



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

**MONOGRAFÍA:
SÍNDROME METABÓLICO EQUINO
Y LAMINITIS**

Samantha Paz Zaldaña Soto

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

PROFESOR GUÍA: Dr. Enrique Pinto Peña
Universidad de Chile

Santiago, Chile
2019



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

**MONOGRAFÍA:
SÍNDROME METABÓLICO EQUINO Y LAMINITIS**

Samantha Paz Zaldaña Soto

Nota final

Firmas

Profesor Guía Enrique Pinto P.

Profesor Corrector Gustavo Farías R.

Profesor Corrector Adolfo Godoy P.

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

PROFESOR GUÍA: Dr. Enrique Pinto Peña
Universidad de Chile

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Página
I. ÍNDICE	i
II. RESUMEN	ii
III. SUMMARY.....	iii
III. INTRODUCCIÓN	1
IV. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
1. Fisiopatología de Laminitis en Síndrome Metabólico Equino.....	4
1.1 Obesidad.....	5
1.2 Desregulación de Insulina	8
2.2 Laminitis	11
2. Formas de Diagnóstico de Síndrome Metabólico Equino	13
2.1 Mediciones Basales	15
2.2 Mediciones/Pruebas Dinámicas	16
2.2.1 Prueba de Azúcar Oral (OST)	17
2.2.2. Prueba de Insulina y Glucosa combinadas	17
3. Tratamiento de Síndrome Metabólico Equino	18
3.1. Tratamiento Dietario y Ejercicio	18
3.2. Tratamiento Farmacológico	20
3.2.1. Metformina	20
3.2.2. Levotiroxina	20
3.2.3. Tiazolidinedionas	21
IV. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	22
V. MATERIALES Y MÉTODOS	23
VI. RESULTADOS	24
VI. DISCUSIÓN	25
VI. CONCLUSIÓN	29
VII. BIBLIOGRAFÍA	32

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

	Página
Figura 1: Eje entero-insular	9
Figura 2: Estructuras Sub-murales del dedo equino	11
Figura 3: Líneas divergentes o laminíticas	12
Tabla 1: Escala de Henneke	5
Tabla 2: Prueba de azúcar oral y Prueba de insulina y glucosa combinadas	15

RESUMEN

El síndrome metabólico equino (SME) se puede definir como una agrupación de factores de riesgo, asociados a desregulación endocrina y metabólica, que predicen un mayor riesgo de laminitis. Hoy en día, se reconoce que las causas endocrinas de laminitis, principalmente SME y disfunción de la *pars intermedia*, son las principales razones de presentación de éste signo clínico en la práctica equina. La principal utilidad de comprender la fisiopatología y el concepto de laminitis endocrina, es crear un enfoque dirigido a sus causas, con el objetivo de que se puedan tomar medidas preventivas para reducir su incidencia, en lugar de simplemente actuar frente a los casos después de que hayan demostrado signología clínica avanzada. A pesar del énfasis inicial que se dio a la resistencia a insulina (RI) como principal causal de este tipo de laminitis, estudios recientes han indicado que la hiperinsulinemia e hiperglicemia resultante de la RI son las responsables y no así, a la resistencia del tejido del casco a esta hormona. Por lo tanto, una predisposición a hiperinsulinemia sin previo consumo de alimento, puede predecir con frecuencia la susceptibilidad a la laminitis. Aunque todos los individuos experimenten una hiperinsulinemia post prandial, ésta puede magnificarse o manifestarse en ayunas en presencia de ciertos factores como el exceso de adiposidad regional, raza, falta de ejercicio físico, edad y sexo. Específicamente, la presencia de obesidad, además de la insulina en exceso, puede ser indicativo de SME y la desatención a su control podría resultar en un mayor riesgo de laminitis. Para diagnosticar un ejemplar con este síndrome, se describe que es necesario complementar el examen físico con pruebas de laboratorio que identifiquen la hiperinsulinemia e hiperglicemia. Dentro de los exámenes ya existentes para este propósito, estudios recomiendan que se realicen mediciones basales y dinámicas a la vez, ya que los resultados de una sola prueba pueden ser inconcluyentes para este propósito.

Una buena estrategia de control de estas alteraciones endocrinas comprende un manejo dietario y ejercicios rutinarios, los cuales, en ciertos casos, pueden ser complementados con un tratamiento farmacológico, basado en la utilización de Metformina y Levotiroxina, medicamentos que han demostrado tener buenos resultados en la regulación de insulina y glucosa en sangre en esta especie.

Palabras Clave: Síndrome metabólico equino, Laminitis, Exámenes complementarios, Hiperglicemia, Hiperinsulinemia.

