



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

PREVALENCIA DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA
POR EL EJERCICIO EN EQUINOS FINA SANGRE DE
CARRERA POST ENTRENAMIENTO.

FELIPE ALEJANDRO SOTO QUIJADA

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

PROFESOR GUÍA: DR. ENRIQUE PINTO PEÑA

SANTIAGO, CHILE
2013



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

PREVALENCIA DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA
POR EL EJERCICIO EN EQUINOS FINA SANGRE DE
CARRERA POST ENTRENAMIENTO.

FELIPE ALEJANDRO SOTO QUIJADA

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

NOTA FINAL:

		NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA	: DR. ENRIQUE PINTO PEÑA
PROFESOR CONSEJERO:	DR. MARIO ACUÑA BRAVO
PROFESOR CONSEJERO:	DR. VICTOR PARRAGUEZ GAMBOA

SANTIAGO, CHILE
2013

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
Antecedentes.....	5
Diagnóstico.....	6
Antecedentes Epidemiológicos.....	7
Etiopatogenia.....	8
Efecto traumático asociado a la respiración y a la locomoción.....	12
Tratamiento.....	12
OBJETIVOS.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
Tamaño muestral.....	19
Análisis estadístico.....	20
RESULTADOS.....	22
Prevalencia.....	22
Prevalencia según edad.....	23
Prevalencia según sexo.....	23
Prevalencia según uso de furosemida.....	24
Regresión Logística.....	24
DISCUSIÓN.....	27

CONCLUSIONES.....	33
COMENTARIOS FINALES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

RESUMEN

La Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio (HPIE) es una patología frecuente en los equinos Fina Sangre de Carrera (FSC), causando intolerancia al ejercicio, pérdida de rendimiento deportivo y acortamiento de la vida deportiva, provocando pérdidas económicas. De su etiopatogenia, si bien no ha sido aclarada completamente, se conoce que ocurre cuando la presión sobre la barrera hemato-gaseosa sobrepasa los 75 a 100 mm Hg, producto del ejercicio supramaximal, realizándose su diagnóstico usualmente a través de endoscopia respiratoria después del ejercicio. Su tratamiento más común es la premedicación con furosemida antes del ejercicio, medida que no logra reducir completamente el sangramiento. En Chile, estudios previos indican que más del 60% de los ejemplares es positivo a HPIE después de una carrera. En el presente estudio se encontró una prevalencia del 18,6% de HPIE después del entrenamiento, proporción importante considerando que este es un ejercicio submaximal; sumado a lo anterior, se halló que la edad se encuentra positivamente relacionada con esta patología. Respecto de la profilaxis, se observó que el uso de furosemida representa un factor protector frente a la HPIE bajo condiciones de entrenamiento, el que podría verse mermado con la edad. En cuanto al sexo, las hembras mostraron una prevalencia y un riesgo de presentación mayor que en los machos. Son necesarios estudios que consideren el lavado bronquio-alveolar como método diagnóstico y que caractericen fisiológicamente el entrenamiento de los FSC en relación a las variables involucradas en la etiopatogenia de la HPIE, así como aquellos que permitan establecer la existencia relaciones entre la edad y el uso de furosemida.

SUMMARY

Exercise induced pulmonary hemorrhage (EIPH) is a common condition in Thoroughbred Racehorses, which causes exercise intolerance, loss of sports performance, sport life shortening and economic losses. About pathogenesis, although has not been fully elucidated, EIPH it is known to occur when the pressure on the blood-gas barrier overrides 75 to 100 mm Hg, as a consequence of supramaximal exercise, and its diagnosis is usually through respiratory endoscopy. The most common treatment is furosemide premedication before exercise, which is able to reduce bleeding but not abolish it completely. In Chile, previous studies indicate that over 60% of the specimens are positive for EIPH after a race. In this study was found 18.6% prevalence of EIPH after training, an important proportion considering this is a submaximal exercise. Associated with the above, it was found that age is positively related with this condition. It was observed that the use of furosemide represents a protective factor against EIPH under training conditions, which could be diminished along aging. Regarding gender, females showed a higher prevalence and risk of presentation than males. Studies considering broquio-alveolar lavage in diagnosis and physiologically characterize the Thoroughbred training are needed, regarding the variables involved in the pathogenesis of EIPH, and those that establish the existence of relationships between age and furosemide.

INTRODUCCIÓN

La Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio (HPIE) es uno de los problemas más comúnmente estudiados en el ámbito de los equinos de deporte. La ocurrencia de epistaxis o sangramiento nasal post ejercicio fue descrito por primera vez en 1688 (Morán y Araya, 2003). A pesar de ello, los mecanismos que producen este fenómeno aún no están completamente claros, por lo que se han desarrollado varias hipótesis respecto de la etiopatogenia de esta enfermedad. Tal es el caso de Robertson, quien en 1833 explicó la epistaxis en caballos de carrera como “una condición de hiperemia de los capilares pulmonares, a veces con extravasación de sangre desde ellos hacia los sacos aéreos y el tejido conectivo” (Pascoe, 1996). Sin embargo, el origen del sangramiento no siempre ha sido ubicado en el tejido pulmonar. En 1913, otros autores explicaron la epistaxis como sangramientos de origen nasal y faríngeo, en los que de forma frecuente parte de la sangre alcanza los pulmones al ser forzada por el aire inspirado hacia la glotis (Pascoe, 1996). Hace aproximadamente 15 años se demostró, a través de microscopía electrónica, la ruptura de los capilares pulmonares asociada al ejercicio, la que además ocurre a presiones intravasculares muy altas, superiores a las de otras especies de mamíferos (Pascoe, 1996; Birks *et al.*, 1997). A pesar de esto, los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad no están del todo claros, por lo que, aún existiendo medidas terapéuticas efectivas, no hay un tratamiento definitivo para la HPIE. La alternativa más comúnmente usada es la administración de furosemida previo al ejercicio, que ha logrado reducir la severidad de la hemorragia y la presión sobre el epitelio alveolar que la produce (Manohar *et al.*, 1997; Magid *et al.*, 1998).

La forma más común de diagnóstico de este fenómeno es mediante endoscopía respiratoria, dado que, entre el 95% y 99% de los ejemplares que sufren de HPIE, no presentan epistaxis. Estos últimos corresponden a los llamados “sangradores ocultos”, en ellos solamente se evidencia el sangramiento a través de la presencia de sangre en las vías respiratorias (Birks *et al.*, 1997; Morán y Araya, 2003).

Una de las consecuencias más importantes de la HPIE es el daño progresivo que ésta genera en el parénquima pulmonar, lo que predispone a su vez, a nuevos episodios de hemorragia, reduciendo la capacidad y vida deportiva de los caballos. Aun cuando las

consecuencias de esta patología en la hípica son considerables, el impacto del entrenamiento en el desarrollo de esta enfermedad no ha sido abordado en profundidad.

El propósito de este estudio es recopilar información referente al comportamiento de esta enfermedad bajo condiciones de entrenamiento, aportando así elementos que en un futuro permitan reducir sus consecuencias negativas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Antecedentes

La Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio (HPIE) o “caballo sangrador” es una patología frecuente, capaz de comprometer considerablemente el rendimiento deportivo del equino (Birks *et al.*, 2003). Ésta consiste en períodos de hemoptisis o sangramiento pulmonar, estrictamente asociados al ejercicio, desde los capilares alveolares, donde puede o no presentarse sangramiento de los ollares o epistaxis (Morán y Araya, 2003). Según algunos estudios, sólo entre un 1% y un 5% de los ejemplares presenta epistaxis, mientras que la proporción restante sólo es detectable mediante la observación de sangre en las vías aéreas a través de endoscopia (Birks *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2003); mientras, para otros autores, el porcentaje de ejemplares que presenta epistaxis varía entre un 0,25% y un 13% (Erickson y Poole, 2007).

La importancia de este fenómeno radica en su alta prevalencia y al impacto económico que genera sobre la actividad ecuestre. En Estados Unidos se ha estimado que sólo en lo relativo a la administración de furosemida el costo puede variar entre 20 a 30 USD por dosis, lo que no incluye los costos indirectos de su uso. El costo total del uso de furosemida puede llegar a 65 USD por dosis. Para países con grandes industrias hípicas como Estados Unidos, el costo de la HPIE se estima cercano a los 100 millones de dólares anuales. Esto no considera el costo de oportunidad por días de carrera perdidos debido a reposo, el efecto negativo sobre el rendimiento y el acortamiento de la vida deportiva de los ejemplares (Hinchcliff, 2005). En nuestro país, el costo de la HPIE no se ha determinado.

