



UNIVERSIDAD DE CHILE



**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

**“CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS SANGUÍNEAS EN
EQUINOS FINA SANGRE DE CARRERA EN
ENTRENAMIENTO, AFECTADOS POR HEMORRAGIA
PULMONAR INDUCIDA POR EJERCICIO”**

ANDRÉS ALFONSO ROJAS TORNINI

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario.
Departamento de Ciencias Clínicas.

PROFESOR GUÍA: DR. ENRIQUE PINTO PEÑA

**SANTIAGO, CHILE
2009**



UNIVERSIDAD DE CHILE



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**“CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNAS SANGUÍNEAS EN
EQUINOS FINA SANGRE DE CARRERA EN
ENTRENAMIENTO, AFECTADOS POR HEMORRAGIA
PULMONAR INDUCIDA POR EJERCICIO”**

ANDRÉS ALFONSO ROJAS TORNINI

NOTA FINAL:

		NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA:	ENRIQUE PINTO PEÑA
PROFESOR CONSEJERO:	MARIO ACUÑA BRAVO
PROFESOR CONSEJERO:	ANA MARÍA RAMIREZ

**SANTIAGO, CHILE
2009**

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	
SUMMARY	
INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	2
Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio	2
Fisiopatología	3
Diagnóstico	10
Tratamiento	11
Ejercicio físico y proteínas sanguíneas	12
OBJETIVOS	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
MATERIAL Y MÉTODO	20
Análisis estadístico	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

Este trabajo ha buscado revelar en equinos Fina Sangre de Carrera (FSC), una asociación entre la Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio (HPIE) y la concentración de diferentes proteínas sanguíneas.

En dos grupos de equinos FSC, uno compuesto por caballos sangradores y otro por caballos no sangradores, clasificados por endoscopia, se determinó proteinemia total, albuminemia, globulinemia y fibrinogenemia. Las muestras sanguíneas fueron obtenidas en reposo y una hora después de un ejercicio físico de intensidad máxima.

Los resultados fueron analizados mediante un ANOVA. En reposo no se detectaron diferencias entre grupos para ninguna de las variables analizadas ($p > 0,05$). Posterior al ejercicio hubo una disminución en la fibrinogenemia respecto del reposo previo, sólo en el grupo sangrador ($p < 0,01$). Esto provocó finalmente una menor fibrinogenemia en el grupo sangrador respecto del no sangrador ($p < 0,01$).

Los resultados indicaron que la concentración de proteínas totales, albúmina y globulinas, no tendrían relación con las causas o consecuencias de la HPIE, ni sufrirían alteraciones detectables una hora después del ejercicio. Por su parte, la fibrinogenemia no estaría relacionada con las causas de la HPIE, sino que esta última sería causa de la disminución de la fibrinogenemia. Esta disminución constituyó un signo que podría llegar a servir como herramienta de diagnóstico de la HPIE.

SUMMARY

This work has intended to reveal in thoroughbred racehorses, a possible association between Exercise Induced Pulmonary Haemorrhage (EIPH) and concentration of different blood proteins.

Total proteinemia, albuminemia, globulinemia and fibrinogenemia were measured in two groups of thoroughbred racehorses, one composed by bleeder horses and the other by non-bleeder horses, classified according to an endoscopic assessment. Blood samples were obtained while resting and one hour after a physical exercise of maximum intensity.

The results were analyzed by ANOVA test. No differences between groups were detected for any variables analyzed while resting ($p > 0.05$). After exercise, there was a decrease in fibrinogenemia compared with resting, just for the bleeder group ($p < 0.01$). This finally caused, a lower level of fibrinogenemia in the bleeder group compared to the non-bleeder ($p < 0.01$).

These results indicated that a concentration of total proteins, albumin and globulins would not have relation with the causes or consequences of the EIPH, neither it would suffer detectable alterations one hour after the exercise. Fibrinogenemia would not be related to the causes of the EIPH, but EIPH would be cause of the decrease of the fibrinogenemia. This decrease constituted a sign that would be able to serve as EIPH diagnosis instrument.

INTRODUCCIÓN

La Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio (HPIE) corresponde a uno de los problemas de mayor atención en la salud equina a nivel mundial, debido al gran impacto económico que genera en esta industria. Esto se fundamenta en la alta prevalencia existente en equinos que practican deportes de elevada intensidad, entre los cuales se incluyen los FSC.

Aunque aún no existe un claro consenso respecto de la fisiopatología de la HPIE, es posible encontrar hipótesis que plantean una relación entre este fenómeno y el metabolismo de algunas proteínas sanguíneas. Entre estas hipótesis destacan el aumento de la viscosidad sanguínea provocado por algunas proteínas (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997); procesos inflamatorios, infecciosos y/o alérgicos del aparato respiratorio (Pascoe, 2000), que podrían alterar la concentración de proteínas inflamatorias; además de la participación de algunos factores de la coagulación durante la hemorragia (Johnston *et al.*, 1991; Doucet y Viel, 2002; Montero, 2003).

El desarrollo de la HPIE está fuertemente asociado al escenario dado por el ejercicio físico, en el cual ocurren normalmente significativas alteraciones hematológicas y bioquímicas. Entre estas alteraciones se han observado cambios en algunas proteínas como la albúmina, el fibrinógeno y distintas fracciones de globulinas. Para explicar estos cambios se han planteado diferentes hipótesis, entre las que se encuentran la hemoconcentración, la redistribución compartimental y el aumento en la síntesis o en la degradación de estas proteínas (Coyne *et al.*, 1990).

Por lo anterior, sería preferente considerar durante la evaluación clínica de los equinos, las singularidades esperables de observar en el perfil bioquímico de equinos sangradores sometidos a exigencias físicas. Identificar las proteínas sanguíneas asociadas a la presentación de HPIE, podría contribuir a la elaboración de un patrón característico del perfil bioquímico del equino sangrador y además, sugerir algún mecanismo asociado a su fisiopatología.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio (HPIE)

La selección de equinos de carrera ha generado fenotipos de una excelente capacidad aeróbica, basada en un muy eficiente sistema cardiovascular. Sin embargo, este sistema no mantiene relación con una insuficiente estructura pulmonar, siendo esta última sometida frecuentemente a exigencias que superan su máxima capacidad (West y Mathiew-Costello, 1994; Pascoe, 2000).

El concepto Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio, define el sangramiento proveniente de los capilares alveolares que sufren los equinos post esfuerzo físico (Pascoe *et al.*, 1981; Derksen *et al.*, 1992) caracterizado por la presencia de sangre en los alvéolos y vías aéreas (Langsetmo *et al.*, 2000). Según algunos autores, esta mal llamada “patología”, debería valorarse como un fenómeno fisiológico habitual que experimentan los equinos frente a un ejercicio de intensidad extrema, para el que genéticamente no estarían preparados (West y Mathiew-Costello, 1995).

Los equinos que presentan este problema son los denominados “sangradores”. Entre ellos se distinguen los “sangradores clásicos”, quienes presentan epistaxis durante o inmediatamente después de una carrera; y los “sangradores ocultos” que sólo evidencian hemorragia mediante la observación endoscópica del lumen traqueal, o mediante lavados endotraqueales (Burell, 1985).

Debido a su impacto económico, la HPIE constituye uno de los problemas de mayor atención en la salud equina, en cuanto a investigación y tratamientos se refiere. Su costo se atribuye al efecto negativo sobre el rendimiento atlético de los equinos (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003), sumado a los tratamientos y a los periodos de suspensión y reposo (Erickson y Poole, 2002).

Su importancia se fundamenta en la alta prevalencia existente en equinos de deporte. En ellos, aunque la epistaxis sólo constituye un 0,15 - 13% (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003; Barakzai y Dixon, 2004), mediante el diagnóstico endoscópico la prevalencia aumenta a un 42 - 85% (Pascoe, 1991) y en equinos FSC, se ha observado entre 44% y 95% (Pascoe *et al.*, 1981; Raphel y Soma, 1982; Pascoe, 1991; Erickson *et al.*, 2000;

Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003; Hinchcliff *et al.*, 2005a; Hinchcliff *et al.*, 2005b). En Chile se ha observado este fenómeno en equinos de distintas disciplinas deportivas, con una prevalencia de 63% en equinos del Club Hípico de Santiago (Rojas *et al.*, 2000), de 46% en equinos de polo (Morán *et al.*, 2003) y desde 61% (Palma *et al.*, 2002) a 64% (Araya *et al.*, 2005) en caballos criollos chilenos. Sin embargo, según algunos autores, mediante un diagnóstico más sensible como el lavado broncoalveolar (BAL), es posible que la hemorragia ocurra en la totalidad de los equinos que realicen ejercicios de alta intensidad (Doucet y Viel, 2002).

Todo equino sometido a un esfuerzo de alta intensidad, independiente del tipo de ejercicio que lo provoque, es susceptible de presentar HPIE. Esto explica por qué, a pesar de que cualquier raza puede ser afectada, sea característica de los FSC, Caballos Trotadores y Cuarto de Milla (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003). Pero además, es posible que razas como la FSC sean más propensas, debido a su evolución basada en una selección artificial con finalidad deportiva (Pascoe, 2000) y en los cuales además se ha sugerido que la HPIE constituye una condición hereditaria (Pascoe 2000; Weideman *et al.*, 2004).

A mayor edad del equino, aumenta su susceptibilidad a sufrir HPIE (Takahashi *et al.*, 2001; Birks *et al.*, 2003; Weideman *et al.*, 2003), debido a la mayor intensidad del ejercicio que realizará (Clarke, 1985) y sobretodo, al daño pulmonar progresivo producto de repetidos episodios de hemorragia y posibles enfermedades de las vías aéreas (Derksen, 2001). La hemorragia se observa desde los dos años de edad, cuando inician el entrenamiento (Clarke, 1985), entrando en un periodo crítico desde los tres a cuatro años (Rojas *et al.*, 2000).

En cuanto al sexo no existe una clara asociación, mientras algunos autores advierten diversas tendencias (Clarke, 1985; Hillidge y Whitlock, 1986; Takahashi *et al.*, 2001; Weideman *et al.*, 2003), otros señalan que esta variable no estaría relacionada (Lapointe *et al.*, 1994; Morán *et al.*, 2003).

Fisiopatología

Pese al tiempo desde que se conoce la HPIE, su mecanismo etiopatogénico aún no está dilucidado. Mientras muchos autores postulan diferentes hipótesis, McKane señala que entendiendo la HPIE como un signo clínico y no como una enfermedad en sí, su origen se

encontraría en causas particulares de diferentes casos, no explicadas necesariamente en una misma teoría (Jones, 2003). Sin embargo, todos los estudios coinciden al identificar a la HPIE como un fenómeno dependiente de la combinación de múltiples factores (Erickson *et al.*, 2000; Hinchcliff, 2000; Pascoe, 2000; Erickson y Poole, 2002).

El factor desencadenante corresponde a la intensidad del esfuerzo que realizan los equinos, por sobre la duración de éste (Birks *et al.*, 2003). Aunque se han observado episodios de hemorragia luego de ejercicios de intensidad muy leve (Tyler, 1986), por lo general se requieren esfuerzos de gran intensidad y no solamente de larga duración para manifestar este problema (Pascoe, 2000). Una carrera corta de gran velocidad, que supere los 15 m/seg y refleje una frecuencia cardiaca de 240 lat/min, representa una situación de alta probabilidad de desencadenar HPIE (Langsetmo *et al.*, 2000).

En cuanto al origen de la hemorragia, aunque éste se atribuye fundamentalmente a la circulación pulmonar, también se ha demostrado que la circulación bronquial puede contribuir (Manohar *et al.*, 1993; Pascoe y Jones, 1994; Pascoe, 2000).