SUMMARY

Equine metabolic syndrome (EMS) can be defined as a group of risk factors, associated with endocrine and metabolic dysregulation, that predict an increased risk of laminitis. Today, it is recognized that the endocrine causes of laminitis, mainly EMS and the *pars intermedia* dysfunction, are the main reasons for presenting this clinical sign in equine practice. The main usefulness of understanding the pathophysiology and the concept of endocrine laminitis, is to create an approach directed to its causes, with the objective that preventive measures can be taken to reduce its incidence, instead of simply acting in front of cases after have shown advanced clinical signology. Despite the initial emphasis on insulin resistance (IR) as the main cause of this type of laminitis, recent studies have indicated that the hyperinsulinemia and hyperglycemia resulting from IR are responsible, and not the resistance of the hoof tissue to this hormone. Therefore, a predisposition to hyperinsulinemia without prior feed intake can often predict susceptibility to laminitis. Although all individuals experience post-prandial hyperinsulinemia, it can be magnified or manifested during fasting in the presence of certain factors such as excess regional adiposity, race, lack of physical exercise, age and sex. Specifically, the presence of obesity, in addition to excess insulin and glucose, may be indicative of EMS and neglecting their control could result in an increased risk of laminitis. To diagnose a specimen with this syndrome, it is described as necessary to complement the physical examination with laboratory tests that identify hyperinsulinemia and hyperglycemia. Among the existing tests for this purpose, studies recommend that baseline and dynamic measurements of these to be taken at the same time, since the results of a single test may be inconclusive for this purpose.

A good strategy to control these endocrine alterations includes a dietary management and routine exercises, which, in certain cases, because of pain in the foot region due to laminitis, can be complemented with a pharmacological treatment, based on the use of Metformin and Levothyroxine, which have shown good results in the regulation of blood insulin and glucose in this species.

Key words: Equine metabolic syndrome, Laminitis, Complementary tests, Hyperglycemia, Hyperinsulinemia

INTRODUCCIÓN

Actualmente en Chile, la especie equina tiene un gran número de propósitos, tales como: hobby/deportivo (salto, carrera, enduro, polo, doma, rodeo, etc) o trabajo (carretas, góndolas, arreo de rebaño y tiro, entre otros), por lo que diariamente los médicos veterinarios intentan mejorar las formas de cuidado y tratamiento, con la finalidad de que esta especie tenga una vida útil mayor para el propósito de los dueños, resguardando siempre el bienestar animal.

Independiente del trabajo que realicen, existen patologías que atañen a la especie equina en general, a diferencia de ciertas patologías que se definen como más recurrentes según la actividad física para la que se cría el caballo. Es así como dentro de las más recurrentes se describen diversas injurias traumáticas o alteraciones músculo-esqueléticas que pueden producir episodios de inflamación y dolor en el dedo del equino.

La prevención de la evolución de estas alteraciones, el diagnóstico de las mismas y posibilidades de tratamiento muy rara vez deja lugar a dudas debido la obviedad de sus signos. Sin embargo, hay alteraciones metabólicas que inician un proceso patológico de sintomatología localizada poco aparente y con posibilidades de confirmación diagnóstica muy limitadas. Dentro de las alteraciones con poca signología clínica evidente inicial podemos encontrar el Síndrome Metabólico Equino (SME), que es tal vez el desorden endocrino más comúnmente encontrado en la práctica veterinaria equina (Morgan *et al.*, 2015). Este síndrome se define como una presentación fenotípica de un conjunto de tres factores: obesidad (o adiposidad regional particularmente); resistencia a la insulina sistémica (RI), es decir, hiperinsulinemia y/o respuestas insulínicas y glicémicas anormales a pruebas de glucosa o insulina oral o endovenosa; e historial o presencia de laminitis, este último como signo clínico localizado característico de la enfermedad en un estado avanzado (McCue *et al.*, 2015).

Sin embargo, esta definición debe refinarse en base a la investigación dirigida a la caracterización de SME realizada durante los últimos 5 a 10 años, para hoy incluir dislipidemia, hipertensión, concentraciones circulantes alteradas de ciertos biomarcadores (incluidas las adipoquinas, por ejemplo, leptina y adiponectina) y alteración del ciclo reproductivo en las yeguas (Burns, 2016).

Lo que se plantea en este trabajo es que, conocer el SME y realizar un diagnóstico prematuro del mismo, sería la clave para prevenir las devastadoras consecuencias de una laminitis derivada de éste y una posible movilidad de la falange distal, lo que puede llevar incluso al posterior desprendimiento del casco, lo que sería incompatible con la vida del animal.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El término Síndrome Metabólico Equino (SME), fue introducido en medicina veterinaria el año 2002 por Phillip Johnson, por lo que se puede considerar como un concepto relativamente nuevo (Fuentes y Marín-Baldo, 2013). Esta anomalía ha sido definida por varios autores como la presentación fenotípica de obesidad, resistencia a la insulina y laminitis. Aunque existe muy poca información epidemiológica sobre la prevalencia del SME, si lo hay sobre los componentes del síndrome por separado, es así como se describe una prevalencia de hiperinsulinemia entre un 22% - 29% de la población equina susceptible (Morgan *et al.*, 2015), mientras que la obesidad se estima entre 19% – 40% de la población equina domesticada y, aunque la prevalencia de laminitis exclusivamente atribuible a SME es desconocida, ya que los registros existentes tienden a incluir todas las formas de laminitis juntas, se ha informado que de las laminitis primarias registradas, un 89% fueron de origen endocrino, incluyendo SME y disfunción de la *pars intermedia*, siendo un 66% de estos casos diagnosticados con el SME (Wylie *et al.*, 2011). Es así como se entiende que los factores antes mencionados tienen una alta prevalencia en la especie, siendo así muchos los individuos que están en riesgo de padecer esta enfermedad.