En publicaciones científicas internacionales se describe que la prevalencia de HPIE en equinos de carrera varía entre un 44% y un 75% (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2007), la que incluso puede alcanzar un 100% según el tipo de examen que se realice (Birks *et al.*, 2003). A nivel nacional, se han reportado prevalencias de un 63% en equinos Fina Sangre de Carreras (FSC) (Rojas *et al.*, 2000), un 60,8% en Pura Sangre Chileno (Araya *et al.*, 2005) y un 46% en equinos de polo (Morán *et al.*, 2003). Cabe destacar que todos estos estudios se refieren a la prevalencia de HPIE posterior a ejercicios competitivos. En equinos FSC en entrenamiento en Chile, sólo se encuentra el estudio de Horgous (2005), el

que señala un 1,96% de prevalencia. Sin embargo, este estudio se realizó en criaderos y no centros hípicos, por lo que sus resultados no son homologables a estos últimos, debido a las diferencias ambientales, de edad de la población y de intensidad de ejercicio que existen entre ambos tipos de establecimientos.

Diagnóstico

El diagnóstico de HPIE se realiza mediante la visualización de sangre en las vías aéreas a través de endoscopia posterior al ejercicio, aunque la no visualización de ella inmediatamente finalizado el mismo no descarta la ocurrencia de episodios de este tipo, por lo tanto, se recomienda que el examen se realice entre 30 y 120 minutos post ejercicio. Se han propuesto sistemas de graduación del nivel de hemorragia a partir del lugar donde se observa la sangre y su cantidad, siendo el siguiente uno de los más utilizados (Morán y Araya, 2003):

- Grado 0: No se observa sangre.
- Grado 1: Presencia de sangre en la carina traqueal.
- Grado 2: Presencia de sangre en la carina traqueal y tráquea.
- Grado 3: Presencia de sangre en la carina, tráquea y laringe.
- Grado 4: Presencia de sangre en la carina, tráquea, laringe y ollares (Morán y Araya, 2003).

La segunda alternativa diagnóstica de HPIE es el lavado bronquio-alveolar, que pesquisa la presencia de hemosiderófagos y eritrocitos en el lavado, la que tiene capacidad de detectar a un 100% de los ejemplares enfermos. A través de esta técnica se ha intentado cuantificar la severidad del cuadro, según la cantidad de eritrocitos presentes en la muestra. Sin embargo, hay discrepancia respecto de si la gran variabilidad individual de los conteos permite utilizar esta técnica como cuantificador de severidad (Birks *et al.*, 2003). Se ha descrito que posterior al ejercicio los conteos de eritrocitos podrían permanecer altos en el lavado bronquio-alveolar hasta por una semana, además de que estos podrían incrementarse a causa del procedimiento mismo de lavado y recolección de muestras. Por esta razón se ha

propuesto una definición alternativa de diagnóstico de HPIE bajo esta técnica, la que consiste en que si se encuentra un porcentaje superior a un cincuenta por ciento de hemosiderófagos en el lavado bronquio-alveolar, el ejemplar puede ser dado como positivo. Sin embargo, aún no se ha logrado establecer un método estándar, clínico o de laboratorio, que permita una cuantificación adecuada de la severidad de la HPIE (Richard *et al.*, 2009), además de ser necesario evaluar esta técnica bajo condiciones reales de competición (Birks *et al.*, 2003).

Aspectos Epidemiológicos

Si bien se presenta en prácticamente todas las razas, parece ser que, tanto la raza como el tipo de deporte que realiza, hacen que el equino FSC presente esta enfermedad mucho más frecuentemente. Incluso, a través de la pesquisa de hemosiderófagos en lavado bronquioalveolar (BAL, por su sigla en inglés), se ha dicho que cerca del 100% de los ejemplares FSC presenta evidencia de sangramiento pulmonar bajo ejercicio intenso (Erickson *et al.*, 2000; Erickson y Poole, 2007). A raíz de esto, la HPIE es considerada por algunos una consecuencia fisiológica de la actividad deportiva, planteando que el equino habría evolucionado para correr distancias cortas y a velocidades submáximas (Pascoe, 1996).

Se ha mostrado una relación positiva entre la edad y la prevalencia de HPIE, es decir, ejemplares de mayor edad son más susceptibles a presentar episodios de hemorragia (Birks *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2003; Morán *et al.*, 2003; Rojas *et al.*, 2000). Asimismo, se ha determinado que el período crítico para la presentación de nuevos casos hemorragia pulmonar se sitúa entre los tres y cuatro años. Esto se debería a que, episodios repetidos de hemorragia generan procesos inflamatorios y de neovascularización en el parénquima pulmonar, debilitando los capilares pulmonares de forma progresiva y predisponiendo a nuevos episodios. Debe sumarse a lo anterior, el desarrollo de enfermedades de las vías aéreas inferiores, que también generan procesos inflamatorios con el mismo resultado (Birks *et al.*, 2003; Morán *et al.*, 2003; Rojas *et al.*, 2000).

Respecto del sexo, se cree que existe mayor predisposición a presentar HPIE en hembras (Birks *et al.*, 2003; Erickson y Poole, 2007), la que se relacionaría con su menor nivel de

testosterona y, consecuentemente, con una menor capacidad eritropoyética y de síntesis de hemoglobina (Morán y Araya, 2003; Morán *et al.*, 2003), predisponiéndolas a hipoxia y menor disponibilidad de oxígeno, (Godoy, 2008) con el subsecuente aumento del esfuerzo inspiratorio y presión negativa intrapleurales. Respecto de los estrógenos, se conoce su efecto vasodilatador, reductor de la resistencia vascular y de aumento del flujo sanguíneo de los tejidos, efectos mediados por *up-regulation* de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂), y *down-regulation* de moléculas vasoconstrictoras como la endotelina-1 (ET-1) y angiotensina-II (AngII) (Smiley y Khalil, 2009). Como consecuencia de lo anterior, las hembras tendrían una mayor predisposición a presentar HPIE, puesto que tal efecto vasodilatador aumenta el flujo sanguíneo local en los pulmones, a lo que se debe sumar el que, durante el ejercicio, existe una redistribución preferencial de sangre hacia la porción dorso caudal pulmonar, donde se presenta la mayor cantidad de lesiones consistentes con HPIE y donde primero se produce la ruptura de vasos (Roberts, 1992). Así, a la mayor cantidad de sangre se podría sumar al efecto traumático que tiene la escápula sobre el pulmón durante el galope. Cabe destacar, sin embargo, que la relación entre el sexo de los ejemplares y la ocurrencia de HPIE no ha podido ser demostrada de forma concluyente (Birks *et al.*, 2003; Morán *et al.*, 2003).

Etiopatogenia

La HPIE sigue siendo un fenómeno del cual no se conocen del todo los mecanismos involucrados en su presentación. Por lo mismo, se ha formulado una serie de hipótesis que intentan explicarla, aun cuando la mayoría de los investigadores señalan que la HPIE sería una patología en la que se combinan diversos factores (Birks *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2003; Erickson *et al.*, 2000).

El principal factor desencadenante de la HPIE es el esfuerzo físico, principalmente ejercicios de alta intensidad. Específicamente, aquellos ejercicios que generen una frecuencia cardíaca superior a 240 latidos/minuto, o en los que superen velocidades de entre 14 y 17 metros/segundo (Birks *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2003; Pascoe, 1996), o donde se recorran distancias superiores a 800 metros, pueden desencadenar el cuadro (Morán y Araya, 2003). Sin embargo, también se ha reportado la ocurrencia de HPIE durante ejercicio submáximo. Existe evidencia, a través de BAL, que en ejercicio a 5

metros/segundo, con una inclinación del 10%, sí se gatilla la ruptura alveolar, debido al gran esfuerzo ventilatorio, más que a raíz del incremento en la presión vascular (Epp *et al.*, 2006). Así, ejercicios de menor intensidad, como el entrenamiento, pueden inducir hemorragia y daño del parénquima pulmonar, lo que puede tener consecuencias negativas sobre el rendimiento deportivo futuro de los caballos.

La evidencia, a través de la recuperación de microesferas inyectadas en la circulación pulmonar y bronquial, además de microscopía electrónica de la ruptura, indica que la fuente primaria de hemorragia es la circulación pulmonar, mientras que se sabe que la circulación bronquial es una fuente secundaria (Erickson y Poole, 2007). La circulación pulmonar, encargada del intercambio gaseoso, involucra volúmenes altos de sangre a baja presión, mientras que la circulación pulmonar de función nutricia y reparativa del tejido pulmonar, comprende volúmenes pequeños -menos del 2% del gasto cardiaco- a alta presión (Pascoe, 1996). Por lo mismo, es probable que los capilares pulmonares estén menos preparados para resistir la alta presión a la que son sometidos a partir del ejercicio. Además, se cree que estos vasos podrían debilitarse debido a procesos inflamatorios del parénquima pulmonar, secundarios a episodios anteriores de hemorragia u otras enfermedades pulmonares (Morán y Araya, 2003; Pascoe, 1996) Incluso ya se ha comprobado que la presencia de sangre en el tejido pulmonar provoca una respuesta inflamatoria leve pero muy prolongada (Walker *et al.*, 2006). De esta manera, tales procesos inducen neovascularización, la que genera vasos más débiles y propensos a romperse ante alzas de presión (Morán y Araya, 2003; Pascoe, 1996). De esta forma, la ocurrencia de hemorragia predispone a nuevos episodios de la misma, pudiendo reducir de forma permanente, la habilidad deportiva de los caballos.