Entre las hipótesis recopiladas en la literatura se encuentran:

1. Ruptura de capilares pulmonares inducida por estrés:

El ejercicio intenso en el equino demanda un enorme gasto cardiaco, así como un gran volumen ventilatorio. Sus altos índices de frecuencia cardiaca y volumen minuto, resultan durante el sístole ventricular, en elevadas presiones circulatorias sistémica y pulmonar. Esto finalmente se traduce en constantes cambios y aumentos drásticos de la presión intravascular de los capilares pulmonares, alcanzando éstos su máxima distensión. Si a lo anterior se suman los importantes valores negativos en los picos de la presión pleural, ello da como resultado una presión capilar transmural capaz de romper el endotelio capilar, la membrana basal y el epitelio alveolar, debido al insuficiente grosor de estas barreras frente a dichas fuerzas. De esta manera, los constituyentes sanguíneos escapan al intersticio y a los alvéolos, fenómeno denominado “falla por estrés capilar pulmonar”. Finalmente, cuando al término del ejercicio la presión disminuye, la hemorragia cesa debido a la rápida reversibilidad de estas alteraciones estructurales. Así, la HPIE correspondería a una consecuencia inevitable del alto rendimiento aeróbico en los equinos (Manohar *et al.*, 1993; West y Mathiew-Costello, 1994).

2. Estrés mecánico de la locomoción y respiración:

En los equinos el ciclo respiratorio está sincronizado con el galope (Clarke, 1985), pero no así con el brusco balanceo de la masa intestinal ocurrido durante una carrera. Este balanceo desplaza las vísceras contra el diafragma, presionando la porción caudal del pulmón (Pascoe, 2000) y además, provocando una ventilación desfasada de los lóbulos apicales y diafragmáticos (Schroter *et al.*, 1998). Por otra parte, durante el esfuerzo físico se produce una redistribución, tanto del flujo sanguíneo (Pascoe, 2000) como aéreo (Roberts, 1992), hacia la porción dorsocaudal del pulmón. Si a todo esto, se suma la excesiva deflación pulmonar, producto de la elevada presión intratorácica espiratoria ocurrida durante el empuje de los miembros posteriores en el ejercicio, como resultado se produce un gran aumento de la presión sanguínea de las arterias bronquiales, todo lo cual, al ser repetido rápida y cíclicamente, excedería la resistencia de los tejidos involucrados desencadenando la hemorragia (Roberts, 1992).

También se ha propuesto que el impacto de los miembros anteriores en el suelo durante el galope o salto, generaría y transmitiría las fuerzas de apoyo hacia la articulación escapulo-humeral y luego hacia la caja costal en la parte frontal del pecho. Estas ondas serían amplificadas a través del parénquima pulmonar, especialmente en la región dorso caudal y al ser reflejadas en el pecho, columna y diafragma, generarían puntos de entrecruzamiento donde resultaría una fuerza suficiente como para producir edema y hemorragia (Schorter *et al.*, 1998).

Apoyándose en estos argumentos, se puede entender por qué el área dorsocaudal del lóbulo diafragmático es más vulnerable a sufrir HPIE (Pascoe, 2000).

3. Inflamación crónica de las vías respiratorias bajas y neovascularización arterial:

Un proceso inflamatorio localizado dentro del pulmón generaría un tejido de cicatrización con poca flexibilidad, contiguo al resto del tejido sano. Entre ellos se produciría una interfase, donde frente a un gran esfuerzo inspiratorio ocurriría una ruptura de los capilares (Pascoe, 2000). La sangre residual en la zona estimularía nuevamente la inflamación, cicatrización y neovascularización arterial bronquial, aumentando el área de tejido fibrosado poco expansible, de baja capacidad ventilatoria y con vasos más frágiles, incapaces de soportar el aumento en la presión de la circulación bronquial durante el ejercicio. De esta forma, la

HPIE se torna una enfermedad de tipo progresiva (Donaldson, 1991; Pascoe y Jones, 1994; Pascoe, 2000; McKane y Slocombe, 2002; Birks *et al.*, 2003).

En este mecanismo existen factores contribuyentes asociados a enfermedades respiratorias, clínicas o bien subclínicas, que exacerban el estrés pulmonar (Clarke, 1985; Pascoe, 2000). Entre éstas se encuentran enfermedades de tipo alérgicas, las que se agravan por inhalación de partículas aéreas (Donaldson, 1991; Derksen *et al.*, 1992; Pascoe, 2000), como también se encuentran procesos infecciosos que van debilitando los capilares pulmonares y se propagan fácilmente dentro de los pulmones equinos (McKane y Slocombe, 2002).

Además, cualquier obstrucción de las vías aéreas puede contribuir al desarrollo de la HPIE. Esto se explica por un mayor esfuerzo mecánico inspiratorio, por la fuerza desigual de expansión de la zona afectada y por la neoformación de capilares, en respuesta a una interferencia en la disponibilidad de oxígeno, caracterizados por su fragilidad (Pascoe, 2000). Estas obstrucciones también, frecuentemente son secuelas de diferentes enfermedades de las vías aéreas superiores e inferiores (Pascoe, 2000; Erickson *et al.*, 2000), asociadas a infecciones (McKane y Slocombe, 2002; Jones, 2003), alergias (Pascoe, 2000) y a la misma presencia de sangre (Pascoe y Jones, 1994; Pascoe, 2000). En apoyo, se suman hallazgos de hipoxemia e hipercapnia arterial en caballos sangradores, atribuidos a un insuficiente intercambio gaseoso (West y Mathiew-Costello, 1994; Jones, 2003).

Una respuesta sistémica inmediata del organismo frente a una infección, inflamación o trauma, corresponde a la reacción de fase aguda. Ésta se caracteriza por una variación en la concentración sanguínea de las llamadas proteínas de fase aguda, en respuesta al estímulo de las señales citoquímicas (Jain, 1986; Petersen *et al.*, 2004). Entre estas variaciones se encuentra el aumento de las “proteínas de fase aguda positivas” (Petersen *et al.*, 2004), que corresponden a distintas fracciones de globulinas, incluido el fibrinógeno (Jain, 1986; Schultz y Arnold, 1990; Humphries *et al.*, 1997; Petersen *et al.*, 2004). Simultáneamente se produce una disminución de las “proteínas de fase aguda negativas”, entre ellas la albúmina, que puede disminuir su concentración entre 10 a 30 % del nivel basal (Petersen *et al.*, 2004), debido a su salida hacia el espacio intersticial (Jain, 1986). De esta forma, estas proteínas pueden funcionar como indicadores inespecíficos de una inflamación (Petersen *et al.*, 2004), caracterizado por una disminución de la relación Albúmina/Globulina (Jain, 1986). Las variaciones de estas

proteínas pueden ya observarse desde cuatro horas a partir del estímulo agudo, alcanzando su máxima concentración entre 24 y 48 horas, pudiendo permanecer entre una y dos semanas, dependiendo de la magnitud del daño. Cuando este estímulo desaparece, estas proteínas vuelven a su concentración basal, pero si este estímulo no cesa o reaparece constantemente en el tiempo, esta reacción se vuelve crónica (Petersen *et al.*, 2004). Durante la ocurrencia de muchas enfermedades crónicas, se produce un aumento general de las proteínas plasmáticas (Jain, 1986). En estos casos, las variaciones de las proteínas pueden seguir un patrón similar a la fase aguda, pero de menor intensidad y con algunas variaciones específicas en las fracciones de globulinas (Petersen *et al.*, 2004), sobretodo al estar asociadas a una respuesta inmune o alérgica (Jain, 1986).

Durante el proceso inflamatorio, el fibrinógeno juega un papel clave. Es posible observar un aumento en su concentración durante inflamaciones no específicas (Tan *et al.*, 1995; Tamzali *et al.*, 2001), estrés fisiológico, infecciones, traumas y neoplasias (Jain, 1986; Tan *et al.*, 1995; Deanglis y Retzinger, 1999). Aquí resalta su enorme capacidad adsorbente, la cual le permite adherirse simultáneamente a una amplia gama de superficies que no poseen este potencial, además de existir células con receptores específicos para fibrinógeno. Independientemente de establecer esta relación con otras superficies, el fibrinógeno mantiene la susceptibilidad de transformarse en fibrina, pudiendo llegar a constituir una matriz para el crecimiento de un nuevo tejido, el confinamiento de células inflamatorias y la localización de algún proceso invasivo (Deanglis y Retzinger, 1999).

4. Alteración en los componentes sanguíneos que predispone a hemorragia:

En la patogénesis de la HPIE se ha propuesto la participación de algunos factores hemostáticos, así como de la viscosidad sanguínea. Algunos autores agregan que alteraciones en estas variables provocadas por el ejercicio físico, podrían ser su causa (Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990; Pascoe, 2000).

Entre los factores hemostáticos se ha estudiado la coagulación y la fibrinólisis. Aunque un menor conteo y/o función plaquetaria de equinos sangradores, podría traducirse en un retardo de la coagulación (Bayly *et al.*, 1983; Johnston *et al.*, 1991), otros autores indican que éstos no serían un factor asociado (Doucet y Viel, 2002; Montero, 2003).

Entre estos factores también se ha estudiado el fibrinógeno. Al evaluar fibrinogenemia en equinos FSC en reposo, se ha observado un promedio menor en equinos sangradores respecto de su control, a pesar de mostrar ambos grupos un valor levemente superior al límite inferior de normalidad (Montero, 2003). Otro estudio mostró una falta de diferencias estadísticas en esta variable entre ambos grupos en reposo, destacando que un importante porcentaje de estos equinos presentó niveles de fibrinógeno sobre el rango normal, sin poder determinar si paralelamente sufrieron un fenómeno inflamatorio o fibrinolítico (Doucet y Viel, 2002). También se ha observado una falta de diferencias estadísticas entre ambos grupos en su fibrinogenemia, en reposo y después de un ejercicio de intensidad moderada, indicando que este factor, así como su posible alteración causada por el ejercicio, no sería importante en la patogénesis de HPIE. No obstante, advierten estos últimos autores, la importancia de una inadecuada intensidad o duración del esfuerzo realizado sobre los resultados (Johnston *et al.*, 1991).

Aunque no existe claridad respecto del mecanismo de participación del fibrinógeno en la HPIE (Johnston *et al.*, 1991), se ha manifestado que una disminución en la fibrinogenemia basal podría predisponer a ciertos individuos a desarrollar HPIE, debido a un déficit en la formación de un coágulo frente a un daño capilar masivo (Montero, 2003).

En el sistema hemostático, el fibrinógeno además de ser fundamental para la agregación plaquetaria (Budzynski, 1986; Tan *et al.*, 1995), es definido como el Factor I de la coagulación (Tamzali *et al.*, 2001). Participa en las últimas etapas de este proceso, cuando por efecto de la trombina es transformado en monómeros de fibrina, los que son rápidamente polimerizados y estabilizados por enlaces covalentes (Jain, 1986; Thomazini-Santos *et al.*, 1998; Deanglis y Retzinger, 1999). Posteriormente, enlaces cruzados incrementan la resistencia de estos polímeros, produciendo una malla tridimensional de fibrina intra y extravascular. Esta malla, al capturar plaquetas, células y proteínas sanguíneas, forma un coágulo capaz de limitar el flujo sanguíneo en un tejido dañado (Budzynski, 1986; Deanglis y Retzinger, 1999). Junto a la formación de estos polímeros se activan mecanismos capaces de destruirlos, entre ellos, la fibrinólisis. Este proceso está mediado por la plasmina, enzima plasmática capaz de digerir los polímeros y monómeros de fibrina así como el mismo fibrinógeno, permaneciendo los productos de degradación de estas proteínas (Salazar *et al.*, 1997; Prisco *et al.*, 1998; Deanglis y Retzinger, 1999). Por esto, utilizar la fibrinogenemia

como un parámetro de coagulación, permite evaluar la existencia y evolución de coagulopatías (Jain, 1986; Tan *et al.*, 1995; Tamzali *et al.*, 2001; Piccione *et al.*, 2005).