Los fenotipos metabólicos medidos rutinariamente en sospecha de este síndrome (por ejemplo: insulina, respuesta a la insulina, adiposidad, etc), son altamente influenciados por el ambiente y pueden variar según factores fisiológicos como edad, raza y sexo, incluso en individuos normales (McCue *et al.*, 2015). Se registra que los caballos afectados tienen entre seis y veinte años de edad y al parecer no hay propensión sexual, aunque las hembras, a diferencia de los machos, tienen una notoria dificultad para reproducirse y exhiben un comportamiento anormal en su ciclo ovárico. En general, las patologías endocrinas equinas tienen diversos efectos sobre la fisiología reproductiva y fertilidad, incluyendo estacionalidad reproductiva, eficiencia ovulatoria, implantación, pérdidas de preñez prematura, duración de la misma y lactancia (Burns, 2016). Además, este síndrome ha sido reportado más comúnmente en ciertas razas como Mustangs Español domesticado, Paso Peruano, Paso Fino, Fina Sangre Europeo, Saddlebreds Americanos y Morgan. Físicamente, la mayoría de los caballos afectados son a simple vista obesos o han desarrollado adiposidad excesiva en ciertas zonas, especialmente en la cresta del cuello, los hombros, sobre los músculos del glúteo y el escroto en machos castrados (Johnson *et al.*, 2010).

Son varios los médicos veterinarios que han estudiado las diferentes formas por las cuales se puede iniciar y desarrollar el síndrome metabólico equino, pero debido a la complejidad de las alteraciones que lo componen, no se ha logrado llegar a un consenso, por lo que a continuación se expondrán los componentes que conforman la patogenia del síndrome.

Fisiopatología de Laminitis en el Síndrome Metabólico Equino

Se estima que en general el 15% de los caballos en el transcurso de su vida son afectados por Infosura, enfermedad que constituye una urgencia clínica de carácter grave en esta especie (patología en la cual laminitis es un signo clínico representativo), donde incluso el 75% de éstos casos deben ser sometidos a eutanasia producto de la gravedad del cuadro, ya que los cambios estructurales que pueden ocurrir en el pie suelen ser incompatibles con la vida del animal (Godoy y García, 2011). Una rotación de la tercera falange e incluso el posterior desprendimiento del casco, son posibles consecuencias de una laminitis aguda no manejada a tiempo o inadecuadamente, donde factores relacionados a una falla de perfusión y activación de enzimas están involucrados en la evolución de la patología (Morgan *et al.*, 2015).

Diferentes aspectos del síndrome metabólico equino (SME) pueden considerarse factores de riesgo para laminitis, entre ellos, aumento de la carga que conlleva el estado de obesidad, desregulación micro-vascular en la interface lamina-casco, fenotipo endotelial protrombótico, adherencia endotelial aumentada, alta actividad cortico-esteroidal y estrés oxidativo entre otros (Johnson *et al.*, 2010). Es así como se despliega un panorama macro sobre la patología, en donde se entiende que el SME es una cadena de sucesos no deseados, creíblemente iniciados por un estado de obesidad que lleva a una resistencia a la insulina y posteriores consecuencias de ambas alteraciones, que derivan en una laminitis, signo que se busca evitar.

Obesidad

La obesidad está definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como acumulación de grasa excesiva o anormal que pueda perjudicar la salud; siendo, a su vez, para la especie equina, asociada con un aumento en la morbilidad y mortalidad de ésta. De esta manera, la prevalencia de obesidad en la población equina tiende a ir en aumento, siendo cada vez más reconocida como un problema en el bienestar del animal (Morgan *et al.*, 2015). Los diferentes depósitos de tejido adiposo tienen distintas funciones metabólicas, tanto así, que el patrón de obesidad podría ser tan importante como el grado de obesidad, por ejemplo, el tejido adiposo en la cresta del cuello es secretoramente más activo que la adiposidad omental en el equino (Morgan *et al.*, 2015). Una forma de definir obesidad en caballos es por medio de un *Body Condition Score* (BCS) o condición corporal (CC), mayor o igual a 7 de 9 en la escala Henneke (Tabla N°1). Esto basado en estudios recientes que muestran que la grasa corporal representa un 20-25% del total de la masa/peso vivo en animales que están en

Tabla Nro. 1: Escala de Henneke. Soto, 2013.