También se ha descrito que la circulación venosa pulmonar puede tener algún rol en la etiopatogenia de la HPIE. En estudios postmortem de ejemplares con HPIE severa se han hallado indicios de remodelación veno-oclusiva en ramas pequeñas de las venas intrapulmonares, los que incluyen remodelación en la pared venosa, la que se localiza junto a acúmulos de hemosiderina, además de angiogénesis en la circulación bronquial y fibrosis alveolar intersticial. Este fenómeno se produce al someter a estos vasos a altas presiones, tan altas como 80 mm Hg, aun durante períodos cortos, las que se alcanzan frecuentemente

durante el entrenamiento y la competición. De esta manera, la circulación venosa pulmonar, además de la arterial, se vería dañada a partir de la HPIE, lo que también generaría menor resistencia al alza de presión originada por el ejercicio y predisposición a nuevos episodios hemorrágicos (Derksen *et al.*, 2009).

Durante ejercicios de alta intensidad, el equino incrementa de forma considerable su frecuencia cardíaca y el volumen minuto. Esto se traduce en un elevado gasto cardíaco, que se manifiesta en altas presiones circulatorias, cercanas a 70 mm Hg en el atrio izquierdo y 120 mmHg en la arteria pulmonar. En el tejido pulmonar, esto se ve reflejado en un importante incremento de la presión en la circulación pulmonar y bronquial durante la sístole ventricular (Birks *et al.*, 1997). A esto se suma la gran presión negativa intrapleur, originada a partir del enorme esfuerzo inspiratorio en que incurre el equino durante este tipo de ejercicios (Birks *et al.*, 1997; Birks *et al.*, 2003; Epp *et al.*, 2006). Tal combinación de presiones se traduce en una muy alta presión transmural sobre la barrera hemato-gaseosa de los alveolos pulmonares, la que al superar los 75-100 mmHg induce la hemorragia mediante la separación del endotelio vascular, con la consiguiente extravasación de sangre hacia el espacio alveolar. La ruptura de los capilares alveolares es un fenómeno transitorio, dado que al producirse la extravasación de sangre hacia el espacio alveolar, la presión transmural se libera y la barrera hemato-gaseosa vuelve rápidamente a su forma normal (Birks *et al.*, 1997).

Se ha descrito que existe una asociación positiva entre la presencia de HPIE y el tamaño del ventrículo derecho, es decir, los equinos que presentan esta condición de forma clínica poseerían un ventrículo derecho de mayor tamaño. Esto sucedería porque los equinos, a diferencia de otros mamíferos, poseen la capacidad de generar gasto cardíaco cuando la frecuencia cardíaca supera los 250 latidos por minuto a ejercicio máximo, con los consiguientes incrementos en la presión vascular pulmonar y atrial izquierda. Lo anterior crea una serie de condiciones de carga y estrés hacia el ventrículo derecho, cámara que está idealmente adaptada para descargar grandes volúmenes de sangre hacia la circulación pulmonar de normalmente baja presión. Dado que la dilatación atrial es una respuesta a incrementos de volumen más que de presión, se ha sugerido que los factores que determinan la presencia de HPIE en los caballos podrían, de forma directa o indirecta,

afectar la remodelación ventricular derecha. De esta manera, el corazón de los caballos que sufren de HPIE estarían sujetos a cargas de alto volumen más que alta presión, lo que apoya, de forma indirecta, la idea de que el aumento de la presión pulmonar que origina el ejercicio están más influenciadas por el gasto cardíaco más que por la resistencia vascular (Young *et al.*, 2006)

Por otra parte, según Birks y su equipo de trabajo (1997), en estudios de perfusión en pulmones de equino, la mayoría de las lesiones de ruptura de la barrera sangre-gas se encuentran en la región dorsocaudal del pulmón, lo que concuerda con la patología descrita de la HPIE. Esto se podría explicar a través del mayor flujo sanguíneo que recibe esta región durante el ejercicio (Pascoe, 1996) y la menor presión alveolar transitoria o mayor tamaño alveolar en la región dorsocaudal durante el galope (Birks *et al.*, 1997).

Otra de las hipótesis que ha intentado explicar la HPIE tiene relación con la presencia de enfermedades respiratorias, tanto del segmento superior como inferior. En el primer caso, enfermedades que restrinjan el ingreso de aire, tales como neuropatía laríngea recurrente, desplazamiento dorsal del paladar blando, o la obstrucción recurrente de las vías aéreas (RAO, por su sigla en inglés), aumentan el esfuerzo respiratorio durante el ejercicio, lo que a su vez incrementa la presión negativa inspiratoria y la presión transmural (Birks *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2003). Por otra parte, también se ha propuesto que enfermedades inflamatorias del parénquima pulmonar son una posible causa de la HPIE, puesto que tal situación induciría la formación de nuevos vasos sanguíneos en los pulmones, los que son menos resistentes a las presiones inducidas por el ejercicio (Birks *et al.*, 2003). Asimismo, se sabe que repetidos episodios de hemorragia generan daño pulmonar crónico, debido a la respuesta inflamatoria que induce la presencia de sangre en el parénquima, dado que tal inflamación, en el largo plazo, reduce tanto la elasticidad de los vasos, como su resistencia a la presión, en conjunto con la neoformación de vasos menos resistentes. Nuevamente, se observa que la HPIE, es un fenómeno repetitivo que produce de forma directa una pérdida de la capacidad pulmonar y deportiva (Birks *et al.*, 2003; Derksen *et al.*, 2009; Morán y Araya, 2003; Pascoe, 1996).

Sin embargo, las hipótesis que asocian la HPIE con enfermedades del sistema respiratorio, alto y bajo, parecen estar más enmarcadas en la hipótesis de la falla capilar a raíz de la

presión transmural. Es decir, no explican a cabalidad el mecanismo primario de ruptura y más bien parecen ser elementos que contribuyen al incremento de presión transmural y a la ruptura capilar (Birks *et al.*, 2003).

Efecto traumático asociado a la respiración y a la locomoción

Otra de las hipótesis que explicaría la HPIE es el efecto traumático sobre el pulmón que tendría el movimiento de la escápula al correr, a lo que se sumaría el golpe del diafragma sobre el borde dorsocaudal del pulmón, que sería reforzado por la cincha de la montura (Morán y Araya, 2003). De esta manera, el parénquima pulmonar sería comprimido por parte del diafragma al ser éste desplazado por el contenido abdominal, lo que causaría que los alveolos dorsocaudales se expandan durante el galope y que se destruyan células de la barrera hemato-gaseosa (Morán y Araya, 2003). A todo lo anterior, se sumaría el hecho que, durante el contacto de los miembros anteriores con el suelo, se transferiría el impacto hacia la caja torácica a través de la escápula. Tales fuerzas se reflejarían y focalizarían en la región dorsocaudal, produciendo hemorragia y edema (Morán y Araya, 2003).

Según Pascoe (1996), lo descrito anteriormente causaría cambios transitorios en la presión intrapleurale e incrementaría la presión transmural sobre los alvéolos. Además, la región dorsocaudal se vería más afectada a causa del mayor flujo sanguíneo que recibe durante el ejercicio, de hecho, en los equinos de entre dos a tres años, las lesiones se encuentran casi exclusivamente en las puntas de la región dorsocaudal pulmonar, mientras que en ejemplares más viejos el área afectada se hace más extensa (Marlin, 2009). De esta forma, el efecto mecánico actuaría de forma sinérgica con la hipótesis de las presiones. Sin embargo, se han descrito casos de HPIE asociada a ejercicios de nado, en los que no estaría presente el trauma escapular, lo que de cierta manera indicaría que este fenómeno es secundario dentro de la etiopatogenia de la HPIE (Birks *et al.*, 2003).

Tratamiento

El uso de furosemida es una medida ampliamente utilizada como tratamiento para la HPIE, de hecho, por costumbre, es utilizada de forma permanente en los ejemplares positivos. En estudios de laboratorio, en equinos ejercitados en treadmill o cinta de trote sin fin, ha demostrado reducir significativamente la magnitud del sangramiento –sin suprimirlo

completamente- inducido por el ejercicio, medido a través del número de eritrocitos en BAL. Sin embargo, en estudios realizados con endoscopía simple después de carreras competitivas no se ha podido demostrar este efecto (Birks *et al.*, 2003). Además, se ha demostrado que los efectos beneficiosos de la furosemida disminuyen en la medida que la edad de los individuos aumenta (Morán y Araya, 2003).