En cuanto a la viscosidad sanguínea, ésta influye particularmente en la perfusión de la sangre, especialmente a nivel microvascular. La hiperviscosidad incrementa la fuerza aplicada sobre el endotelio hasta provocar una presión hidrostática interior de tal magnitud, que cause fragilidad, daño y ruptura física de los vasos sanguíneos (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997). Además, alteraciones hematológicas producidas por un ejercicio, como la aparición de equinocitos circulantes caracterizados por su rigidez (Pascoe, 2000), o bien, la formación de trombos o émbolos inducidos por un aumento del volumen globular, producen una alteración de la perfusión sanguínea pulmonar que predispone a rupturas de los capilares (Pascoe, 2000; Caillaud *et al.*, 2002). De esta forma, la hiperviscosidad sanguínea de equinos ejercitados, podría constituir uno de los factores fisiopatológicos de la HPIE. Por consiguiente, identificar los factores hematológicos que contribuyen con la viscosidad sanguínea, podría proveer una vía de manipulación hematológica o farmacéutica para disminuir la presentación de HPIE (Coyne *et al.*, 1990).

Estados de hiperviscosidad sanguínea son comunes en equinos durante un ejercicio físico (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997; Pascoe, 2000). Esto se debe a un incremento general de los elementos sanguíneos por hemoconcentración (Coyne *et al.*, 1990), a un incremento de eritrocitos circulantes por esplenotomía (Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990; Johnston *et al.*, 1991; Wood y Fedde, 1997; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b) y a la relación establecida entre las proteínas plasmáticas, los eritrocitos y el nivel de rouleaux (agrupamiento de eritrocitos en la circulación sanguínea, a manera de monedas apiladas). Las proteínas además de aumentar la densidad sanguínea, incrementan el rouleaux, siendo este último, junto al nivel de eritrocitos circulantes, los mayores determinantes de la viscosidad (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997). Aunque todas las proteínas aumentan el rouleaux y la sedimentación eritrocitaria, con especial importancia lo hacen las de mayor peso molecular, incluidas las globulinas y el fibrinógeno, sobretodo en el caso del fibrinógeno equino (Coyne *et al.*, 1990; Petersen *et al.*, 2004). Además, debido a la gran capacidad adsorbente del fibrinógeno, que le confiere una fuerte atracción hacia una amplia variedad de superficies (Deanglis y Retzinger, 1999) y hacia los eritrocitos (Coyne *et al.*, 1990), el

fibrinógeno es considerado como el mayor determinante de la viscosidad sanguínea (Wood y Fedde, 1997).

Diagnóstico

Los signos dependen del grado de hemorragia. Estos pueden ser vagos, como un tosido, o simplemente no evidenciarse, debido en parte a la deglución de la sangre (Pascoe, 2000; Birks *et al.*, 2003). La epistaxis, generalmente bilateral y observable durante o después del esfuerzo (Sweeney, 1991), es muy poco frecuente (Birks *et al.*, 2003) y no es exclusiva de HPIE (Pascoe, 1991).

La influencia de la HPIE en el rendimiento atlético es variable y no del todo comprendida (Birks *et al.*, 2003; Jones, 2003). Ésta estaría relacionada con el volumen de la hemorragia (Hinchcliff *et al.*, 2005b) y con su efecto acumulativo (Pascoe, 1991; Pascoe, 2000; Birks *et al.*, 2003). En general se describe intolerancia al ejercicio, mal desempeño o una brusca disminución de velocidad durante la carrera (Pascoe, 2000; Birks *et al.*, 2003). No obstante, la mayor exigencia de trabajo aplicada sobre los caballos más exitosos, puede ser la causa de que éstos sangren más a menudo (Clarke, 1985; Johnstone *et al.*, 1991; Pascoe, 1991).

Por lo anterior, el mejor diagnóstico actual lo constituye la endoscopia de las vías traqueobronquiales (Doucet y Viel, 2002), pudiendo determinar la presencia de sangre en dicha zona y descartando otras causas de epistaxis. Aunque la presencia de sangre sugiere HPIE, la ausencia de ésta inmediatamente después del ejercicio no descarta este fenómeno, debido a que el nivel de sangre en tráquea puede variar en el mismo individuo evaluado en distintos tiempos. Esto se explica por factores como el momento de su observación, la actividad mucociliar, la ubicación y el volumen de sangre dentro del pulmón. Por esto, aunque la endoscopia podría realizarse inmediatamente después del ejercicio, algunos autores señalan que ésta debería ser ejecutada entre 30 y 90 minutos después de haber finalizado el ejercicio (Pascoe, 1991). Mediante este examen, la HPIE es clasificada subjetivamente según la cantidad de sangre y su posición anatómica. Esto suele definir 5 grados, que van desde la ausencia hasta la totalidad de sangre en tráquea (West y Mathiew-Costello, 1994; Hinchcliff *et al.*, 2005a).

Un examen citológico del lavado broncoalveolar detecta la presencia de sangre y la población celular exacta en alvéolos y vías aéreas menores, aportando mayor sensibilidad y exactitud respecto de la endoscopia (Erickson *et al.*, 2000; Hinchcliff, 2000; Doucet y Viel, 2002; Erickson y Poole, 2002). Sin embargo, su uso se ve limitado por requerir mayor tiempo, costo, instrumentación anexa y sedación del paciente (Birks *et al.*, 2003; Hinchcliff *et al.*, 2005a).

Tratamiento

Hasta hoy no existe un tratamiento realmente eficaz contra la HPIE, debido a su etiología poco clara y a la dificultad para cuantificar la gravedad del cuadro. Algunos de los variados manejos que se ha intentado utilizar corresponden a diuréticos, agentes antihipertensivos, vasodilatadores pulmonares, broncodilatadores, atenuadores de la viscosidad sanguínea, parches dilatadores de las vías nasales, inhibidores de la agregación plaquetaria, citroflavonoides para reforzar las paredes capilares, ácido aminocaproico (Amicar) y transhexámico para inhibir la fibrinólisis, medicamentos en base a hierbas, estrógenos y antiinflamatorios (Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003).

La furosemida corresponde a una droga utilizada frecuentemente contra la HPIE. Al aumentar el volumen urinario, disminuye el volumen y la presión sanguínea, aminorando la falla por estrés de los capilares pulmonares (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2002). Sin embargo, debido a que una disminución de la presión vascular de los equinos en ejercicio podría implicar también una reducción en su capacidad atlética (West y Mathiew-Costello, 1994), considerando la inflamación pulmonar como causa de HPIE, sería razonable pensar en un control de la respuesta inflamatoria inducida por la misma hemorragia (Birks *et al.*, 2003).

Ejercicio físico y proteínas sanguíneas

En los mamíferos, el ejercicio físico puede provocar notorias alteraciones en las variables hematológicas y bioquímicas, entre las que se incluyen cambios en la concentración de las proteínas sanguíneas (Coyne *et al.*, 1990).

Las proteínas varían su concentración según los cambios del volumen vascular inducidos por el ejercicio, dependiendo de la intensidad y duración de este último. Estos cambios pueden corresponder a un fenómeno de hemodilución, observado luego de ejercicios de larga duración (Smith *et al.*, 2004), o por el contrario, a una hemoconcentración luego de ejercicios de menor duración, pero de intensidad máxima o cercanas a ésta (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997; El-Sayed *et al.*, 1999). Durante éstos últimos, existe una relación directa entre la intensidad del ejercicio y la pérdida de agua vascular (El-Sayed *et al.*, 1999), esta última de aproximadamente 13-14% (Coyne *et al.*, 1990). Esto es explicado en parte por el traspaso de agua vascular hacia el intersticio (Piccione *et al.*, 2004a), a nivel de pequeños vasos, en respuesta a un aumento en la presión hidrostática microvascular (Coyne *et al.*, 1990). Entre sus consecuencias se encontraría un aumento relativo de todos los componentes sanguíneos (Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997; El-Sayed *et al.*, 1999; Piccione *et al.*, 2004a), el cual podría mantenerse hasta alrededor de 30 minutos después del ejercicio (El-Sayed *et al.*, 1999). Por lo anterior, para evidenciar alteraciones en la concentración de alguna proteína específica, independientes del cambio en el volumen plasmático, resulta fundamental estandarizar sus valores (El-Sayed *et al.*, 1999), siendo la concentración de proteínas totales un buen reflejo de los cambios en el volumen plasmático (Jain, 1986; Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990; Piccione *et al.*, 2004a).

Además existen otros mecanismos que alteran la concentración de ciertas proteínas sanguíneas, lo que justifica la observación de aumentos desproporcionados entre distintas fracciones de proteínas luego de un ejercicio de alta intensidad. Entre estos mecanismos se puede mencionar un aceleramiento en la biosíntesis de algunas proteínas, en respuesta a un ejercicio agudo, como ocurre con algunos factores de la coagulación y otras proteínas plasmáticas. Otro mecanismo lo constituye la liberación en bolo de ciertas proteínas desde su sitio de almacenamiento (Coyne *et al.*, 1990). También puede explicar estas variaciones, una redistribución de proteínas entre diferentes compartimentos del organismo y/o mecanismos

similares. La concentración de albúmina sérica sufre fluctuaciones en condiciones fisiológicas y el bajo peso molecular de esta proteína, sería uno de los factores que facilitaría su traspaso hacia el espacio extravascular. Esto puede justificar la disminución en la relación albúmina/globulinas que ha sido observada en equinos FSC, luego de haber realizado una carrera de alta intensidad y de aproximadamente dos kilómetros (Coyne *et al.*, 1990). Aunque también podría producirse una transudación del fibrinógeno desde plasma hacia el espacio intersticial durante un ejercicio (El-Sayed *et al.*, 1999), es importante considerar que el gran peso molecular del fibrinógeno equino no facilitaría este fenómeno (Coyne *et al.*, 1990).

El ejercicio físico es un estimulante de procesos inflamatorios, sobre todo cuando se trata de movimientos excéntricos y de alta intensidad (Wilmore y Costill, 2000). Mediante una reacción de fase aguda puede ocurrir un aumento en la concentración de fibrinógeno plasmático, lo cual ha sido observado luego de programas de ejercicios de varias semanas de duración, de tipo arduo, agudo y de alta intensidad. La duración de este aumento podría mantenerse durante algunos días posteriores a estos programas, debido probablemente a una continua producción de fibrinógeno y/o a su larga vida media plasmática (Montgomery *et al.*, 1996; Humphries *et al.*, 1997). En este proceso también sería importante la dieta, ya que además de los componentes dietarios que ejercen una moderada influencia sobre la fibrinogenemia (De Maat, 2001; Barazzoni *et al.*, 2003), un consumo insuficiente de proteínas aumentaría la fibrinogenemia en atletas, debido a un alargue en el periodo de inflamación durante la reparación muscular (Gaudard *et al.*, 2004).

Otro mecanismo que podría alterar la concentración de ciertas proteínas durante el ejercicio, lo constituye la degradación enzimática de proteínas (Coyne *et al.*, 1990), como ocurre con el fibrinógeno. Dada la participación del fibrinógeno en el proceso hemostático, su concentración puede declinar por algún marcado incremento en su consumo durante la coagulación (El-Sayed *et al.*, 1999; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2005), así como en su catabolismo fibrinolítico (Jain, 1986; Prisco *et al.*, 1998; Piccione *et al.*, 2005). Esta situación puede observarse en eventos patológicos, como la coagulación intravascular diseminada (Jain, 1986; Tamzali *et al.*, 2001), o bien durante una situación fisiológica, como es el caso de la sobreactivación de la coagulación y fibrinólisis inducida por el ejercicio y acondicionamiento físico (Collen *et al.*, 1977; El-Sayed *et al.*, 1999; Smith, 2003; Prisco *et al.*, 1998; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005).