1	Caquéctico	Costillas, raíz de la cola, tuberosidad coxal e isquiática muy prominentes, estructuras óseas, cruz, hombro, cuello demasiado notable, se palpan tejidos sin grasa.
2	Muy delgado	La base de las vértebras y apófisis transversas y lumbares se palpan redondeadas, costillas, raíz de la cola, tuberosidad coxal e isquiática prominentes, cruz, hombros muy distinguibles.
3	Delgado	Grasa entre las protuberancias de las vértebras; las apófisis transversas no se palpan, tiene cobertura de grasa sobre las costillas; la tuberosidad isquiática no se distingue; la cruz, los hombros y el cuello acentuado.
4	Moderadamente delgado	Costillas débilmente distinguibles, raíz de la cola prominente. La tuberosidad coxal no es distinguible, cruz, hombro y cuello no están descarnados.
5	Moderado	Lomo aplanado, las costillas no se distinguen pero se palpan, puede notarse grasa alrededor de la cola principalmente, la cruz aparece redondeada, el hombro y el cuello están fusionados uniformemente.
6	Moderadamente gordo	Grasa sobre las costillas, grasa blanda alrededor de la raíz de la cola; depósito de grasa principalmente a los lados de la cruz, detrás de los hombros y a lo largo del cuello.
7	Gordo	Puede haber pliegues en el lomo; las costillas se pueden palpar individualmente pero se nota que entre ellas hay acumulo de grasa, hay grasa alrededor de la raíz de la cola; se encuentran depósitos de grasa a lo largo de la cruz, hombros y cuello.
8	Obeso	Arrugas bajo el lomo, dificultad para palpar las costillas, grasa muy blanda alrededor de la raíz de la cola, el área alrededor de la cruz está llena de grasa, también detrás del hombro; hay notable engrosamiento del cuello, grasa depositada a lo largo de la cara interna del muslo.
9	Muy obeso	Arrugas bajo el lomo, aparecen parches de grasa sobre las costillas, prominencia alrededor de la raíz de la cola, a lo largo de la cruz, detrás del lomo, y a lo largo del cuello, grasa a lo largo de la cara interna de los muslos que pueden friccionarse continuamente, flancos llenos de grasa.

esta cohorte. Bajo esa premisa, estudios muestran que la prevalencia de obesidad en la población de caballos y ponis a nivel mundial, ha aumentado de un 20% a 50% en los últimos años (McCue *et al.*, 2015). Incluso, un estudio realizado en Chile, en la región De los Ríos, en 113 caballos Pura Raza Chileno de entre seis y quince años de edad, utilizando la escala de Henneke, mostró que un 43,4% de los ejemplares presentaba una CC de 7 mientras un 36,2% se encontraba con una CC de 8 o más (Soto, 2013).

La mayoría de los ponis y caballos afectados con SME son caracterizados por obesidad generalizada y/o regional, incluyendo engrosamiento de la cresta de cuello o ligamento nucal (también llamado cuello crestado), o un patrón de tejido graso subcutáneo expandido en la base de la cola, prepucio, alrededor de las glándulas mamarias y detrás de los hombros (uni o bi lateral) (Johnson *et al.*, 2010). Esto no se considera una causa primaria de SME, ni puede ser usado como criterio diagnóstico, pero sí es un marcador de una disfunción metabólica subyacente que, dependiendo de otros factores ambientales (dieta y nivel de actividad física), lleva al acrecentamiento del tejido adiposo (Godoy, 2015).

El tejido adiposo está constituido por varias clases de células adiposas o adipocitos, las cuales producen variadas proteínas, incluyendo citoquinas adiposas pro-inflamatorias derivadas de leucocitos y otro tipo de proteínas similares a hormonas denominadas adipoquinas (Leptina, Adiponectina, Resistina), las que ejercen efectos locales (paracrino) y/o sistémicos (endocrinos) (McCue *et al.*, 2015). Aunque pequeñas cantidades de estas proteínas son producidas normalmente en el organismo, la presencia de altas cantidades de tejido adiposo, en estados de obesidad, aumenta los niveles de secreción de estas mismas, las que entran en circulación y ejercen influencias patológicas sobre diferentes tejidos, incluyendo el de origen (Johnson *et al.*, 2010). Se ha sugerido que niveles circulantes elevados de estas moléculas contribuirían al desarrollo de resistencia a la insulina (RI) y laminitis en caballos obesos, mostrando incluso una relación inversa entre CC y sensibilidad a la insulina, así como una relación directa entre adiposidad aparente, concentraciones de insulina en reposo y marcadores de inflamación en sangre (McCue *et al.*, 2015). Estas adipoquinas y citoquinas inflamatorias se encuentran normalmente implicadas en diversos procesos, como son: regulación del peso corporal (Leptina/Adiponectina), función inmune (TNF α /IL-1/IL-6), función vascular (Angiotensinógeno e Inhibidor del Plasminógeno-1), función reproductiva (estrógenos/cortisol) y desarrollo de resistencia a la insulina (Resistina, cuya principal consecuencia es una alteración en la absorción de glucosa, entre otros) (McCue *et al.*, 2015).