La furosemida es un diurético de asa de rápida acción, el cuál, como todos los diuréticos de este tipo, es secretado de forma activa en los túbulos renales proximales e inhibe la reabsorción activa de electrolitos en la porción ascendente del asa de Henle. Este tipo de drogas actúan en la superficie luminal de las células epiteliales, uniéndose reversiblemente a los mecanismos de transporte de Na^+ , K^+ y Cl^- , con lo que reducen o suprimen la reabsorción de sales, lo que lleva a una reducción del hipertono osmótico intersticial y de la absorción de agua, efecto que finalmente produce un aumento de la cantidad de agua excretada y de la diuresis. Esto ocurre porque la reabsorción de agua en el asa de Henle se realiza mediante la reabsorción de estos electrolitos, que arrastran su equivalente osmótico en agua de vuelta al torrente sanguíneo. De esta forma, al inhibirse la reabsorción de electrolitos en el asa de Henle, se inhibe la reabsorción de agua y se incrementa la diuresis. Por otra parte, la furosemida también incrementa el flujo sanguíneo renal, especialmente tras ser administrada de forma intravenosa, lo que a su vez disminuye la reabsorción de electrolitos y fluidos en los túbulos proximales, contribuyendo así al efecto diurético. El incremento en el flujo sanguíneo renal es modulado por la secreción de prostaglandinas renales, la que puede ser bloqueada por inhibidores de la ciclooxygenasa como la fenilbutazona y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los que, de esta manera reducen la secreción y filtración renal de la furosemida, modulando su acción diurética (Soma y Uboh, 1998).

Los mecanismos de acción antes mencionados resultan en un incremento del volumen y pH urinario así como un descenso en la gravedad específica de la orina. Asimismo, la diuresis producida por la furosemida está más asociada con su tasa de excreción renal que con su concentración plasmática. Por otra parte, entre de los efectos de este fármaco se describe que reduce la concentración de potasio, cloro y calcio plasmáticos, además del incremento de las proteínas totales. No se han descrito cambios en la concentración de sodio, en la

osmolaridad del plasma ni en el Volumen Globular Aglomerado (VGA) de los equinos (Soma y Uboh, 1998).

A la dosis usualmente utilizada de 1 mg/Kg, al menos en los países donde existe regulación al respecto, se describe que reduce el peso de los ejemplares en hasta 19 Kg durante un período de 8 horas post-administración, además de reducir el volumen sanguíneo en un 8 – 9% y el volumen plasmático en un 11 – 13%, observándose su máximo efecto entre 15 y 30 minutos después de su aplicación, los que persisten hasta tres a cuatro horas (Soma y Uboh, 1998).

Uno de los efectos que se cree podría tener relación con el impacto de la furosemida en el rendimiento de los caballos es la ligera alcalosis metabólica que ella produce, a través de la reducción del volumen vascular, la reducción de la cloremia y el aumento de la reabsorción de ión bicarbonato, los que finalmente inciden en el aumento del pH y CO₂ sanguíneos (Soma y Uboh, 1998).

Este diurético presenta una serie de efectos útiles tanto para el rendimiento, como en la reducción de la HPIE. El primero de ellos, es que ha demostrado, a dosis de 1 mg/Kg -dado que su efecto es dosis dependiente-, que disminuye significativamente la resistencia pulmonar, la presión arterial sistémica y de la arteria pulmonar, además de hacerlo en el atrio derecho y los capilares pulmonares (Manohar *et al.*, 1997), disminuyendo también la presión transmural que desencadena la hemoptisis. Este efecto se alcanza dentro de los primeros 10 a 15 minutos posteriores a su administración y no se describen cambios en la presión arterial sistémica, gasto cardíaco y volumen sistólico. Estos efectos están relacionados con la disminución del volumen plasmático, dado que se ha demostrado que la furosemida no tiene efectos directos sobre los vasos pulmonares (Soma y Uboh, 1998).

Se ha demostrado que inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) reducen el efecto natriurético, cloriurético y diurético de los diuréticos de asa, lo que sucede a partir del bloqueo parcial de los AINES sobre la producción de prostaglandinas renales. La furosemida y los diuréticos de asa incrementan el flujo sanguíneo renal a través de la estimulación de prostaglandinas renales, las que a su vez generan vasodilatación glomerular y contribuyen a la diuresis al disminuir la

reabsorción proximal de sales. La inhibición de las prostaglandinas renales que producen los AINES no inhibe el efecto diurético de la furosemida de forma completa, aunque sí reduce la diuresis. Así, se demostró que la fenilbutazona atenúa aproximadamente en un cuarenta por ciento el efecto diurético de la furosemida. Por otra parte, el uso conjunto de ambos fármacos no ha demostrado alteraciones en sus concentraciones plasmáticas, aunque sí la excreción renal de furosemida se reduce con el uso de fenilbutazona, lo que de cierta manera también explica la reducción de la diuresis dado su mecanismo de acción (Soma y Uboh, 1998).

Por otra parte, a partir del estudio de las causas predisponentes o asociadas a la HPIE, la mayoría de los tratamientos profilácticos usados apuntan a mejorar la salud pulmonar y reducir la hipertensión en el mismo. La primera de ellas es la mejora de la ventilación en los lugares de permanencia de los ejemplares, reduciendo la cantidad de polutos y alérgenos ambientales que pueden generar broncoconstricción o inflamación bronquioalveolar. Para ello se han utilizado camas de papel, entrega del alimento en forma de pellet o remojado y muchas otras. También se recomienda establecer protocolos de vacunación y desparasitación estrictos, cosa de disminuir la incidencia de enfermedades respiratorias. También se describe el tratamiento del aire con vapor de agua, lo que mejoraría la función del aparato mucociliar y la lubricación de las vías aéreas (Godoy, 2008). Otras medidas descritas incluyen el uso de estrógenos conjugados, sustancias coagulantes como el Carbazocromo, vitamina K y otros. Muchas de esas alternativas presentan reportes anecdóticos de eficacia y en estudios con grupos control no han podido demostrar mejoría en los pacientes (Birks *et al.*, 2003; Jones, 2003).

Dentro de las medidas que se podrían llamar no tradicionales, una que sí ha demostrado eficacia es el dilatador nasal externo o “nasal strip” en inglés, la que provee de soporte mecánico a las regiones rostrales de los pasajes nasales, estabilizando el tejido blando entre los ollares y el labio superior, reduciendo la resistencia al paso de aire durante la inspiración. En segundo lugar se ha sugerido que también este soporte disminuiría la tendencia a estrecharse que tienen las vías aéreas cuando el miembro anterior desciende durante el galope. Se demostró que el uso de dilatador nasal redujo en un cuarenta por ciento el sangramiento pulmonar, medido a través del recuento de eritrocitos en BAL, en

caballos que realizaron ejercicio supramaximal, lo que sugiere que la restricción mecánica y la resistencia inspiratoria al flujo aéreo que sufren la vías aéreas durante el ejercicio, contribuyen de forma considerable a la falla por estrés de los capilares pulmonares a través del aumento en la presión negativa intrapleurales y el consiguiente aumento de la presión transmural (Geor *et al.*, 2001).

Otra estrategia de tratamiento de la HPIE apunta a tratar las consecuencias del sangramiento pulmonar más que a evitarlo, intentando reducir las consecuencias inflamatorias y dañinas de la sangre en el tejido pulmonar, que predisponen a nuevos episodios. Se ha demostrado que el uso de corticoides, potentes antiinflamatorios, como la prednisona o la beclometasona, administrados de forma oral y tópica (por inhalación) logra reducir el número de eritrocitos como de macrófagos en el lavado bronquio-alveolar luego de la inoculación de sangre en el tejido pulmonar. Esto mismo ha sido demostrado con el broncodilatador clenbuterol, que induce un aumento en la actividad transportadora del aparato mucociliar, el que ayudaría a remover células inflamatorias y sangre del tejido pulmonar posterior al sangramiento. Estos tratamientos ayudarían a reducir las consecuencias de la presencia de sangre sobre el parénquima pulmonar, que son las que hacen de la HPIE una enfermedad crónica y muchas veces invalidante desde el punto de vista deportivo. De todas maneras queda por determinar su eficacia en ejemplares que presenten HPIE y su capacidad de reducir la probabilidad de nuevos episodios (Walker *et al.* 2006).

Dado que existe evidencia de HPIE a partir de ejercicios submáximos, como podría ser el case del entrenamiento, y que los estudios realizados en Chile se refieren a la prevalencia de esta patología asociada a ejercicios competitivos, es que el propósito de este estudio es recopilar información referente al comportamiento de la HPIE bajo condiciones de entrenamiento, aportando así elementos que en un futuro permitan reducir sus consecuencias negativas.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la prevalencia de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio post entrenamiento en equinos Fina Sangre de Carrera.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la frecuencia de presentación de HPIE.
2. Determinar el porcentaje de casos positivos a sangramiento, mediante endoscopía, y relacionarlo con la edad, sexo y el uso de furosemida.
3. Establecer índices de riesgo de presentación de HPIE según las variables edad, sexo y uso de furosemida.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio se usaron ejemplares residentes en el Club Hípico de Santiago. Los animales permanecieron confinados en pesebreras individuales la mayor parte del día y fueron alimentados con heno de alfalfa, grano de avena y concentrados comerciales. Para evitar la posible influencia de patologías respiratorias, además de factores ambientales, en la presentación de HPIE, solamente se utilizaron ejemplares clínicamente sanos, es decir, aquellos que al examen físico, previo al entrenamiento, presentaron las siguientes variables fisiológicas dentro de los rangos normales descritos para su especie: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar y temperatura rectal, además de auscultación torácica sin sonidos anormales, y mucosas color rosado.