Respecto de lo anterior, hace siglos fue mencionado el efecto del ejercicio sobre la hemostasia, al divulgar que la sangre de animales ejercitados hasta la muerte no coagulaba (Piccione *et al.*, 2004b). Actualmente se sabe que el ejercicio físico activa transitoriamente el sistema hemostático, donde el aumento de la coagulación pareciera contrapesarse con el aumento simultáneo de la fibrinólisis, estableciendo un equilibrio hemostático (Bayly *et al.*, 1983; Prisco *et al.*, 1994; Bourey y Santoro, 1998; Prisco *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005; Womack *et al.*, 2006).

Esta activación hemostática depende de múltiples factores, tales como tipo, intensidad y duración del ejercicio realizado, así como del entrenamiento previo (Bayly *et al.*, 1983; Prisco *et al.*, 1994; Szymanski *et al.*, 1994; Prisco *et al.*, 1998; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005), antecedentes individuales como edad y condición física, estado emocional, temperatura y otras condiciones climáticas (Prisco *et al.*, 1998), e incluso particularidades de cada especie (Ferguson *et al.*, 1981; Bayly *et al.*, 1983; Johnston *et al.*, 1991). De forma diferente, los factores que han demostrado no influir, específicamente en la fibrinogenemia, corresponden a sexo (Wood y Fedde, 1997), uso de furosemida (Kociba *et al.*, 1984; Wood y Fedde, 1997) y a la elevada excitación que denotan los caballos en forma previa a una carrera (Bayly *et al.*, 1983).

En cuanto a la duración e intensidad del ejercicio, estas variables se correlacionan directamente con el nivel de activación hemostática (Bayly *et al.*, 1983; Prisco *et al.*, 1998; Hilberg *et al.*, 2003; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005; Womack *et al.*, 2006). Durante un ejercicio agudo, la intensidad de éste es proporcional a la magnitud de la respuesta hemostática (Prisco *et al.*, 1998; Piccione *et al.*, 2005). La activación comienza a partir de un 70% de la frecuencia cardíaca máxima (Bayly *et al.*, 1983) para incrementarse proporcionalmente al aumento de la intensidad, siendo esta variable más importante que la duración (Womack *et al.*, 2006). Además, se ha sugerido al umbral láctico como un parámetro de intensidad crítica necesaria para estimular la fibrinólisis durante un ejercicio agudo (Womack *et al.*, 2006). Sin embargo, un ejercicio de intensidad fija máxima también requiere un tiempo mínimo, cercano a los 15 segundos, para estimular la fibrinólisis, siendo la magnitud de su activación proporcional a la duración del ejercicio, lo que demuestra también la importancia de la duración del esfuerzo (Hilberg *et al.*, 2003). De manera diferente,

cuando se trata de un ejercicio de intensidad submáxima, la magnitud de la respuesta hemostática depende en mayor medida de la duración del ejercicio (Prisco *et al.*, 1998; Piccione *et al.*, 2005), pero donde probablemente también se requiera una intensidad mínima para que las alteraciones se manifiesten (Piccione *et al.*, 2004a).

La activación de la coagulación por el ejercicio se encuentra extensamente documentada (Prisco *et al.*, 1994; Prisco *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999; Hilberg *et al.*, 2003; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004a; Smith *et al.*, 2004) y aunque su mecanismo aún no está aclarado, probablemente esté mediado por eventos fisiológicos propios del ejercicio, tales como la formación de lactato y/o la destrucción eritrocitaria, que estimularían la generación de trombina (Prisco *et al.*, 1998). Este aumento en la coagulación, ha sido provocado por ejercicios de intensidad máxima, intensidad moderada (Weiss *et al.*, 1998), intensidad incremental (Przybylowski *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999) y durante carreras de larga duración (Prisco *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 2004). Sin embargo, también existen estudios que muestran cambios irrelevantes en esta variable (Hilberg *et al.*, 2003).

En equinos el asunto es aún confuso, mientras algunos estudios señalan un aumento en la coagulabilidad provocada por ejercicios de intensidad máxima (Piccione *et al.*, 2004b), otros no lo han podido demostrar después de ejercicios de intensidad máxima (Bayly *et al.*, 1983; Kociba *et al.*, 1984), ni submáxima (Kociba *et al.*, 1984; McKeever *et al.*, 1990; Johnston *et al.*, 1991; Piccione *et al.*, 2004a), debido probablemente al tipo de ejercicio y a una insuficiente duración o intensidad de éste (Piccione *et al.*, 2004a). Además, existen estudios que han mostrado un alargue en los tiempos de los parámetros de la coagulación luego de ejercicios de intensidad submáxima (Piccione *et al.*, 2005).

Concerniente a la fibrinólisis, aunque está muy demostrada su tendencia a ser activada transitoriamente por un ejercicio (Collen *et al.*, 1977; Coyne *et al.*, 1990; Prisco *et al.*, 1994; Prisco *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999; Hilberg *et al.*, 2003; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005; Womack *et al.*, 2006), su mecanismo no está aún dilucidado. Esta estimulación se podría explicar por dos vías que incrementarían la formación de plasmita. Una de ellas correspondería al aumento en la secreción del activador del plasminógeno tisular, dado por un incremento del stress in vivo y de las catecolaminas, junto a una reducción del clearance hepático de este factor (Hilberg *et al.*, 2003; Womack *et al.*, 2006). La otra vía correspondería a una desactivación de los

inhibidores del plasminógeno (Womack *et al.*, 2006) y de la fibrinólisis (Prisco *et al.*, 1998; Smith, 2003).

Sustentando lo anterior, se ha demostrado que durante un ejercicio agudo existe una alta correlación positiva entre la magnitud de la fibrinólisis, la catecolaminemia y la lactacidemia, mostrando estas tres variables una respuesta al ejercicio incremental de tipo umbral muy similar entre ellas. Es posible que la fibrinólisis sea consecuencia de un aumento en la epinefrina plasmática por una respuesta simpático-adrenal al ejercicio y debido a la similitud entre las respuestas catecolamínica y láctica sanguíneas, se vea asociada la lactatemia con la fibrinólisis, pero sin ser su causante (Hilberg *et al.*, 2003; Womack *et al.*, 2006).

Esta activación ha sido demostrada durante ejercicios de intensidad máxima y corta duración (Weiss *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999; Hilberg *et al.*, 2003; Womack *et al.*, 2006), como de intensidad submáxima y larga duración (Prisco *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; Womack *et al.*, 2006), siendo incluso posible durante esfuerzos moderados (Womack *et al.*, 2006). Utilizando el umbral láctico como parámetro de intensidad de un esfuerzo, la fibrinólisis ha sido activada por un ejercicio prolongado bajo este umbral, así como por uno agudo sobre éste (Womack *et al.*, 2006).

En equinos, los resultados son más escasos y controversiales, mientras algunos autores señalan una activación fibrinolítica tras ejercicios de intensidad máxima (Coyne *et al.*, 1990) y submáxima (Ferguson *et al.*, 1981; McKeever *et al.*, 1990; Piccione *et al.*, 2005), otros autores han demostrado la ausencia de esta activación tras ejercicios de intensidad máxima (Bayly *et al.*, 1983) e intensidad submáxima (Johnston *et al.*, 1991).

La coagulación y la fibrinólisis, aunque pueden ser estimuladas por un ejercicio en un equilibrio hemostático, posterior al ejercicio este balance no es mantenido y la activación coagulatoria permanece mientras que la fibrinolítica declina, favoreciendo una hipercoagulabilidad (Przybylowski *et al.*, 1998; Lin *et al.*, 1999; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004a). Entre 30 y 60 minutos luego de un ejercicio de intensidad máxima y corta duración, la fibrinólisis disminuye su activación (Przybylowski *et al.*, 1998; Hilberg *et al.*, 2003; Smith, 2003; Womack *et al.*, 2006), a diferencia de la coagulación que permanece activa a los 30 minutos (Przybylowski *et al.*, 1998), una hora (Hilberg *et al.*, 2003) e inclusive hasta seis horas (Lin *et al.*, 1999; Smith, 2003) post ejercicio. Esto también ha sido observado después de un ejercicio arduo y prolongado, representado por una competencia de maratón, donde la

coagulación activa permanece hasta el día después de la carrera cuando la actividad fibrinolítica ya ha vuelto a su nivel basal (Siegel *et al.*, 2001).

La activación de la coagulación y de la fibrinólisis inducidas por el ejercicio deberían mantener un equilibrio en individuos sanos. En caso contrario, esto podría implicar un factor patogénico de variadas enfermedades (Smith, 2003) y el comienzo de algún desorden circulatorio crítico, como la coagulación intravascular diseminada, común en caballos atletas (Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005). Por ello, monitorear los cambios inducidos por el ejercicio, sobre todo en periodos de entrenamiento y competencias exigentes, podría contribuir al rendimiento atlético, prevenir desordenes en la coagulación (Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005) y además, permitir una correcta interpretación clínica de valores aparentemente anormales en los parámetros hemostáticos (Smith *et al.*, 2004; Piccione *et al.*, 2005).

Mediante los mecanismos recién señalados, podrían entonces explicarse las disminuciones en la fibrinogenemia observadas después de un ejercicio. Esto ha ocurrido luego de un programa de acondicionamiento físico de intensidad submáxima, tanto en humanos (Prisco *et al.*, 1998) como en equinos (Piccione *et al.*, 2005). Esto también se ha observado luego de ejercicios de intensidad submáxima en humanos, estudiados en laboratorio (El-Sayed *et al.*, 1999) y en carreras de largo aliento (Prisco *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 2004). Algo similar se observó en equinos, con una disminución del fibrinógeno basal inmediatamente post carrera y a los 30 minutos después de ésta, sin haber considerado la hemoconcentración (Piccione *et al.*, 2005). También, luego de ejercicios de intensidad máxima, en humanos se observó una disminución en la fibrinogenemia post ejercicio inmediato, que permaneció por 30 minutos, sólo después de corregir los valores por el efecto de la hemoconcentración (El-Sayed *et al.*, 1999). Luego de ejercicios de intensidad máxima en equinos, se encontraron disminuciones a los 30 y 60 minutos post ejercicio respecto del reposo, así como a los 30 minutos después del esfuerzo, respecto de las muestras post ejercicio inmediato, sin considerar la hemoconcentración (Piccione *et al.*, 2004b).

No obstante la señalada relación entre ejercicio y fibrinógeno, su mecanismo aún no es claro (El-Sayed *et al.*, 1999). Por lo anterior es que existen discrepancias aparentes entre diferentes estudios, pudiéndose observar además de las disminuciones señaladas, ausencia de cambios e incluso aumentos en esta variable.

Se ha observado fibrinogenemia sin cambios luego de un esfuerzo de intensidad submáxima en equinos, correspondiente a una carrera de larga distancia (Piccione *et al.*, 2004a) y a un ejercicio en cinta trotadora (Kociba *et al.*, 1984), ocurriendo algo similar después de un ejercicio incrementado gradualmente en atletas humanos (Przybyłowski *et al.*, 1998). En casos como estos, la falta de cambios en el fibrinógeno ha sido atribuida a un nivel de intensidad del ejercicio demasiado bajo como para inducir cambios notorios (Piccione *et al.*, 2004a). Sin embargo, es importante considerar que en los dos primeros casos no hubo una corrección para eliminar el efecto del volumen plasmático y que en el último caso, aunque los valores fueron corregidos, efectivamente existieron productos de degradación del fibrinógeno.

Un aumento en la fibrinogenemia se ha observado luego de un ejercicio agudo de intensidad máxima, respecto del reposo previo a este ejercicio (Kociba *et al.*, 1984; Coyne *et al.*, 1990), así como respecto del reposo el día anterior (Wood y Fedde, 1997). Aunque en ninguno de estos estudios se consideró la hemoconcentración, el aumento del fibrinógeno (13%) de forma marginal respecto del aumento de las proteínas totales (28%) que observó Coyne, podría evidenciar igualmente la fibrinogenolisis inducida por el ejercicio (Coyne *et al.*, 1990).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la concentración de proteínas sanguíneas de equinos FSC en entrenamiento afectados por HPIE.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar proteinemia, albuminemia, globulinemia y fibrinogenemia en equinos sangradores en reposo.
2. Determinar los cambios ocurridos post ejercicio en la proteinemia, albuminemia, globulinemia y fibrinogenemia de equinos sangradores.
3. Comparar las anteriores variables de los equinos sangradores, obtenidas en reposo y post ejercicio, con un grupo control de equinos no sangradores.