Por ejemplo, el incremento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias provoca, entre otros, un aumento en la secreción de leptina, la cual también se ve afectada por género, ciclo

estral en yeguas y sensibilidad a la insulina. La leptina se relaciona con la ingesta de alimento y gasto de energía, mediando sus efectos al disminuir la ingesta, aumentar el gasto energético y a su vez inhibir la producción de adiponectina. Esta última, ya sea en peso molecular alto o total, tiene una concentración en sangre inversamente proporcional al peso vivo, es decir, hay concentraciones bajas en caballos obesos cuando son comparados con los caballos control. Por otro lado, similar a los humanos, en caballos, la concentración de leptina incrementa con el aumento de peso y disminuye con la restricción dietética y pérdida de peso, ya que uno de sus principales roles en tejido periférico es prevenir la acumulación de lípidos. Se han registrado altas concentraciones de ésta en caballos y ponis resistentes a la insulina, incluyendo animales no obesos, sin embargo, no fue útil en la identificación de animales propensos a laminitis, aunque si fue fuertemente asociada con la CC. En contraste, un estudio realizado por McCue y colaboradores, mostró que las concentraciones de adiponectina en sangre, la cual funciona como un sensibilizador a insulina, fueron correlacionadas positivamente con un estado de laminitis (McCue *et al.*, 2015). Por lo tanto, al detectar hiperleptinemia se puede confirmar que están ocurriendo cambios en el metabolismo graso y es posible asociarlo a una consecuente desregulación de insulina. Es así como la hiperinsulinemia e hiperleptinemia pueden contribuir al llamado estado metabólico “fácil de mantener”, el cual los dueños describen como animales que mantienen un peso regular a pesar de un bajo consumo de alimento, que es muy reconocido en caballos con SME (Frank, 2015). Como resultado vemos un incremento del peso corporal, una respuesta inflamatoria generalizada, alteración de la sensibilidad a la insulina y aumento de la producción de cortisol (Fuentes y Marín-Baldo, 2013).

Por otro lado, la expresión en sangre de ARNm de factor necrótico tumoral- α (TNF- α) e interleuquina-1 β (IL-1 β), ambos secretados por tejido adiposo, se encuentra aumentada en caballos obesos, así como también en un grupo de ponis propensos a laminitis, lo que puede contribuir independientemente a una desregulación micro-vascular. Por ejemplo, una vaso-espasticidad exacerbada (por aumento en la producción de endotelina-1 y reducción de óxido nítrico), estrés oxidativo aumentado, permeabilidad vascular incrementada, expresión aumentada de moléculas de adhesión endotelial e inhibición de la señalización de insulina pueden ser todas atribuibles a la acción del TNF- α (Johnson *et al.*, 2010).

Desregulación de insulina

El término desregulación de insulina fue introducido para abarcar problemas de aumento en la secreción de insulina, disminución de su eliminación hepática y resistencia a insulina periférica (Frank, 2015). Se describe que, entre diferentes razas equinas, la concentración de insulina en ayuno, el nivel de insulina 75 minutos después de la administración de azúcar con un jarabe de maíz oral, y triglicéridos séricos en ayuno, fueron las variables más consistentemente elevadas en animales con un historial de laminitis, y a su vez éstas tres estarían aumentadas en caballos con obesidad, al ser comparados con caballos no obesos (McCue *et al.*, 2015). Se describe que caballos genéticamente predispuestos, primero desarrollan hiperinsulinemia postprandial y, mientras la condición progresa, desarrollan resistencia a insulina (RI) con hiperinsulinemia en ayuno. Esto debido a que, altas concentraciones de insulina, pueden inducir RI a través de una desensibilización homóloga de las células responsables de su producción. Esta hiperinsulinemia en ayuno es la última anomalía en desarrollarse, debido a que los ácidos grasos estimulan la secreción de insulina, y/o por el desarrollo de una hiperplasia de células beta pancreáticas (Frank, 2015). Así mismo, la disfunción de los adipocitos induciría una disminución de la sensibilidad a la insulina o RI, ya que, el aumento de Resistina en sangre, provoca el aumento de la expresión de TNF α , el cual, por una parte, es un fuerte inhibidor de Adiponectina (adipoquina encargada de aumentar la sensibilidad a insulina); y, por otra parte, es responsable de la disminución de la expresión de GLUT-4, además de disminuir el transporte a través del mismo (McCue *et al.*, 2015). Esta RI se define como una falla de los tejidos para responder adecuadamente a la insulina circulante y en consecuencia se produce una alteración en el control de la concentración de glucosa en sangre, por lo que se presenta una hiperinsulinemia basal y/o una respuesta excesiva de la insulina a una prueba con glucosa endovenosa u oral. La mencionada falla puede ser clasificada como compensada o descompensada: la resistencia compensada se refiere a un estado en el cual el páncreas responde a la resistencia periférica produciendo más insulina de lo normal, combinado con una disminución de la depuración de la misma, resultando en una hiperinsulinemia (De Graaf-Roelfsema, 2014). Esta reducción de su eliminación, donde aproximadamente el 80% de la insulina endógena es removida por el hígado, se piensa que es un mecanismo para preservar la función de las células beta y también para mantener los niveles de insulina periférico frente a una resistencia a insulina