Los animales que se seleccionaron realizaron ejercicio submáximo de distancia entre 800 y 1000 metros al galope en pista de arena, a una velocidad promedio de entre 30 y 40 Km/hora (Filgueira, 2011¹), práctica que se realiza entre cinco y seis veces en una semana.

Los ejemplares fueron examinados a través de un endoscopio flexible marca Olympus de 1,5 metros de largo útil. Además se usó una fuente de luz halógena marca Olympus modelo CLK-4 de 150W. El examen se realizó a tiempo fijo, aproximadamente 120 minutos después de finalizado el ejercicio. Durante este examen se observaron las siguientes estructuras: pasajes nasales, meato nasal ventral, nasofaringe, laringe, tráquea y carina traqueal. Para la realización del examen se utilizó exclusivamente “puro” como medida de contención, dado que la sedación química suele interferir con la función normal faríngea y laríngea (Roy y Lavoie, 2003).

Se registró la edad y sexo de los ejemplares, si utilizó o no furosemida previo a al ejercicio y la presencia o ausencia de sangre en las vías aéreas.

¹**FILGUEIRA, G.** 2011. [Comunicación Personal] Practica privada medicina deportiva de equinos Club Hípico de Santiago

Los ejemplares fueron clasificados según la presencia o ausencia de sangre en las vías aéreas, puesto que no se ha podido comprobar que el grado de hemorragia incida en el rendimiento de los ejemplares, ni en las medidas terapéuticas para la HPIE (Birks *et al.*, 2003).

Por reglamentación todos los Fina Sangre de Carrera del hemisferio sur cumplen años el primero de julio, independiente de su fecha real de nacimiento, la que se encuentra entre julio y octubre. De esta manera, un ejemplar puede cumplir un año de edad hípica con una edad cronológica de entre ocho meses y un año. Así, para evaluar la edad de los ejemplares, ellos fueron divididos en cuatro grupos: el primero, considero los animales de dos años de edad, el segundo de tres, el tercero de cuatro y el cuarto de 5 años o más. Para este último grupo, el rango de edad varió entre los cinco y siete años. Este criterio ha sido establecido considerando que la presentación de nuevos casos ocurre, mayoritariamente, entre los tres y cuatro años de edad (Rojas *et al.*, 2000).

Debido al amplísimo uso de antiinflamatorios no esteroideos en la práctica hípica, especialmente fenilbutazona, además de la gran dificultad que implica determinar que ejemplar la ha utilizado o no, se supuso que todos los ejemplares la utilizan.

Tamaño muestral

Se determinó un tamaño muestral de 214 individuos, cálculo obtenido al considerar que en el Club Hípico de Santiago residen aproximadamente 1600 ejemplares (Goic, 2011²). El número total de individuos que participaron del estudio fue de 215.

La prevalencia esperada fue establecida en un 20%, basándose en dos hechos: el primero, que en observaciones previas se ha evidenciado hemorragia en un porcentaje similar de casos y segundo, que debido a la menor intensidad del ejercicio realizado, es poco probable encontrar prevalencias cercanas al 60% como la reportada por Rojas (Rojas, 2000).

²GOIC, M. 2011. [Comunicación Personal] Clínica Veterinaria Club Hípico de Santiago.

El tamaño de la muestra fue establecido a través del programa estadístico WinEpiscope 2.0 (de Blas *et al.*, 2000) a través de la siguiente fórmula: $n = (txSD|L)^2$ donde t es el valor de t de student, equivalente a 1,96 para el nivel de confianza deseado del 95%. Por otra parte, L es el error aceptado, que en este caso es de un 5%. Se utilizó la herramienta de cálculo muestral para estudios que pretendan la estimación de porcentajes o prevalencias.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado a través del software SPSS PASW Statistics 18 (IBM, 2009). Dado que se utilizaron variables discretas se construyó un modelo de regresión logística en etapas, en el cual se realizó un análisis bivariado con cada una de las variables estudiadas, con el fin de determinar el grado de significancia (p-value) de cada una de ellas y decidir si ellas ingresarán al modelo de regresión final. A partir de ello se determinó la inclusión de las siguientes variables: edad, sexo y uso de furosemida. Para hacer posible su construcción, los individuos fueron clasificados en dos grupos según su edad, en el primero, los individuos de dos y tres años, y en el segundo aquellos de cuatro y más años. Para el análisis del modelo se consideraron como significativas aquellas variables cuyo nivel de significancia o p-value sea menor a 0,05, es decir, se aceptará un 5% de error.

A partir de los coeficientes de regresión o β obtenidos para cada variable se calculó la razón de disparidad u Odds Ratio (OR por su sigla en inglés) de cada una de ellas. El OR es una medida de asociación entre la exposición a un factor, ante el cual los individuos se exponen o no, y un resultado u outcome, el que en este caso es la presencia de HPIE. Esta medida debe ser interpretada de la siguiente manera, si el resultado es igual a 1 (OR=1) no existe asociación entre la enfermedad y el factor de exposición, si el resultado es mayor a 1 (OR>1) el factor evaluado es un factor de riesgo, es decir, está positivamente asociado con la enfermedad. Por el contrario, si el OR es menor a 1 (OR<1) significa que el factor de exposición es un factor protector frente a la enfermedad. Para variables dicotómicas, en las que existen sólo dos posibles respuestas, el OR se calcula a través de la siguiente fórmula: $OR = e^{\beta}$ (Dohoo *et al.*, 2003; Thrusfield, 2007).

A partir de los primeros resultados obtenidos y debido a que se ha reportado que el efecto de la furosemida relativo a la HPIE disminuye con la edad de los ejemplares, se decidió realizar un segundo modelo de regresión, en el que se incluyeron las tres variables estudiadas junto con una cuarta variable, la que corresponde a la interacción entre la edad de los ejemplares y el uso de furosemida.

RESULTADOS

Prevalencia

Se analizó la prevalencia de HPIE en relación al sexo, edad y uso de furosemida por parte de los ejemplares estudiados. De esta forma se construyeron dos modelos de regresión logística para estimar Odds Ratio o índices de riesgo para cada variable, así como determinar su nivel de relación con la presencia o ausencia de HPIE. Además se evaluó también la interacción entre las variables edad y uso de furosemida.

La Tabla N° 1 muestra el número y porcentaje de casos positivos a HPIE. De ella se desprende que la prevalencia de HPIE post-entrenamiento es de un 18,6%.

Tabla N° 1, Prevalencia de HPIE post entrenamiento en caballos FSC del Club Hípico de Santiago.

Hemorragia en la Observación Endoscópica		
	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	40	18,6
Negativo	175	81,4
Total	215	100

Prevalencia según edad

La distribución de casos positivos según edad es tal como se indica en la tabla N° 2.

Tabla N° 2, Frecuencia de Presentación de HPIE según edad

Frecuencia de presentación de HPIE según edad agrupada									
	Edad Agrupada								Total
	2 años		3 años		4 años		5 y más años		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Presencia Positivo	2	5,26%	17	16,83%	14	28,57%	7	25,93%	40
de Sangre Negativo	36	94,77%	84	83,17%	35	71,43%	20	74,07%	175
Total	38	100,00%	101	100,00%	49	100,00%	27	100,00%	215

Prevalencia según sexo

Tal como se observa en la tabla N° 3 un 15,86% de los machos es positivo a HPIE versus un 23,61% de las hembras.

Tabla N° 3, Frecuencias de presentación de HPIE según sexo.

Frecuencia de presentación de HPIE según sexo						
	Sexo Ejemplar				Total	
	Macho		Hembra			
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Presencia de Sangre Positivo	23	15,86%	17	23,61%	40	
Negativo	122	84,14%	55	76,39%	177	
Total	145	100,00%	72	100,00%	217	

Prevalencia según uso de furosemida

En la tabla N° 4 se observa la distribución de los casos según el uso de furosemida.

Tabla N° 4, Frecuencia de presentación de HPIE según uso de furosemida.

Frecuencia de presentación de HPIE según uso de furosemida					
	Antecedente Furosemida				Total
	Si		No		
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Presencia Positivo de Sangre	6	8,57%	34	23,45%	40
Negativo	64	91,43%	111	76,55%	175
Total	70	100%	145	100,00%	215

Regresión Logística

Tabla N° 5, Resultados Modelo Regresión Logística N°1.