MATERIAL Y MÉTODO

Individuos: Se estudiaron 20 equinos FSC, de tres a siete años de edad, sin consideración de sexo, residentes de los corrales del Hipódromo Chile, en periodo de entrenamiento competitivo y que compiten habitualmente en carreras de corta duración. Ellos se encontraron sanos mediante examen clínico, hemograma y perfil bioquímico. Su alimentación consistió en avena remojada y heno de alfalfa, suplementada con sales minerales, vitaminas, y agua a libre disposición. Una semana previa al día del estudio, los equinos realizaron su último esfuerzo físico de intensidad máxima. El día del estudio, aproximadamente a las 7:30 horas, cada individuo debió realizar un esfuerzo físico de alta intensidad, correspondiente a una carrera individual a velocidad máxima de aproximadamente un kilómetro, sobre la pista de arena del Hipódromo Chile. El mantener a los ejemplares lo más cercano posible a sus condiciones reales de entrenamiento, implicó la administración de 100 mg de Furosemida a cada uno de los equinos previo al esfuerzo, alrededor de las 5:00 horas del día del experimento. Aproximadamente 70 minutos después de finalizado el esfuerzo y cuando los animales se encontraban en sus pesebreras, se les realizó una endoscopia endotraqueal, mediante un endoscopio Fujinon FG-QBF, de 1 cm. de diámetro y 1,10 m de largo, el cual fue introducido por vía nasal hasta la carina para diagnosticar HPIE.

Grupos: Los ejemplares fueron divididos en dos grupos. El grupo **No Sangrador (NS)**, fue integrado por 10 equinos sin antecedentes de ser sangradores, sustentado en exámenes endoscópicos previos al estudio, lo cual además debió ser confirmado endoscópicamente una vez finalizados sus respectivos esfuerzos el día del experimento. El grupo **Sangrador (S)**, fue integrado por 10 equinos con antecedentes de haber sufrido hemorragia pulmonar, sustentados en exámenes endoscópicos previos al estudio, la que además debieron manifestar mediante un diagnóstico endoscópico una vez finalizados sus respectivos esfuerzos el día del experimento.

Muestras Sanguíneas: se obtuvieron dos muestras sanguíneas en cada equino. La primera, denominada **Reposo (R)**, fue obtenida en la madrugada, alrededor de las 5:10 horas, con los animales en reposo, en sus pesebreras y en presencia de su cuidador. La segunda

muestra, denominada **Post-ejercicio Tiempo 1 (T1)**, se obtuvo una hora después de finalizados los esfuerzos, alrededor de las 8:30 horas, con los caballos en sus pesebreras y en presencia de su cuidador. Las muestras fueron conseguidas mediante punción yugular, utilizando una jeringa de 10 cc y una aguja de 21 G x 1½". Para la recepción de la sangre durante ambos tiempos de muestreo, se utilizó un tubo al vacío para 1,8 mL de sangre con Citrato de Sodio al 3,2% y un tubo al vacío sin anticoagulante para 5 mL de sangre. Luego de obtenidas las muestras fueron rotuladas y trasladadas al laboratorio donde se realizaron los siguientes análisis:

- **Concentración de proteínas séricas totales:** A partir de las muestras de sangre sin anticoagulante y utilizando el método de Biuret.
- **Concentración de albúmina sérica:** A partir de las muestras de sangre sin anticoagulante y utilizando el método fotométrico con curva de calibración.
- **Concentración de globulinas séricas:** Determinado por diferencia de la concentración de proteínas totales y la concentración de albúmina sérica.
- **Concentración de fibrinógeno plasmático:** A partir de las muestras de sangre con Citrato de Sodio y utilizando el método de Clauss.

Análisis estadístico

Las variables analizadas estadísticamente fueron las siguientes:

- *Concentración de Proteínas Séricas Totales (Proteinemia)*
- *Concentración de Albúmina Sérica (Albuminemia)*
- *Concentración de Globulinas Séricas (Globulinemia)*
- *Relación Albúmina/Globulinas (A/G)*
- *Concentración de Fibrinógeno Plasmático (Fibrinogenemia)*

Los resultados de estas variables, expresados como medias aritméticas y desviaciones típicas, fueron sometidos a un ANOVA con un diseño de Parcelas Divididas en Bloques (Split Plot), utilizando el siguiente esquema gráfico:

	<i>Reposo</i>	<i>Post ejercicio tiempo 1</i>
<i>Grupo Sangrador</i>	S R	S T1
<i>Grupo No Sangrador</i>	NS R	NS T1

Las comparaciones múltiples entre medias se realizaron mediante la prueba de Tukey, para detectar diferencias entre grupos en cada uno de los tiempos de muestreo, como también para detectar diferencias dentro de cada grupo entre sus tiempos de muestreo.

Estos análisis se realizaron mediante el software computacional Infostat (2004).

RESULTADOS

Proteinemia, Albuminemia, Globulinemia y Relación A/G

Para las variables *Proteinemia* (Tabla 1), *Albuminemia* (Tabla 2), *Globulinemia* (Tabla 3) y *Relación A/G* (Tabla 4), las comparaciones entre grupos en cada tiempo de muestreo y las comparaciones entre los dos tiempos de muestreo dentro de cada grupo, no detectaron diferencias estadísticamente significativas.

<i>Proteinemia (mg/dL)</i>	<i>R</i>	<i>T1</i>	<i>p</i>
<i>S (n = 10)</i>	6990 ± 401	6700 ± 462	> 0,05
<i>NS (n = 10)</i>	6720 ± 352	6590 ± 292	> 0,05
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	

Tabla 1. *Proteinemia* de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas y desviaciones típicas. $p < 0,05$ determina diferencia estadísticamente significativa.

<i>Albuminemia (mg/dL)</i>	<i>R</i>	<i>T1</i>	<i>p</i>
<i>S (n = 10)</i>	3870 ± 226	3820 ± 326	> 0,05
<i>NS (n = 10)</i>	3900 ± 258	3770 ± 347	> 0,05
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	

Tabla 2. *Albuminemia* de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas y desviaciones típicas. $p < 0,05$ determina diferencia estadísticamente significativa.

<i>Globulinemia (mg/dL)</i>	<i>R</i>	<i>T1</i>	<i>p</i>
<i>S (n = 10)</i>	3120 ± 371	2880 ± 322	> 0,05
<i>NS (n = 10)</i>	2820 ± 485	2820 ± 503	> 0,05
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	

Tabla 3. *Globulinemia* de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas y desviaciones típicas. $p < 0,05$ determina diferencia estadísticamente significativa.

<i>A/G</i>	<i>R</i>	<i>T1</i>	<i>p</i>
<i>S (n = 10)</i>	3,1 ± 0,4	2,9 ± 0,3	> 0,05
<i>NS (n = 10)</i>	2,8 ± 0,5	2,8 ± 0,5	> 0,05
<i>p</i>	> 0,05	> 0,05	

Tabla 4. *Relación A/G* de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas y desviaciones típicas. $p < 0,05$ determina diferencia estadísticamente significativa.

Fibrinogenemia

Las comparaciones entre grupos en cada tiempo de muestreo, detectaron estadísticamente una menor fibrinogenemia en el grupo S respecto del NS, sólo durante el tiempo T1. Dentro del grupo S, hubo una disminución estadísticamente significativa en T1 respecto de R. Dentro del grupo NS, no se detectaron diferencias estadísticas entre los diferentes tiempos (Tabla 5). El ANDEVA mostró una interacción entre los factores *Grupo* y *Tiempo* (Gráfico 1).

Fibrinogenemia (mg/dL)	R	T1	p
S (n = 10)	297 ± 33	240 ± 35	< 0,01
NS (n = 10)	307 ± 18	298 ± 19	> 0,05
p	> 0,05	< 0,01	

Tabla 5. Fibrinogenemia de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas y desviaciones típicas. $p < 0,05$ determina diferencia estadísticamente significativa.

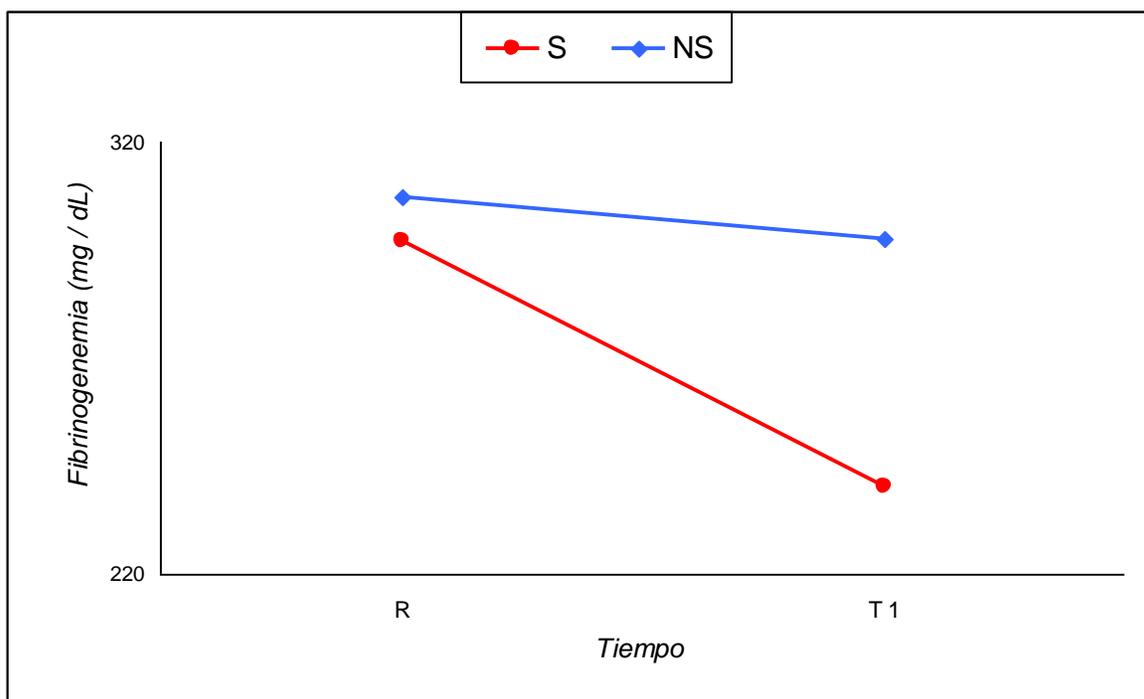


Gráfico 1. Fibrinogenemia de equinos sangradores (S) y no sangradores (NS) evaluados en reposo (R) y post ejercicio (T1). Los valores representan medias aritméticas.

DISCUSIÓN

Al analizar las variables *Proteinemia*, *Albuminemia*, *Globulinemia* y la relación *Albúmina/Globulinas*, no existieron diferencias estadísticas entre grupos al ser evaluados en reposo ni post ejercicio. Tampoco existieron diferencias dentro de ningún grupo al comparar reposo con post ejercicio. Estos resultados indican que estas variables no constituyeron un factor desencadenante de la HPIE que haya sido trascendente, por lo que estarían influyendo con mayor importancia otros de los múltiples factores capaces de desencadenar o contribuir en el desarrollo de la HPIE (Erickson *et al.*, 2000; Hinchcliff, 2000; Pascoe, 2000 Erickson y Poole, 2002; Jones, 2003). Estos resultados también indicarían que estas variables no sufrirían alteraciones, como consecuencia de la hemorragia ni del ejercicio, que pudieran detectarse una hora posterior al ejercicio. Se desprende además, que en el control rutinario del perfil bioquímico obtenido en reposo de los equinos FSC, las anteriores variables no deberían verse alteradas por la condición de caballo sangrador.