(McCue *et al.*, 2015). O RI descompensada, en la cual el páncreas no es capaz de producir suficiente insulina y hay un control deficiente de la glicemia; los caballos usualmente desarrollan RI compensada (RIC) (Durham *et al.*, 2009). La mencionada hiperinsulinemia en ayuno es frecuentemente acompañada por normoglicemia, lo que sugiere una RIC, es decir, se mantiene la homeostasis de glucosa. El reconocer que entre las distintas razas equinas hay diferencias en la sensibilidad a la insulina, concentración de insulina en ayuno y la respuesta insulínica a una prueba de azúcar oral (OST) complica aún más el desarrollo de una definición clínica universal de RI en caballos. Aunque la opinión de consenso actual es que una concentración de insulina en ayuno mayor a 20mU/L indica una RI (McCue *et al.*, 2015).

Por otro lado, el rol del eje entero-insular (Figura N°1) y los efectos directos de los carbohidratos ingeridos en la producción de incretinas intestinales, son una potencial herramienta

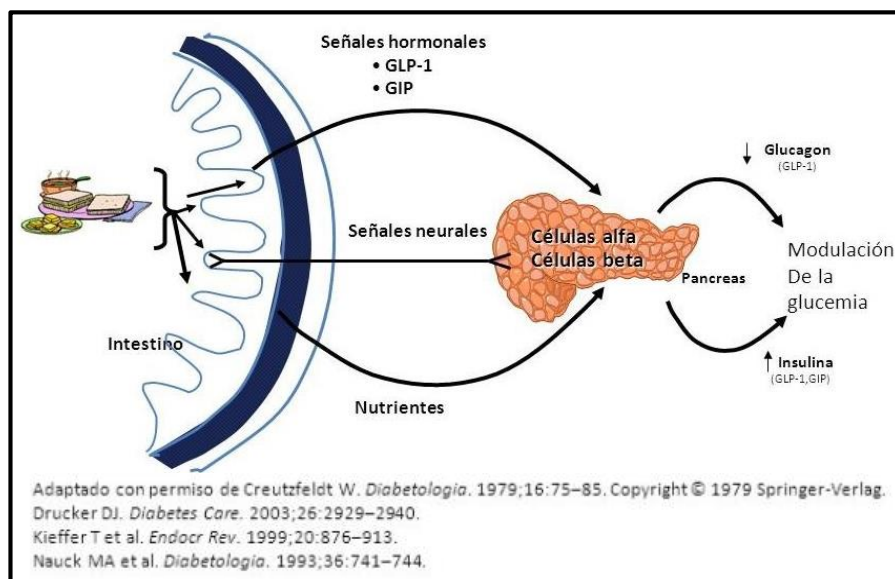


Figura Nro. 1: Eje entero-insular.

diagnóstica del SME (De Graaf-Roelfsema, 2014), debido a que estimulan la secreción de insulina. Péptido Similar a Glucagón tipo 1 (“*glucagon-like peptide-1*” o GLP-1) y Polipéptido Insulinotrópico Dependiente de Glucosa (“*glucosedependent insulinotropic polypeptide*” o GIP), son hormonas secretadas por el intestino delgado en respuesta a señales de nutrientes (forrajes ricos en azúcares simples, almidón y proteínas); éstas potencian la secreción de insulina mediada por glucosa desde las células pancreáticas beta, así se explica la obtención de una mayor respuesta secretora de insulina mediante la administración oral de glucosa comparada con la administración endovenosa (McCue *et al.*, 2015); y enlentecen el vaciado gástrico, mientras las concentraciones de glucosa van elevándose después de

alimentarse, esto minimiza la hiperglicemia postprandial. Por lo tanto, la secreción de insulina en exceso después de las comidas puede ser atribuida a una regulación alterada de las hormonas incretinas (GLP-1 y GIP), es decir, un aumento en la secreción o una disminución de la eliminación, las que son degradadas por la enzima dipeptil transferasa-4 (Frank, 2015).