Modelo Regresión Logística N°1					
	Coef. Reg. B	Error Típico	gl	p-value	Odds Ratio
Sexo (Hembras)	0,854	4,707	1,000	0,030	2,349
Furosemida (Si)	-1,064	4,600	1,000	0,032	0,345
EDAD (Sobre 4 años)	0,828	4,459	1,000	0,035	2,288
Constante	-1,876	29,001	1,000	0,000	0,153

En la tabla N° 5 se muestran los resultados obtenidos en el primer modelo de regresión logística. En las primeras tres columnas se encuentran los coeficientes de regresión, el error típico y los grados de libertad obtenidos para cada variable estudiada. En la cuarta columna se muestran los p-value o nivel de significancia para cada variable, dado que todos son menores a 0,05 se considera que todas las variables son significativas.

Para la variable Sexo se obtuvo un OR de 2,349 para las hembras, es decir, ellas tienen 2,43 veces más riesgo de presentar episodios de HPIE respecto de los machos.

Para la variable Antecedente de uso de Furosemida el OR obtenido es de 0,345, lo que se interpreta que éste es un factor protector frente a la HPIE, en el que los ejemplares que la utilizaron tienen 0,34 veces el riesgo de presentación respecto de quienes no.

Para la variable Edad se obtiene un OR de 2,288, lo que significa que para los equinos sobre cuatro años el riesgo de presentar HPIE es de 2,28 veces respecto de los menores de cuatro años.

Tabla N° 6, Resultados Modelo Regresión Logística N°2.

Modelo Regresión Logística N°2					
	Coef. Reg. B	Error Típico	gl	p-value	Odds Ratio
Sexo (Hembras)	0,831	0,393	1,000	0,035	2,295
Furosemida (Si)	-1,684	0,661	1,000	0,011	0,186
EDAD (Sobre 4 años)	0,551	0,413	1,000	0,182	1,735
Furosemida (Si)*EDAD (Sobre 4 años)	1,863	1,015	1,000	0,067	6,441
Constante	-1,722	0,346	1,000	0,000	0,179

En la Tabla N° 6 se muestran los resultados del segundo modelo de regresión, el que comprende las variables del primer modelo más la interacción entre el uso de furosemida y la edad de los ejemplares.

Para la variable sexo se obtiene un OR de 2,295 y un p-value de 0,035, es decir, en este modelo, las hembras tienen 2.29 veces más riesgo de presentar HPIE que los machos, lo que es estadísticamente significativo.

Para la variable Antecedente de uso de Furosemida el OR obtenido es de 0,186 y un p-value de 0,011, lo que significa que los ejemplares que utilizaron furosemida tienen 0,18 veces el riesgo de presentar hemorragia pulmonar respecto de los que no, lo que es estadísticamente significativo.

Para la variable edad se obtuvo un p-value de 0,18, lo que significa que, en este modelo, no hay diferencias significativas entre los individuos que superan y no superan los cuatro años de edad.

Para la interacción entre las variables uso de furosemida y edad se obtuvo un OR de 6,441 y un p-value de 0,067, lo que se encuentra muy cerca de ser estadísticamente significativo la significancia estadística. Por lo tanto OR de 6,441 y un, lo que significa que los ejemplares que usaron furosemida y tienen sobre cuatro años de edad tienen 6,44 veces más riesgo de HPIE, lo que es ligeramente no significativo.

DISCUSIÓN

La prevalencia de HPIE post entrenamiento hallada en este estudio fue de un 18,6%, la que, si bien es ligeramente más bajo que el 20% esperado propuesto, sigue siendo un porcentaje considerable de casos positivos a HPIE a partir de un ejercicio de carácter submaximal.

Es esperable un menor porcentaje de casos positivos durante el entrenamiento en relación a condiciones de competencia. La razón de esto es que durante ejercicio submaximal, tal como el entrenamiento, las variables que inciden en la presión alveolar transmural, es decir presión arterial pulmonar y presión negativa intrapleural, serían de menor magnitud, por lo que la presión transmural en la barrera hemato-gaseosa también se supone menor que durante ejercicios de mayor intensidad. Por esta razón, es menos probable que ocurra ruptura capilar, y por ende hemorragia pulmonar, en los equinos que se someten al trabajo pre-competitivo. Por lo tanto, se hace necesario determinar, dentro de los caballos positivos, el comportamiento de los factores fisiológicos que causan la hemorragia respecto de los ejemplares negativos a HPIE post entrenamiento.

La evidencia científica de HPIE a partir de ejercicio submaximal señala que el aumento de presión transmural en la barrera hemato-gaseosa alveolar, y la consiguiente falla capilar, se produciría a partir de una mayor presión negativa intrapleural más que a un incremento de la presión en la circulación pulmonar (Epp *et al.*, 2006). Sin embargo, se debe considerar que tal estudio fue realizado en cinta de trote sinfín inclinada y se trató de ejercicio de baja intensidad y larga duración, muy distinto al ejercicio submaximal, de corta duración y en condiciones de campo, realizado por los ejemplares en este estudio, por lo que es difícil aseverar que en este caso la HPIE se produce por este mismo motivo. De esta manera, se hace necesario caracterizar de forma más acabada las variables fisiológicas involucradas en el trabajo de entrenamiento al que se somete a los Fina Sangre de Carrera, de tal forma de poder determinar cuáles aspectos de la etiopatogenia de la HPIE cobran mayor importancia en ejercicios de este tipo.

Al analizar el comportamiento de la HPIE según el sexo de los ejemplares se encontró que el 15,86% de los machos resultó positivo en comparación al 23,61% de las hembras, diferencia que resultó ser significativa en ambos modelos, con un OR para las hembras de

2,349 en el primer modelo y 2,295 en el segundo. Esto se diferencia de los hallazgos de los estudios previamente realizados en el Club Hípico de Santiago realizados post-carrera (Baeza, 2002; Rojas *et al.*, 2000). Existe discrepancia respecto de si existe o no asociación entre el sexo y la prevalencia de HPIE, debido a que en algunos estudios se describe que las hembras estarían más predispuestas a esta patología que los machos, mientras que en otros no se reportan tales diferencias. Esta predisposición de las hembras a presentar HPIE se relacionaría con su menor nivel de testosterona, el que implica una menor capacidad eritropoyética y de síntesis de hemoglobina (Morán y Araya, 2003; Morán *et al.*, 2003) lo que conllevaría un aumento del esfuerzo inspiratorio y de la presión negativa intrapleural. Además, el efecto vasodilatador de los estrógenos, sumado a la redistribución preferencial de sangre hacia la región dorsocaudal de los pulmones producto del ejercicio (Roberts, 1992) predispondría a una mayor ruptura capilar, estableciéndose un efecto sinérgico entre el aumento de presión transmural con el efecto traumático del galope sobre el tejido pulmonar. De todas maneras, es necesario realizar estudios que asocien los niveles séricos de hormonas sexuales y la presentación de hemorragia pulmonar, tanto con endoscopía simple como con BAL, más que con el sexo de los ejemplares.

Al estudiar la prevalencia de hemorragia pulmonar, según la utilización de diurético se encontró que el 8,57% de los ejemplares que recibieron furosemida previo al entrenamiento presentaron hemorragia pulmonar, mientras que el 23,45% de quienes no la recibieron fueron positivos, encontrándose que tal diferencia es estadísticamente significativa, lo que difiere de los estudios anteriormente realizados en el Club Hípico de Santiago, en los que no se encontraron asociaciones significativas entre estas variables (Baeza, 2002; Rojas *et al.*, 2000). En segundo lugar, el uso de diurético previo al ejercicio obtuvo un OR de 0,345 en el primer modelo y 0,186 en el segundo, por lo que se puede concluir que esta sí tiene un efecto protector frente a la ocurrencia de HPIE, al menos en ejercicios de entrenamiento. De la diferencia encontrada entre los modelos se puede inferir que, al considerar su interacción con la edad de los ejemplares su efecto protector se hace más relevante. Por otra parte, en este estudio no se ha considerado el uso de antiinflamatorios, especialmente fenilbutazona, dado que se pretendió reflejar las condiciones naturales de entrenamiento, por lo tanto, no podemos determinar si el amplio uso de la fenilbutazona y otros antiinflamatorios interfiere de alguna manera con el efecto diurético y profiláctico de HPIE

de la furosemida. Además, se debe considerar que, en los centros hípicos nacionales, la furosemida habitualmente no es utilizada bajo supervisión médico veterinaria, por lo que se pueden perder los beneficios óptimos de su uso (Rojas *et al.*, 2000). Esto sucede al no ser administrada cuatro horas previo al ejercicio, tiempo en que se ha demostrado que el fármaco ejerce su mayor efecto diurético, hipotensor y profiláctico de HPIE (Manohar *et al.*, 1997; Magid *et al.*, 1998). Por esta razón y considerando que no existe seguridad respecto del tiempo ni condiciones en que se administró el fármaco, es posible que el potencial protector del diurético sea menor al óptimo, y que la prevalencia de HPIE, respecto del uso de furosemida, varíe al aplicarse ésta bajo las condiciones óptimas antes enunciadas. Por esta razón, deberían realizarse estudios en los que se comparen distintos protocolos de uso de furosemida durante el entrenamiento, con el objeto de optimizar su efecto protector.