Al inicio de este estudio se sospechó que podrían existir diferencias en algunas de estas variables entre equinos sangradores y no sangradores, las que además, posiblemente se verían afectadas luego de que los equinos sufrieran hemorragia pulmonar. Esta sospecha se fundamentó en la relación, entre la hemorragia pulmonar y el metabolismo de algunas proteínas sanguíneas, planteadas por algunas hipótesis referentes a la fisiopatología de la HPIE. Entre ellas se menciona la influencia de la viscosidad sanguínea, incrementada por el aumento de la proteinemia y la globulinemia, sobre el desarrollo de la hemorragia pulmonar (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997). Sin embargo, en este estudio no existió una mayor proteinemia ni globulinemia en los equinos sangradores, que pudiese aumentar el riesgo a sufrir HPIE mediante el mecanismo recién señalado. También se asocia la HPIE a procesos inflamatorios que serían tanto causa como consecuencia de la hemorragia, mecanismo mediante el cual ésta se transforma en una enfermedad de tipo progresiva (Donaldson, 1991; Pascoe y Jones, 1994; Pascoe, 2000; McKane y Slocombe, 2002; Birks *et al.*, 2003). La fase aguda de la inflamación se caracteriza por un aumento de distintas fracciones de globulinas, incluido el fibrinógeno y una simultánea disminución de la albúmina y de la relación *Albúmina/Globulina*. De esta forma, estas proteínas pueden funcionar como indicadores inespecíficos de una inflamación. Cuando el estímulo que activa la fase aguda desaparece,

estas proteínas vuelven a su concentración basal y se evita llegar a una reacción crónica (Petersen *et al.*, 2004). Los equinos de este estudio habían permanecido una semana previa al experimento sin realizar algún ejercicio de intensidad máxima que hubiese implicado un evento de hemorragia pulmonar en los caballos sangradores. Probablemente éste habría sido un periodo suficiente como para que los equinos sangradores hubiesen reparado el daño y resuelto el cuadro de inflamación aguda estimulado por la hemorragia previa, que se podría haber manifestado mediante una diferencia entre equinos sangradores y no sangradores, en la concentración de las diferentes proteínas evaluadas. Seguramente la hemorragia sufrida por los equinos sangradores durante este estudio debe haber implicado un proceso de inflamación y reparación. Sin embargo esta inflamación no debe haber alcanzado a manifestarse mediante una alteración en la concentración de las proteínas de fase aguda tan pronto como una hora después de producida la hemorragia, en que se tomó la muestra post ejercicio, ya que las proteínas de fase aguda comenzarían a aumentar en plasma a partir de cuatro horas post trauma (Petersen *et al.*, 2004).

La ausencia de diferencias estadísticas entre el reposo y el post ejercicio en las variables *Proteinemia*, *Albuminemia*, *Globulinemia* y relación *Albúmina/Globulinas*, tanto en equinos sangradores como no sangradores, señalaría que el ejercicio físico realizado no provocó una alteración de las variables en cuestión que pudiese prolongarse más allá de una hora posterior a este ejercicio. No obstante, basándose en anteriores investigaciones (Coyne *et al.*, 1990) es posible que durante el ejercicio hubiesen ocurrido algunas modificaciones en estas variables que no hayan alcanzado a permanecer durante una hora posterior al ejercicio. Coyne observó un aumento en la proteinemia, en la albuminemia y en la globulinemia; sin embargo, ese aumento fue detectado diez minutos después de finalizado el ejercicio, tiempo de muestreo que implica condiciones diferentes a las conferidas durante la muestra post ejercicio de nuestro estudio. Diez minutos después del ejercicio permanecería el efecto de la hemoconcentración sobre las variables analizadas (El-Sayed *et al.*, 1999). A diferencia de esto, la muestra obtenida una hora posterior al ejercicio de nuestro estudio, implicó que los equinos ya se encontraban descansados, hidratados, en la tranquilidad de sus respectivas pesebreras y luego de un lapso de tiempo en que la hemoconcentración habría cesado.

Tanto en humanos (El-Sayed *et al.*, 1999) como en equinos (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997; Piccione *et al.*, 2004a), el ejercicio físico de alta intensidad estimula

fisiológicamente una pasajera hemoconcentración, debido en parte al traspaso de agua vascular hacia el intersticio a nivel de pequeños vasos (Piccione *et al.*, 2004a). Este fenómeno aumenta de forma relativa la concentración de los componentes sanguíneos, incluyendo las diferentes proteínas (Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990). Por lo anterior, el análisis del efecto del ejercicio sobre alguna proteína específica, debe considerar la existencia de cambios en el volumen plasmático (El-Sayed *et al.*, 1999). La magnitud y el tiempo de mantención de esta hemoconcentración se pueden reflejar mediante el aumento de la concentración de las proteínas totales (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997; El-Sayed *et al.*, 1999; Piccione *et al.*, 2004a). En equinos, este aumento de la concentración de las proteínas totales corresponde a un mejor indicador en comparación con el hematocrito, debido a que este último también aumenta como consecuencia de un fenómeno alternativo que corresponde a la liberación esplénica de eritrocitos hacia la sangre (Bayly *et al.*, 1983; Wood y Fedde, 1997). En este estudio, la ausencia de alguna variación post ejercicio estadísticamente significativa de la concentración de proteínas séricas totales, albúmina, globulinas y sobre la relación albúmina/globulina, estaría sugiriendo que la muestra post ejercicio (T1) probablemente ya no estaría influenciada por este fenómeno. Además, debido a que la hemoconcentración estimulada por un ejercicio de alta intensidad se mantendría hasta alrededor de 30 minutos después del ejercicio (El-Sayed *et al.*, 1999), una hora post ejercicio en que se obtuvo la muestra T1, este fenómeno ya habría finalizado. Por lo anterior, los cambios en la fibrinogenemia observados en este estudio, deberían atribuirse a factores independientes de la variación en el componente acuoso plasmático.

El análisis de la variable *Fibrinogenemia* resalta las siguientes observaciones. Al comparar los grupos en reposo no hubo diferencias estadísticas significativas. Posterior al ejercicio sólo el grupo sangrador sufrió una disminución en la fibrinogenemia estadísticamente significativa ($p < 0,01$), lo que produjo la aparición de una menor fibrinogenemia estadísticamente significativa en este grupo al compararlo con el grupo no sangrador ($p < 0,01$). Estos resultados indicarían que la fibrinogenemia no habría constituido un factor desencadenante de la HPIE, sino que esta última sería responsable de la disminución de la fibrinogenemia posible de observar con posterioridad al ejercicio.

Aunque individuos sanos no deberían sufrir alteraciones en la fibrinogenemia como consecuencia de una hemorragia (Jain, 1986), bajo las condiciones de este experimento

existiría una sumatoria de factores demandantes del fibrinógeno que habrían sido responsables de la disminución en su concentración. La hemorragia activa la coagulación sanguínea consumiendo fibrinógeno para la formación del coágulo de fibrina. Pero esto además, en las condiciones provocados por el ejercicio físico, caracterizadas por una vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo que dificultan el cese de la hemorragia (Smith *et al.*, 2004), lo que aumentaría aún más la demanda de fibrinógeno. Sumado a esto, basándose en numerosas investigaciones (Bayly *et al.*, 1983; Coyne *et al.*, 1990; Prisco *et al.*, 1994; Prisco *et al.*, 1998; Bourey y Santoro, 1998; Prisco *et al.*, 1998; Weiss *et al.*, 1998; El-Sayed *et al.*, 1999; Lin *et al.*, 1999; Smith, 2003; Piccione *et al.*, 2004a; Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005; Womack *et al.*, 2006), bajo las condiciones del presente estudio es altamente probable que se haya presentado un fenómeno de activación coagulatoria y fibrinolítica inducido por un ejercicio físico de alta intensidad, causante de un consumo y disminución del fibrinógeno plasmático. Posteriormente también, la reparación vascular implica un fenómeno inflamatorio el cual, además de estimular aún más la coagulación y fibrinólisis, forma un exudado fibrinoso rico en fibrina y fibrinógeno que demandaría la disposición de esta proteína (Jain, 1986).

La comparación de la fibrinogenemia entre equinos sangradores y no sangradores en reposo de este estudio concuerda con lo observado tanto por Johnston, como por Doucet y Viel en sus respectivas investigaciones (Johnston *et al.*, 1991; Doucet y Viel, 2002), indicando que este factor no sería importante en la patogénesis de la HPIE. Sin embargo, no coincide con los resultados de Montero, quien observó un promedio menor en equinos FSC sangradores respecto de su control (Montero, 2003). Futuros estudios serían una contribución si realizaran observaciones seriadas posteriores al ejercicio en equinos sangradores. Si en estos casos, los niveles de fibrinogenemia tardaran más de un día en recuperar su nivel basal, esto podría explicar la menor fibrinogenemia observada por Montero en equinos en reposo que podrían haber sufrido una hemorragia días previos a su evaluación. Desde este punto de vista, el monitoreo de la fibrinogenemia en caballos sangradores podría llegar a constituir una útil herramienta para evaluar la evolución de un cuadro de hemorragia pulmonar. Cabe destacar, que a diferencia del presente estudio, en que los equinos sangradores correspondían a ejemplares que manifestaban la HPIE mediante endoscopia, Montero seleccionó dentro del grupo sangrador a equinos que se caracterizaran por manifestar la HPIE mediante epistaxis. Como la epistaxis implica un mayor volumen de sangre y un mayor daño tisular (West y

Mathiew-Costello, 1994), se podría pronosticar que generaría una disminución en la fibrinogenemia de mayor magnitud y/o que se mantuviera por un periodo más prolongado en comparación con los equinos de nuestro estudio.

La menor fibrinogenemia del grupo sangrador respecto del no sangrador posterior al ejercicio observada en este estudio, no coincide con los resultados de Johnston quien no observó diferencias estadísticas entre ambos grupos al evaluarlos posterior al ejercicio (Johnston *et al.*, 1991). Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, los equinos estudiados por Johnston sólo realizaron un ejercicio de intensidad moderada que debería tener efectos menos notorios que los consecuentes a un ejercicio de alta intensidad. Además, Johnston tampoco detalla la confirmación de HPIE en sus equinos después de realizado su ejercicio.

Debido a que en nuestro estudio los equinos no sangradores no sufrieron una alteración estadísticamente significativa en su fibrinogenemia durante el ejercicio, que permaneciera más allá de una hora después de éste, se concluye que el ejercicio por sí sólo no tuvo efecto sobre el fibrinógeno. Los resultados de diferentes estudios en equinos sobre la respuesta hemostática al ejercicio y específicamente de la fibrinogenemia, se caracterizan por no llegar a un consenso. Mientras algunos estudios han observado una disminución en la fibrinogenemia posterior a un ejercicio (Piccione *et al.*, 2004b; Piccione *et al.*, 2005), otros han observado ausencia de cambios (Kociba *et al.*, 1984; Piccione *et al.*, 2004a) e incluso, aumentos en esta variable (Kociba *et al.*, 1984; Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997). En estos estudios los resultados se atribuyen a ciertos factores que se mencionan, tales como intensidad y duración del ejercicio realizado y tiempos de muestreo. Sin embargo, en estos estudios jamás se manifestó explícitamente el haber realizado algún examen que pudiera descartar la ocurrencia de un cuadro de hemorragia pulmonar durante el ejercicio en los equinos estudiados. No obstante, en el presente estudio se ha demostrado la influencia de la HPIE sobre la fibrinogenemia, lo cual podría también modificar otros parámetros hemostáticos dependientes del fibrinógeno. Basándose en estos resultados se concluye que la posible presencia de algún fenómeno de hemorragia pulmonar inadvertido, podría transformarse en un factor responsable de contradicciones entre diferentes estudios sobre la respuesta hemostática al ejercicio.