Así como la absorción de glucosa, por parte de la mayoría de las células del cuerpo, es influenciado por insulina, el endotelio vascular también se ve directamente afectado por ésta, de tal manera que una interferencia en la absorción y acumulación de glucosa, promoverá una vasoconstricción y agregación plaquetaria-leucocitaria en las superficies endoteliales (Johnson *et al.*, 2010), produciendo una hipoxia de la interface lamina-casco y un aumento en la actividad de proteasas en el tejido (metaloproteinasas de la matriz), siendo ambos capaces de incrementar la probabilidad de falla estructural en la interface lamina-casco (McCue *et al.*, 2015).

Una hiperglicemia, como consecuencia a la RI avanzada, tiene diversos efectos adversos sobre variados procesos en el organismo. En un comienzo, se citaba frecuentemente la desregulación de glucosa como explicación del riesgo de laminitis asociado a resistencia a la insulina. Esta teoría estaba basada en la observación, usando un modelo *in vitro*, de los queratinocitos de la lámina del casco, los que demostraron tener un alto requerimiento de glucosa, por lo que se creía que la separación de los queratinocitos desde la membrana basal ocurría cuando había insuficiencia en la utilización de glucosa debido a la falla en la función de la insulina. Recientemente, se ha demostrado que la insulina no es la responsable de la absorción de glucosa en la interface lamina-casco, ya que el transportador de glucosa dependiente de insulina (GLUT-4) no está presente en los queratinocitos del casco (Johnson *et al.*, 2010), derribando así la teoría antes expuesta.

Por lo que, al presentarse un equino con estado de obesidad, RI e hiperinsulinemia, consecuentemente habrá una transformación de las células endoteliales a un estado de espasticidad que eventualmente puede llevar a un bloqueo de los capilares de órganos vitales

y/o de la interface lamina-casco; y un daño oxidativo del endotelio provocado por el exceso de peróxido de nitrito, resultante del consumo de óxido nítrico por los radicales libres, el cual estimula el metabolismo del ácido araquidónico y la peroxidación lipídica de las células endoteliales, esto último debido a el rol de las proteínas secretadas en exceso por el tejido adiposo. Esta alteración de la funcionalidad de las células epidérmicas que componen las laminillas del casco del equino, sumado a la vasoconstricción aumentada, oxidación celular y adhesión endotelial exacerbada puede describirse como una disfunción endotelial, la que contribuye al desarrollo de una posible laminitis (Fuentes y Marín-Baldo, 2013). Por lo tanto, perturbaciones en la regulación y acción de la insulina y la glucosa independientemente podrían llevar a una disfunción endotelial como base para una laminitis que acompaña a la RI (Johnson *et al.*, 2010).

Laminitis

Se suele definir laminitis como una inflamación idiopática con compromiso hemodinámico

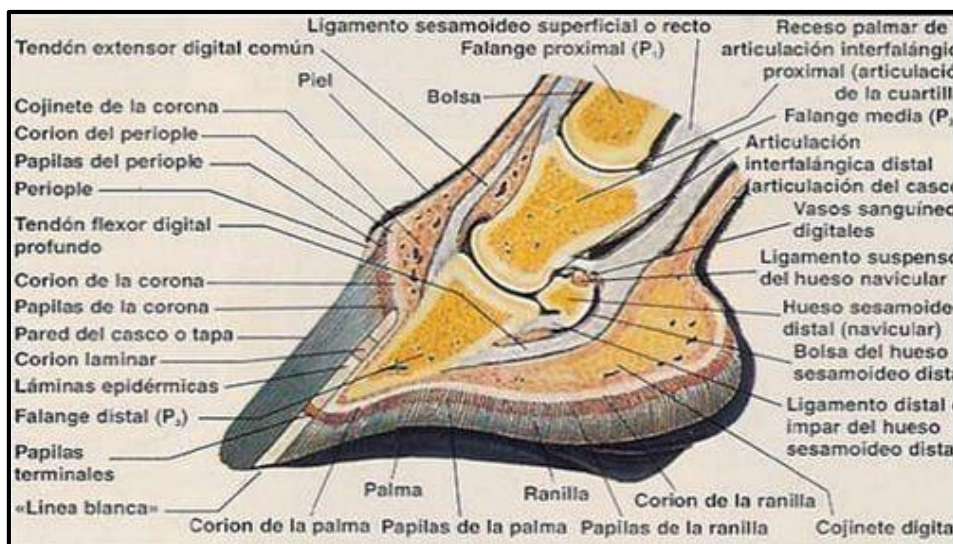


Figura Nro. 2: Estructuras sub-murales del dedo equino. Edward Daniel Calle Torres; <https://www.engormix.com/equinos/articulos/por-usar-herraduras-t28521.htm>

y de irrigación de las estructuras submurales del pie (Figura N°2). Es decir, la ocurrencia de una disfunción y falla de la unión dermo-epidermal entre la muralla del

casco y la falange distal, lo que se expresa como separación entre el queráfilo (estructura cornea del casco) y el podófilo (correspondiente a la dermis del pie), resultando en un compromiso del soporte digital (Godoy, 2015). Hay varias causas aparentes de laminitis, las cuales se pueden clasificar según su origen en laminitis por: causas inflamatorias, sobrecarga

de peso en pie, nutrición inadecuada y endocrinopática, siendo esta última la categoría de mayor interés en el SME.