También se debe considerar, es que éste fármaco reduce la severidad del sangramiento mediante la reducción de la presión arterial pulmonar y no tiene influencia sobre la presión negativa intrapleurales, la que también juega un rol importante en la etiopatogenia de la HPIE y en que se alcance una presión tal sobre la barrera hemato-gaseosa que finalmente produce su ruptura (Soma y Uboh, 1998; Birks *et al.*, 1997; Birks *et al.*, 2003; Epp *et al.*, 2006). De hecho, el uso de *nasal strip*, que disminuye la resistencia inspiratoria y por ende, la presión negativa intrapleurales, ha demostrado por sí sola reducir la magnitud de la hemorragia (Geor *et al.*, 2001). Por esta razón, nuevamente se hace necesario realizar estudios que caractericen de forma acabada el comportamiento de estas variables fisiológicas al ser sometidos los ejemplares a ejercicio como el realizado en el entrenamiento. De esta manera, se podría recopilar información respecto de las variables que inciden sobre la efectividad de la furosemida como profiláctico de HPIE durante ejercicio submaximal, dado que ya es conocido que su farmacocinética no se ve alterada en este tipo de ejercicio (Dyke *et al.*, 1996).

En el análisis de la interacción entre la edad de los ejemplares y el uso de diurético se encontró que, si bien esta variable no es significativa por un margen pequeño, los individuos que utilizan furosemida y superan los cuatro años de edad podrían tener más riesgo de presentar HPIE. Que esta variable no tenga significación estadística por un

pequeño margen no descarta que, eventualmente, ésta pudiera tomar un papel más relevante en otros estudios donde el tamaño de la muestra sea mayor, no siendo posible desechar la posibilidad de que este fenómeno se presente en la realidad. De hecho, ya se ha descrito que los efectos beneficiosos de la furosemida sobre el tiempo de carrera disminuyen en la medida que la edad de los individuos aumenta (Soma *et al*, 2003).

En el análisis por grupo de edad se encontró que, en los equinos de dos años de edad un 5,26% de ellos es positivo a HPIE, porcentaje menor al 28,3% encontrado en estudios post-carrera, también realizados en el Club Hípico de Santiago, en equinos FSC de dos años (Baeza, 2002). En el segundo grupo de edad establecido, correspondiente a ejemplares de tres años de edad, el porcentaje de casos positivos fue de un 16,83%, el cual también es menor al 51,1% encontrado por Rojas *et al.* (2000) en equinos del Club Hípico de Santiago examinados después de una carrera Asimismo, en los ejemplares de cuatro años el porcentaje de positivos alcanza el 28,57%, el que también es menor respecto al 71,1% de los equinos post-carrera. En el último grupo etario analizado, de ejemplares de cinco y más años, se pesquisó un 25,93% de casos positivos a HPIE, mientras que en el mismo estudio, este porcentaje alcanzó un 81,0% (Rojas *et al.*, 2000). De esta manera, se puede constatar que se mantiene la tendencia de una menor presentación de HPIE en los equinos bajo entrenamiento respecto del trabajo competitivo.

Dentro de este análisis, se puede constatar que el porcentaje de casos positivos a los tres años de edad es prácticamente tres veces el porcentaje a los dos años, mientras que la prevalencia a los cuatro años es prácticamente dobla la prevalencia del grupo de tres años. Asimismo, se observa que la prevalencia entre los cuatro y cinco o más años es más o menos similar, con una leve disminución en el último grupo. Por esta razón, podría inferirse que, en este estudio, la mayor incidencia de HPIE se presenta entre los dos y tres años. Esto difiere de lo planteado por Rojas *et al* (2000), que indica que el período crítico de presentación de HPIE es entre los tres y cuatro años. Dado que dicho estudio no consideró a los ejemplares de dos años no es posible comparar a qué edades ocurre un mayor número de casos nuevos. De todas maneras, para poder establecer con certeza tal período crítico es fundamental incluir dentro de la población en estudio a todos los ejemplares en riesgo. Por otra parte, la similitud en el porcentaje de positivos entre el grupo de cuatro años y el grupo

de cinco o más, puede deberse a la relativamente corta vida deportiva de los equinos FSC junto con el acortamiento de la misma que produce la HPIE. Además es muy poco probable que ejemplares negativos a los cuatro años de edad sean positivos posteriormente. En este sentido, la cantidad de ejemplares que supera los cinco años es bastante menor respecto de edades más cortas y, debido a la acumulación de daño pulmonar que produce la HPIE, es probable que una buena parte de los caballos sangradores finalice su vida deportiva entre los cuatro y cinco años de edad.

La baja prevalencia de HPIE a los dos años de edad, respecto del resto de los ejemplares, podría ser explicada por el hecho de que, a los dos años, los ejemplares presenten episodios de hemorragia microscópicas, no detectables mediante endoscopia, que producen un daño acumulativo en el tejido pulmonar y que generan las condiciones necesarias para sangramientos de mayor magnitud, los que se evidenciarían con el paso del tiempo. De hecho, existe evidencia post-mortem de HPIE, en diez de trece equinos Fina Sangre de Carrera de dos años de edad sujetos a entrenamiento submaximal (Oikawa, 1999 citado por Marlin, 2009), y que en los equinos de dos a tres años, las lesiones se encuentran casi exclusivamente en las puntas de la región dorsocaudal pulmonar, mientras que en ejemplares más viejos el área afectada se hace más extensa (Marlin, 2009). Por lo tanto, es necesario realizar estudios que consideren el BAL como método diagnóstico, con el fin de pesquisar y cuantificar tales sangrados microscópicos en los equinos desde los dos años de edad.

En el primer modelo analizado se encontró que el porcentaje de casos positivos y la edad de los ejemplares sí se encuentran asociados, y que los ejemplares por sobre los cuatro años de edad presentan un mayor riesgo de presentación de HPIE. Esto es esperable, ya que se ha descrito tal relación, la que se produce a raíz de la acumulación de daño pulmonar con la edad y el subsecuente debilitamiento progresivo de los capilares pulmonares en la medida en que se suceden los episodios hemorrágicos (Birks *et al.*, 2003; Morán *et al.*, 2003; Morán y Araya, 2002; Rojas *et al.*, 2000), a lo que se suma el que “los ejemplares de mayor edad han estado expuestos por más tiempo a otros agentes dañinos para el tejido pulmonar como alérgenos, enfermedades respiratorias, etc.” (Rojas *et al.*, 2000). En tal modelo el Odds Ratio obtenido para la variable edad fue 2,28, por lo que se observa que el riesgo de

presentación de HPIE aumenta significativamente con la edad de los ejemplares, aún bajo condiciones de entrenamiento, lo que concuerda con la tesis de que la HPIE es una patología crónica y autoperpetuante, en la que los episodios de hemorragia predisponen y facilitan la ocurrencia de nuevos episodios. Por otra parte, en el segundo modelo, al ser incluida la asociación entre el diurético y la edad de los individuos, la variable edad se hace no significativa. Lo anterior, como se dijo previamente, no excluye la posibilidad de que, en estudios de mayor envergadura, ésta pueda hacerse significativa.

A partir de todo lo señalado anteriormente, se hacen necesarios nuevos estudios que profundicen en el comportamiento de las variables involucradas en la presentación de HPIE bajo condiciones de entrenamiento, con el fin de reducir las consecuencias negativas de esta patología en la práctica deportiva.

CONCLUSIONES

- De un total de 215 ejemplares examinados, 40 fueron positivos a presencia de sangre en las vías aéreas, lo que constituye la frecuencia de presentación de HPIE para este estudio.
- La prevalencia de HPIE posterior al entrenamiento es menor a la prevalencia encontrada en estudios post-carrera.
- La prevalencia de HPIE se incrementa con la edad, lo que confirma los hallazgos post-competencia.
- Existe una mayor prevalencia de HPIE en hembras respecto de los machos, con un OR entre 2,295 y 2,349.
- Los equinos que utilizan furosemda tienen entre 0,34 y 0,18 veces el riesgo de presentar HPIE respecto de quienes no.
- Los equinos que superan los cuatro años de edad tienen más riesgo de presentar HPIE.
- Dado el gran incremento de casos positivos entre los dos y tres años se hacen necesarios estudios que consideren el lavado bronquio-alveolar como método diagnóstico, con el objetivo de pesquisar hemorragias microscópicas en estos ejemplares.

COMENTARIOS FINALES

- Se hace necesario realizar estudios que permitan caracterizar fisiológicamente el entrenamiento de los FSC en relación a las variables involucradas en la etiopatogenia de la HPIE, con el fin de recabar mayor información respecto de estas últimas bajo el entrenamiento y el uso de furosemida en estas circunstancias, así como determinar la existencia o no de interacciones entre la edad de los ejemplares, el uso de furosemida y la ocurrencia de HPIE.