La disminución de la fibrinogenemia detectada una hora post ejercicio respecto del reposo previo ocurrida en los equinos sangradores, podría interpretarse como un signo mediante el cual se manifestó la hemorragia pulmonar. Esto podría servir de base para

investigar si la determinación de fibrinogenemia en equinos podría servir como una herramienta para diagnosticar la HPIE, ya sea de forma alternativa o complementaria con los métodos ya existentes. Para esto existen técnicas de medición de fibrinogenemia de bajo costo, rápidas y aplicables en terreno, una de la cuales describe Schalm (Jain, 1986). Futuras investigaciones deberían lograr determinar la relación entre el nivel de hemorragia ocurrido y la magnitud de la disminución de la fibrinogenemia post ejercicio. Además sería importante realizar observaciones seriadas de la fibrinogenemia post ejercicio para establecer una curva de modificación de esta variable. Todos estos casos requieren además, considerar que las variaciones del volumen plasmático y del resto de los constituyentes sanguíneos afectarían en forma relativa los valores de fibrinogenemia (Jain, 1986).

En este estudio, los valores de fibrinogenemia de ambos grupos y durante todo tiempo de muestreo se encontraron dentro de los rangos normales para su especie, lo cual apunta a que tanto caballos sangradores como no sangradores tendrían suficiente cantidad y calidad de fibrinógeno como para realizar una adecuada coagulación. Aunque en las investigaciones, tanto de Montero (Montero, 2003) como de Johnston (Johnston *et al.*, 1991), los valores de fibrinogenemia se encontraban dentro de los rangos normales para la especie, se puede observar que estos valores eran levemente superiores al valor mínimo de normalidad. Basándose en esta observación, se requerirían nuevos estudios para demostrar si, a diferencia de la presente investigación, una fibrinogenemia bajo los rangos de normalidad o muy cercanos a estos podría constituir una causa de HPIE. Un caso diferente y difícil de comparar representan los resultados de Doucet y Viel, ya que en su investigación señalan que un importante porcentaje de los equinos estudiados presentó niveles de fibrinógeno sobre el rango normal, sin haber podido determinar si paralelamente sufrieron un fenómeno inflamatorio o fibrinolítico (Doucet y Viel, 2002).

No obstante la fundamental trascendencia del fibrinógeno para la coagulación durante la hemorragia pulmonar, también es necesario considerar que un factor importante en el desarrollo de la HPIE lo constituye la hiperviscosidad sanguínea (Coyne *et al.*, 1990; Pascoe, 2000) y que el fibrinógeno es un gran responsable del aumento de esta viscosidad (Coyne *et al.*, 1990; Wood y Fedde, 1997), así como de la formación de placas ateroscleróticas que rigidizan los vasos sanguíneos (Deanglis y Retzinger, 1999). Por lo anterior, también sería posible que cuando la fibrinogenemia se encuentre francamente elevada, ésta se transforme en

un factor promotor de dicho fenómeno. Por lo tanto, llegar a utilizar el fibrinógeno plasmático como un objeto de control o predicción de la HPIE aún requiere mayores análisis.

Debido a que la manifestación de la hemorragia pulmonar mediante epistaxis es mucho menos frecuente que los casos moderados, que son detectados mediante un examen endoscópico (Pascoe *et al.*, 1981; Raphel y Soma, 1982; Pascoe, 1991; Erickson *et al.*, 2000; Rojas *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2002; Birks *et al.*, 2003; Hinchcliff *et al.*, 2005a; Hinchcliff *et al.*, 2005b), este estudio se focalizó en este último grupo de equinos sangradores. Complementariamente a estos resultados, sería interesante realizar nuevos estudios que analicen los cambios ocurridos con posterioridad al ejercicio en equinos que manifiesten la hemorragia pulmonar como epistaxis. Debido a que esta manifestación externa de la hemorragia implica un mayor volumen de sangre y un mayor daño tisular (West y Mathiew-Costello, 1994), está la probabilidad de observar en estos casos alteraciones en la concentración de proteínas plasmáticas que en este estudio no fueron estadísticamente significativas y que además, la disminución en la fibrinogenemia sea de mayor magnitud.

La disminución de la fibrinogenemia posterior al ejercicio observada en los equinos sangradores, fue determinada en este estudio durante un ejercicio de tipo entrenamiento a máxima velocidad. Sería probable que luego de una competencia real esta disminución fuese de una mayor magnitud o bien, se mantuviese por un tiempo más prolongado, considerando la mayor exposición a traumas leves que demandarían la disposición del fibrinógeno para la coagulación y donde además, el factor de la emocionalidad podría acrecentar la activación hemostática frente al ejercicio (Prisco *et al.*, 1998).

CONCLUSIONES

En equinos FSC partícipes de carreras que impliquen un esfuerzo físico de alta intensidad y con valores de proteinemia, albuminemia, globulinemia, fibrinogenemia y relación albúmina/globulina dentro de sus rangos normales, sería posible concluir:

- La proteinemia, albuminemia, globulinemia y la relación albúmina/globulinas no estarían relacionadas con las causas de la HPIE manifestada por endoscopia.
- La proteinemia, albuminemia, globulinemia y la relación albúmina/globulinas tampoco sufrirían alteraciones como consecuencia de la HPIE manifestada por endoscopia, que pudiesen detectarse una hora posterior al esfuerzo y que pudieran influir en el perfil bioquímico de rutina de equinos sangradores.
- La fibrinogenemia no estaría relacionada con las causas de la HPIE, sino que esta última sería causa de la disminución de la fibrinogenemia. Esta disminución, detectada una hora post esfuerzo respecto del reposo previo, constituyó un signo de manifestación de HPIE que podría llegar a servir como una herramienta para diagnosticar la presencia y evolución de este fenómeno.
- Debido a la influencia de la HPIE sobre la fibrinogenemia, resulta fundamental considerar la presencia de este fenómeno en el estudio de la respuesta hemostática frente al ejercicio en equinos.
- Como la hemoconcentración inducida por el ejercicio se manifiesta mediante la proteinemia e influye sobre los valores de fibrinogenemia, es útil analizar estas dos últimas variables en conjunto. En base a los valores de la proteinemia obtenidos en este estudio, una hora post ejercicio no habría habido hemoconcentración que hubiese influido sobre la fibrinogenemia observada.

BIBLIOGRAFÍA

ARAYA, O.; PALMA, P.; SALVI, M.; BUSTAMANTE, H.; VITS, L. 2005. Endoscopic determination of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Chilean Criollo horses. *Vet. J.* 169(2):311-313.

BARAKZAI, S. Z.; DIXON, P.M. 2004. Epistaxis in the horse. *Equine Vet. Educ.* 16(4):207-217.

BARAZZONI, R.; KIWANUKA, E.; ZANETTI, M.; CRISTINI, M.; VETTORE, M.; TESSARI, P. 2003. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with Type 2 Diabetes but not in individuals without Diabetes. *Diabetes* 52:1851-1856.

BAYLY, W.M.; MEYERS, K.M.; KECK, M.T.; HUSTON, L.J.; GRANT, B.D. 1983. Exercise-induced alterations in haemostasis in Thoroughbred horses. **In:** Snow D.H.; Persson S.G.B.; Rose R.J. (Eds). *Equine Exercise Physiology*. Granta Editions. Cambridge, UK. pp. 336-343.

BIRKS, E.K.; DURANDO, M.M.; McBRIDE, S. 2003. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Vet. Clin. Equine.* 19(1):87-100.

BOUREY, R.E.; SANTORO, S.A. 1998. Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis--a brief review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 20(5):439-46.

BUDZYNSKI, A.Z. 1986. Fibrinogen and fibrin: biochemistry and pathophysiology. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 6(2):97-146.

BURELL, M.H. 1985. Endoscopic and virological observations on respiratory disease in a group of young Thoroughbred horses in training. *Equine Vet. J.* 17:99-103.

CAILLAUD, C.; CONNES, P.; BOUIX, P.; MERCIER, J. 2002. Does haemorrhology the paradox of hypoxemia during exercise in elite athletes or thoroughbred horses. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 26:175-181.

CLARKE, A.F. 1985. Review of exercise induced pulmonary haemorrhage and its possible relationships with mechanical stress. *Equine Vet. J.* 17(3):166-172.

COLLEN, D.; SEMERARO, N.; TRICOT, J.P.; VERMYLEN, J. 1977. Turnover of fibrinogen, plasminogen, and prothrombin during exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 42(6):865-73.

COYNE, C.P.; CARLSON, G.P.; SPENSLEY, M.S.; SMITH, J. 1990. Preliminary investigation of alterations in blood viscosity, cellular composition, and electrophoresis plasma protein fraction profile after competitive racing activity in Thoroughbred horses. *Am. J. Vet. Res.* 51(12):1956-63.

DE MAAT, M.P.M. 2001. Effects of diet, drugs, and genes on plasma fibrinogen levels. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 936:509-21.

DEANGLIS, A.P.; RETZINGER, G.S. 1999. Fibrin(ogen) and inflammation: current understanding and new perspectives. *Clin. Immun. News* 19(8):111-118.

DERKSEN, F.J.; SLOCOMBE, R.F.; GRAY, P.R.; ROBINSON, N.E. 1992. Exercise induced pulmonary haemorrhage in horses with experimentally induced allergic lung disease. *Am. J. Vet. Res.* 53(1):15 – 21.

DERKSEN, F. 2001. EIPH. Resumen 5ª Jornadas de Veterinarias en Medicina Equina. Buenos Aires, República Argentina.

DONALDSON, L.L. 1991. A review of the pathophysiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage in the equine athlete. *Vet. Res. Commun.* 15(3):211-26.

DOUCET, M. Y. ; VIEL, L. 2002. Clinical, radiographic, endoscopic, bronchoalveolar lavage and lung biopsy findings in horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Can. Vet. J.* 43(3):195-202.

EL-SAYED, M. S.; JONES, P. G. W.; SALE, C. 1999. Exercise induces a change in plasma fibrinogen concentration: fact or fiction?. *Thromb. Res.* 96: 467-472.

ERICKSON, H.H.; KINDIG, C.A.; POOLE, D.C. 2000. A review of exercise-induced pulmonary hemorrhage and new concepts for prevention. *J. Equine. Vet. Sci.* 20:164–167.

ERICKSON, H.; POOLE, D. 2002. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.

FERGUSON, E.W.; BERNIER, L.L.; SHAUGHNESS, G.P.; BOUCHER, J.H. 1981. Fibrinolytic activity without fibrinogenolysis during long-distance racing in horses. *J. Appl. Physiol.* 50(2):245-249.

GAUDARD, A.; VARLET-MARIE, E.; BRESSOLLE, F.; MERCIER, J.; BRUN, J. F. 2004. Nutrition as a determinant of blood rheology and fibrinogen in athletes. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 30:1–8.

HILBERG, T.; PRASA, D.; STURZEBECHER, J.; GLASER, D.; SCHNEIDER, K.; GABRIEL, H.H. 2003. Blood coagulation and fibrinolysis after extreme short-term exercise. *Thromb. Res.* 109(5-6):271-7.

HILLIDGE, C.J.; WHITLOCK, T.W. 1986. Sex variation in the prevalence of exercise-induced pulmonary haemorrhage in racing quarter horses. *Res. Vet.* 40: 406-407.

HINCHCLIFF KW. 2000. Counting red cells--is it an answer to EIPH ?. *Equine Vet. J.* 32(5):362-3.

HINCHCLIFF, K.W.; JACKSON, M.A.; BROWN, J.A.; DREDGE, A.F.; O'CALLAGHAN, P.A.; MCCAFFREY, J.P.; MORLEY, P.S.; SLOCOMBE, R.E.; CLARKE, A.F. 2005a. Tracheobronchoscopic assessment of exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66(4):596-8.

