- Vázquez-Boland, J., Letek, M., Valero-Rello, A., González, P., Scortti, M. & Fogarty, U. (2010). *Rhodococcus equi* and its pathogenic mechanisms. In *Biology of Rhodococcus* (pp. 331-359). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Vázquez-Boland, J., Giguère, S., Hapeshi, A., MacArthur, I., Anastasi, E. & Valero-Rello, A. (2013). *Rhodococcus equi*: the many facets of a pathogenic actinomycete. *Veterinary microbiology*, 167(1-2), 9-33.
- Venner, M., Rödiger, A., Laemmer, M. & Giguère, S. (2012). Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with

- endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *The Veterinary Journal*, 192(3), 293-298.
- Venner, M., Astheimer, K., Lämmer, M. & Giguère, S. (2013). Efficacy of mass antimicrobial treatment of foals with subclinical pulmonary abscesses associated with *Rhodococcus equi*. *Journal of veterinary internal medicine*, 27(1), 171-176.
- Villarino, N. & Martín-Jiménez, T. (2013). Pharmacokinetics of macrolides in foals. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 36(1), 1-13.
- Wilkes, E., Hughes, K., Kessell, A. & Raidal, S. (2016). Successful management of multiple extrapulmonary complications associated with *Rhodococcus equi* pneumonia in a foal. *Equine Veterinary Education*, 28(4), 186-192.
- Womble, A., Giguère, S., Murthy, Y., Cox, C. & Obare, E. (2006). Pulmonary disposition of tilmicosin in foals and in vitro activity against *Rhodococcus equi* and other common equine bacterial pathogens. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 29(6), 561-568.