BIBLIOGRAFÍA

- **ARAYA, O.; PALMA, P.; SALVI, M.; BUSTAMANTE, H.; VITS, L.** 2005. Endoscopic determination of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Chilean Criollo horses. *The Veterinary Journal*. 169: 311-313.
- **BAEZA, J.P.** 2002. Prevalencia de Hemorragia Pulmonar Inducida por el Ejercicio Post carrera en equinos Fina Sangre de Carrera de dos años del Club Hípico de Santiago, mediante diagnóstico endoscópico y su relación con distintas variables. Proyecto para optar al grado de Licenciado en Medicina Veterinaria y al Título de Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad Mayor, Facultad de Medicina Veterinaria. 65p.
- **BIRKS, E.; DURANDO, M.; McBRIDE, S.** 2003. Exercise-induced Pulmonary Hemorrhage. *Veterinary Clinique Equine*. 19: 87-100.
- **BIRKS, E.; MATHEW-COSTELLO, O.; FU, Z.; TYKER, W.; WEST, J.** 1997. Very high pressures are required to cause estrés failure of pulmonary capillaries in thoroughbred racehorses. *Journal of Applied Physiology*. 82 (5): 1584-1592.
- **DE BLAS, N.; ORTEGA, C.; FRANKENA, K.; NOORDHUIZEN, K.; THRUSFIELD, M.** Win Episcopo 2.0. [en línea] Zaragoza, España. Facultad de Veterinaria de Zaragoza. <<http://clive.ed.ac.uk/cliveCatalogueItem.asp?id=B6BC9009-C10F-4393-A22D-48F436516AC4>> [consulta: 29 agosto 2011]
- **DERKSEN, F.; WILLIAMS, K.; STACK, A.; ROBINSON, E.** 2009. Pulmonary Venous Remodeling in Horses with EIPH. **In:** World Equine Airways Symposium. Berne, Suiza. 5-7 agosto 2009. Havemeyer Foundation; University of Bern; University of Zurich. pp 169-172
- **DOHOO, I.; MARTIN, W.; STRYNH, H.** 2003. Veterinary Epidemiologic Research. AVC Inc. Charlottetown, Canada. 706 p.
- **DYKE, T. M.; HINCHCLIFF, K. W.; SAMS, R. A.; MCKEEVER, K. H.; MUIR, W. W.** 1996. The effects of submaximal exercise on the pharmacokinetics of furosemide in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 19: 164-166
- **EPP, T.; McDONOUGH, P.; PADILLA, D.; GENTILE, J.; EDWARDS, K.; ERICKSON, H.; POOLE, D.** 2006. Exercise-induced pulmonary hemorrhage during submáximal exercise. *Equine Veterinary Journal*. 38: 502-507.

- **ERICKSON, H.; KINDIG, C.; POOLE, D.** 2000. Exercise-induced pulmonary hemorrhage: A new concept for prevention. *Journal of Equine Veterinary Science*. 20(3): 164-167.
- **ERICKSON, H.H. AND POOLE, D.C.** 2007. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage: Current Concepts. In: Lekeux P. (Ed.), *Equine Respiratory Diseases*. [en línea] <http://www.ivis.org/special_books/Lekeux/erickson/chapter.asp?LA=1> [consulta: 05- 06-2011]
- **GEOR, R. J.; OMMUNDSON, L.; FENTON, G.; PAGAN, J. D.** 2001 Effects of an external nasal strip and furosemide on pulmonary hemorrhage in Thoroughbreds following high-intensity exercise. *Equine Veterinary Journal*. 33: 577-584
- **GODOY, A.** 2008. Hemorragia Pulmonar Inducida por el ejercicio en el caballo Fina Sangre de Carreras (Caballo Sangrador). *Tecnovet* 14(5): 21-26
- **HINCHCLIFF, K. W.** 2005. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage. **In:** 51 Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners - AAEP. Seattle, USA. 3-7 Diciembre 2005.
- **HORGOUS, M.** 2005. Presentación de hemorragia pulmonar inducida por ejercicio post entrenamiento, en equino Fina Sangre de Carrera de dos años de criaderos de la Zona Central de Chile, mediante diagnóstico endoscópico. Proyecto para optar al grado de Licenciado en Medicina Veterinaria y al Título de Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad Mayor, Facultad de Medicina Veterinaria. 41 p.
- **IBM CORPORATION.** 2009. SPSS PASW Statistics 18. [en línea] Somers, NY, Estados Unidos. <http://www14.software.ibm.com/download/data/web/en_US/trialprograms/W110742E06714B29.html> [consulta: 29 agosto 2011]
- **JONES, W.** 2003. What do we know today about EIPH?. *Journal of Equine Veterinary Science*. 23(6): 283-284
- **MAGID, J.; MANOHAR, M.; GOETZ, T.** 1998. Optimization of Timing of Furosemide Treatment: A Comparison of Pulmonary Vascular Pressures of Thoroughbred Horses During Strenuous Exertion 1, 2, 3, and 4 h Postadministration. **In:** Proceedings of the Annual Convention of the AEEP. Baltimore, Maryland, USA. 6-9 Diciembre de 1998. pp. 278-280.
- **MANOHAR, M.; GOETZ, T.; SULLIVAN, E.; GRIFFIN, R.** 1997. Pulmonary Vascular Pressures of EIPH-positive Thoroughbred Horses During Exercise Performed at Maximal Heart Rate After Administration of Various Doses of

Furosemide. **In:** Proceedings of the Annual Convention of the AEEP. Phoenix, Arizona, USA. 7-10 Diciembre de 1997. pp. 276-278.

- **MARLIN, D. J.** 2009. Exercise-Induced Pulmonary Haemorrhage (EIPH). **In:** 11th Geneva Congress on Equine Medicine and Surgery, Ginebra. Suiza. 15-17 Diciembre 2009. pp. 77-82
- **MORÁN, G.; ARAYA, O.** 2003. Hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio en el caballo: una revisión. Archivos de Medicina Veterinaria. 35 (2): 127-138.
- **MORÁN, G.; CARRILLO, R.; CAMPOS, B.; GARCÍA, C.** 2003. Evaluación endoscópica de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio en equinos de polo. Archivos de Medicina Veterinaria. 35: 109-113.
- **PASCOE, J.** 1996. Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage: A unifying concept. **In:** Proceedings of the 42nd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. Denver, USA. 8-11 Diciembre 1996. AAEP.
- **RICHARD, E. A.; FORTIER, G. D.; LEKEUX, P.M.; ERCK, E. V.** 2009. Laboratory findings in respiratory fluids of the poorly-performing horse. The Veterinary Journal 185(7):155-122.
- **ROBERTS, L. S.** 1992. A physiologic concept of exercise-induced pulmonary hemorrhage in horse. Journal of the American Veterinary Medical Association. 201(5): 666-7.
- **ROJAS, C.; RODRÍGUEZ, C.; GOIC, M.; MUJICA, R.** 2000. Prevalencia de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio en equinos Fina Sangre de Carreras del Club Hípico de Santiago, mediante examen endoscópico y su relación con distintas variables. Resumen XI Congreso de Medicina Veterinaria. Santiago, Chile.
- **ROY, M-F.; LAVOIE, J-P.** 2003. Tools for the diagnosis of equine respiratory disorders. Veterinary Clinique Equine. 19(1):1-17
- **SOMA, L.; BIRKS, E.; UBOH, C.; MAY, L.; TELEIS, D.; MARTINI, J.** 2000. The effects of furosemide on racing times of Standardbred pacers. Equine Veterinary Journal. 32: 334-340.
- **SOMA, L.; UBOH, C.** 1998. Review of furosemide in horse racing: its effects and regulation. Journal of Veterinary Pharmacology Therapeutics. 21: 228-240.
- **SMILEY, D.; KHALIL, R.** 2009. Estrogenic Compounds, Estrogen Receptors and Vascular Cell Signaling in the Aging Blood Vessels. Current Medicinal Chemistry. 16(15):1863-1887.

- **THRUSFIELD, M.** 2007. *Veterinary Epidemiology*. 3ed. Blackwell Science. Oxford, UK. 610 p.
- **WALKER, H. J.; EVANS, D. L.; SLOCOMBE, R. F.; HODGSON, J. L.; HODGSON, D. R.** 2006. Effect of corticosteroid and bronchodilator therapy on bronchoalveolar lavage cytology following intrapulmonary blood inoculation. *Equine Veterinary Journal*. 36:516-522.
- **YOUNG, L. E.; HELWEGEN, M. M. G. H. J.; ROGERS, K.; KEARNS, L.; SCHREIBER, C.; WOOD, J. L. N.** 2006. Associations between exercise-induced pulmonary haemorrhage, right ventricular dimensions and atrioventricular valve regurgitation in conditioned National Hunt racehorses. *Equine Veterinary Journal*. 36:193-197.