HINCHCLIFF, K.W.; JACKSON, M.A.; MORLEY, P.S.; BROWN, J.A.; DREDGE, A.E.; O'CALLAGHAN, P.A.; MCCAFFREY, J.P.; SLOCOMBE, R.E.; CLARKE, A.E. 2005b. Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 227(5):768-74.

HUMPHRIES, S.E.; THOMAS, A.; MONTGOMERY, H.E.; GREEN, F.R.; WINDER, A.; MILLER, G. 1997. Gene-environment interaction in the determination of plasma levels of fibrinogen. *Fibrin. & Prot.* 11(1):3-7.

JAIN, N.C. 1986. The plasma proteins, dysproteinemias, and immune deficiency disorders. **In:** Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Lea and Febiger. Philadelphia, U.S.A. pp. 940-989.

JOHNSTON, I.B.; VIEL, L.; CRANE, S.; WHITING, T. 1991. Hemostatic studies in racing standardbred horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. Hemostatic parameters at rest and after moderate exercise. *Can. J. Vet. Res.* 55(2):101-106.

JONES, W.E. 2003. What do we know today about EIPH?. *J. Equine Vet. Sci.* 23(6):283-284.

KOCIBA, G.J.; BAYLY, W.M.; MILNE, D.W.; WIGTON, D.H.; GABEL, A.A.; MUIR, W.W. 1984. Furosemide: effects on the hemostatic mechanism of resting and exercised standardbred horses. *Am. J. Vet. Res.* 45(12):2603-6.

LANGSETMO, I.; FEDDE, M.R.; MEYER, T.S.; ERICKSON, H.H. 2000. Relationships of pulmonary arterial pressure to pulmonary haemorrhage in exercising horses. *Equine Vet. J.* 32(5):379-384.

LAPOINTE, J.M.; VRINS, A.; McCARVULL, E. 1994. A survey of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Quebec Standardbreds racehorses. *Equine Vet. J.* 6: 482-485.

LIN, X.; EL-SAYED, M.S.; WATERHOUSE, J.; REILLY, T. 1999. Activation and disturbance of blood haemostasis following strenuous physical exercise. *Int. J. Sports.Med.* 20(3):149-53.

MANOHAR, M; HUTCHENS, E.; CONEY, E. 1993. Pulmonary haemodynamics in the exercising horse and their relationship to Exercise-induced Pulmonary Haemorrhage. *Br. Vet. J.* 149(5): 419-28.

MCKANE, S.; SLOCOMBE, R. 2002. Alveolar fibrosis and changes in equine lung morphometry in response to intrapulmonary blood. *Equine Vet. J.* 34: 451-458.

MCKEEVER, K.H.; HINCHCLIFF, K.W.; KOCIBA, G.J.; REED, S.M.; MUIR, W.W. 1990. Changes in coagulation and fibrinolysis in horses during exercise. *Am. J. Vet. Res.* 51(9):1335-9.

MONTERO, C. 2003. Estudio de la función plaquetaria y otros parámetros de la hemostasia en equinos FSC entrenados, que experimentan Hemorragia Pulmonar Inducida por Ejercicio (HPIE). Memoria de título de Médico Veterinario. Santiago, Chile, U. Chile, Fac. Cs. Vet. y Pec. 41p.

MONTGOMERY, H.E.; CLARKSON, P.; NWOSE, O.M.; MIKAILIDIS, D.P.; JAGROOP, I.A.; DOLLERY, C.; MOULT, J.; BENHIZIA, F.; DEANFIELD, J.; JUBB, M.; WORLD, M.; MCEWAN, J.R.; WINDER, A.; HUMPHRIES, S. 1996. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the G⁻⁴⁵³-A polymorphism of the β -fibrinogen gene. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16: 386 - 391.

MORAN, G.; CARRILLO, R.; CAMPOS, B.; GARCIA, C. 2003. Evaluación endoscópica de Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio en equinos de polo. *Arch. Med. Vet.* 35:109-113.

PALMA, P.; ARAYA, O.; SALVI, M.; BUSTAMANTE, H. 2002. Determinación endoscópica de Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio (HPIE) en caballos criollos. Resumen XII Congreso Chileno de Medicina Veterinaria, Chillán, Chile.

PASCOE, J.R.; PERRARO, G.L.; CANNON, J.H.; ARTHUR, R.M.; WHEAT, J.D. 1981. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing Thoroughbreds: a preliminary study. *Am. J. Vet. Res.* 42:703-707.

PASCOE, J.R. 1991. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage. In: COLAHAN, P.T. 1991. *Equine Medicine and Surgery*. California, USA ed. American Veterinary Publications, Inc. P: 451-4.

PASCOE, J.R.; JONES, J.H. 1994. EIPH: the case for capillary stress failure. *Equine Vet. J.* 26(6):429-31.

PASCOE, J.R. 2000. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage: A unifying concept. [en línea] Conferencias Equinos. In: XI Congreso Nacional de Medicina Veterinaria. Santiago, Chile. 25-27 de Octubre 2000. Universidad de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.

<<http://www.veterinaria.uchile.cl/publicacion/congresoxi/index.htm>>[consulta:02-03-2007].

PETERSEN, H.H.; NIELSEN, J.P.; HEEGAARD, P.M. 2004. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35(2):163-87.

PICCIONE, G.; FAZIO, F.; GIUDICE, E.; GRASSO, F.; CAOLA, G. 2004a. Changes in hematological parameters and clotting times during a long distance running in the horse. *Medycyna Wet.* 60(6):587-590.

PICCIONE, G., ARCIGLI, A., COSTA, A., FAZIO, F., CAOLA, G. 2004b. Changes in the clotting times and fibrinogen concentrations in horses during a showjump. *Slov. Vet. Res.* 41(1):41-5.

PICCIONE, G.; FAZIO, F.; GIUDICE, E.; GRASSO, F.; CAOLA, G. 2005. Exercise-induced changes in the clotting times and fibrinolytic activity during official 1 600 and 2 000 meters trot races in Standardbred horses. *Acta Vet. Brno.* 74:509 –514.

PRISCO, D.; FRANCALANCI, I.; FILIPPINI, M.; HAGI, M.I. 1994. Physical exercise and hemostasis. *Int. J. Clin. Lab. Res.* 24(3):125-31.

PRISCO, D.; PANICCIA, R.; BANDINELLI, B.; FEDI, S.; CELLAI, A.P.; LIOTTA, A.A.; GATTESCHI, L.; GIUSTI, B.; COLELLA, A.; ABBATE, R.; GENSINI, G.F.; 1998. Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb. Res.* 89(2):73-8.

PRZYBYŁOWSKI, J.; HAJDUK, A.; SŁOMBA, M.; OBODYNSKI, K. 1998. The effect of progressive incremental exercise on some parameters of hemostasis. (Abstract). *Wiad. Lek.* 51(5-6):260-264.

RAPHEL, C.F.; SOMA, L.R. 1982. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbreds after racing and breezing. *Am. J. Vet. Res.* 43:1123–1127.

ROBERTS, L.S. 1992. A physiologic concept of exercise-induced pulmonary hemorrhage in horse. *JAVMA* 201(5): 666-7.

ROJAS, C.; RODRIGUEZ, C.; GOIC, M.; MULICA, R. 2000. Prevalencia de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio post carrera en equinos Fina Sangre de Carrera del Club Hípico de Santiago, mediante diagnóstico endoscópico y su relación con distintas variables. Resumen XI Congreso Nacional de Medicina Veterinaria. Santiago. Chile.

SALAZAR, L.; JIMENEZ, R.; HOLST, I.; MADRIGAL, F.; FONSECAZ, J. 1997. Determinación del dímero D en pacientes con anticoagulante lúpico. *Rev. Costarric. Cienc. Méd.* 18(3)17-23.

SCHROTER, R.C; MARLIN, D.J.; DENNY, E. 1998. Exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH) in horses results from locomotory impact induced trauma - a novel, unifying concept. *Equine Vet. J.* 30:186-192.

SCHULTZ, D.R.; ARNOLD, P.I. 1990. Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin. Arthritis Rheum.* 20(3):129-47.

SIEGEL, A.J.; STEC, J.J.; LIPINSKA, I. 2001. Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am. J. Cardiol.* 88:918-20.

SMITH, J.E. 2003. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *Br. J. Sports. Med.* 37:433-435.

SMITH, J.E.; GARBUTT, G.; LOPES, P.; PEDOE, D.T. 2004. Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *Br. J. Sports Med.* 38(3):292-4.

SWEENEY, C. 1991. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. *Vet. Clin. Nth. Am. Equine Pract.* 7:93-104.

SZYMANSKI, L.M.; PATE, R.R.; DURSTINE, J.L. 1994. Effects of maximal exercise and venous occlusion on fibrinolytic activity in physically active and inactive men. *J. Appl. Physiol.* 77: 2305-2310.

TAKAHASHI, T.; HIRAGA, A.; OHMURA, H.; KAI, M.; JONES, J. 2001. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise induced pulmonary hemorrhage in horse. *J. Am. Vet. Assoc.* 218: 1462-1464.

TAMZALI, Y.; GUELFY, J.F.; BRAUN J.P. 2001. Plasma fibrinogen measurement in the horse: comparison of Millar's technique with a chronometric technique and the QBC-Vet. Autoreader. *Res. Vet. Sci.* 71(3):213-217.

TAN, V.; DOYLE, C.J.; BUDZYNSKI, A.Z. 1995. Comparison of the kinetic fibrinogen assay with the von Clauss method and the clot recovery method in plasma of patients with conditions affecting fibrinogen coagulability. *Am. J. Clin. Pathol.* 104(4): 455-62.

THOMAZINI-SANTOS, I. A.; GIANNINI, M. J. S. M.; TOSCANO, E.; MACHADO, P.E.A.; LIMA, C.R.G.; BARRAVIERA, B. 1998. The evaluation of clotting time in bovine thrombin, reptilase ®, and thrombin-like fraction of *Crotalus durissus terrificus* venom using bovine, equine, ovine, bubaline and human cryoprecipitates. *J. Venom. Anim. Toxins.* 4(2):120-136.

TYLER, W. 1986. Histologic features of lungs from thoroughbred horses with a history of exercise induced pulmonary hemorrhage. (citado por Moran, G. y Araya, O. 2003. Hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio en el caballo: una revisión. *Arch. Med. Vet.* 35(2):127-138).

WEIDEMAN, H.; SCHOEMAN, S.J.; JORDAAN, G.F.; KIDD, M. 2003. Epistaxis related to exercise-induced pulmonary haemorrhage in South African Thoroughbreds. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 74(4):127-31.

WEIDEMAN, H.; SCHOEMAN, S.J.; JORDAAN, G.F. 2004. A genetic analysis of epistaxis as associated with EIPH in the Southern African Thoroughbred. *S. Afr. J. Anim. Sci.* 34 (4): 265-273.

WEISS, C.; SEITEL, G.; BARTSCH, P. 1998. Coagulation and fibrinolysis after moderate and very heavy exercise in healthy male subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 30(2):246-251.

WEST, J.; MATHIEW-COSTELLO, O. 1994. Stress failure of pulmonary capillaries as a mechanism for exercise induced pulmonary haemorrhage in the horse. *Equine Vet.* 26: 441-447.

WEST, J.B.; MATHIEW-COSTELLO, O. 1995. Stress failure of pulmonary capillaries as limiting factor for maximal exercise. *European J. App. Physiol.* 70:99-108.

WILMORE, J.H.; COSTILL, D.L. 2000. *Fisiología del esfuerzo y del deporte.* 3ª ed. Paidotribo. Barcelona, España. pp. 77-81.

WOMACK, C. J.; RASMUSSEN, J. M.; VICKERS, D. G.; PATON, C. M.; OSMOND, P. J.; DAVIS, G. L. 2006. Changes in fibrinolysis following exercise above and below lactate threshold. *Thromb. Res.* 118(2):263-8.

WOOD, S.C.; FEDDE, M.R. 1997. Effects of racing and gender on viscoelastic properties of horse blood. *Respir. Physiol.* 107(2):165-72.