Una laminitis endocrinopática se define como aquella que se desarrolla por influencias hormonales no inflamatorias y puede ser sub clasificada en 1.- laminitis por aumento de la actividad de glucocorticoides, asociada a la disfunción de la *pars intermedia* de la glándula pituitaria y/o al exceso de administración exógena de corticoides; 2.- laminitis por resistencia a la insulina, asociada al SME (Godoy, 2015).

Estudios histológicos han demostrado que ésta última difiere de otra reportada en modelos inflamatorios, en que la rápida y devastadora disrupción de la membrana basal vista en modelos inflamatorios no ocurre en modelos endocrinos. La mayoría de los casos de laminitis por causas endocrinas fueron asociados con una fase subclínica prolongada, con cambios evidentes e histológicos (predominantemente anillos/líneas de laminitis y separación de la línea alba) sin historial clínico de dolor. Estos “anillos” divergentes o de laminitis (Figura N°3) son además indicadores de episodios previos de laminitis (Karikoski *et al.*, 2014), así como una concavidad reducida de la suela o suelas caídas y una línea alba engrosada, son otros potenciales indicadores de laminitis subclínica (Morgan *et al.*, 2015).



Figura Nro. 3: Líneas divergentes o laminíticas. Gabino Fernández Baquero; <https://www.farriergabino.com/cenos-en-los-cascos/>

Dentro del cuadro de laminitis, es posible distinguir tres fases, las que ayudan a la comprensión, abordaje terapéutico y pronóstico del mismo: desarrollo, aguda y crónica. La fase de desarrollo dura entre 24 y 40 horas, antes de la aparición de signos clínicos en el pie, mientras se produce el compromiso a nivel sistémico, por lo que el cuadro no es perceptible hasta la siguiente fase. Fase aguda: desde la aparición de signos clínicos como dolor del pie

y cojera al trote, hasta la aparición de evidencias radiológicas del inicio de movilidad de la falange distal dentro del casco. Fase crónica: se inicia con el movimiento de la falange distal y puede durar indefinidamente con signos como cojera intermitente o persistente, dolor del pie, permanecer echado, deformación de cascos e incluso desprendimiento del mismo por exungulación (Godoy, 2015).

Es así como la laminitis primaria, la cual es desarrollada en ausencia de otras causas reconocidas, como exceso de grano, retención de placenta, colitis, cólico o pleuroneumonía (McCue *et al.*, 2015), en el SME, puede ser descrita como consecuencia de un desorden endocrino y asociada disfunción vascular, provocada por altas concentraciones adipoquinas en sangre y/o por el estado de resistencia a insulina e hiperinsulinemia.

Formas de Diagnóstico de Síndrome Metabólico Equino

El diagnóstico de síndrome metabólico equino (SME), puede establecerse basado en el historial (episodios de laminitis previos), signos clínicos (CC, medidas de adiposidad, signos clínicos de laminitis, morfología del casco), imagenología (radiografías de dedo) y documentación de laboratorio que identifique una resistencia a insulina sistémica o desregulación de insulina (Burns, 2016). La relación entre las características fenotípicas primarias y las mediciones diagnósticas usadas en el área clínica e investigación son complejas, los fenotipos metabólicos medidos rutinariamente (insulina, respuesta a la insulina, adipoquinas, adiposidad, entre otros), son altamente influenciadas por el ambiente y varían por factores fisiológicos como edad, raza y sexo. Además, no todos los componentes del síndrome, como por ejemplo obesidad, pueden estar presentes en individuos con trastornos metabólicos subyacentes, por lo que la variabilidad en las mediciones bioquímicas y la inconsistencia en los signos clínicos entre individuos en riesgo de desarrollar laminitis, hacen difícil establecer un criterio de diagnóstico claro o un consenso fenotípico (McCue *et al.*, 2015).

Aunque muchas técnicas han sido descritas y validadas para la evaluación de sensibilidad a la insulina en caballos adultos, algunas pruebas resultan más fáciles que otras para el uso en campo (Burns, 2016).

Independiente a lo anterior, la hematología y bioquímica sérica de animales afectados con SME están ocasionalmente alteradas, por ejemplo: los triglicéridos pueden estar medianamente elevados en algunos casos y esto está relacionado con la concentración de insulina sérica, mientras que la glucosa basal se encuentra pocas veces elevada, debido a la poca incidencia de RI descompensada en esta especie (Morgan *et al.*, 2015). En general, las pruebas estándar preferidas en medicina veterinaria equina para este propósito son el método *Clamp* euglicémico hiperinsulinémico y la prueba de tolerancia a glucosa endovenosa insulino-modificada muestreada frecuentemente; ambas pruebas entregan información útil sobre el grado de desregulación de la insulina en caballos, pero son altamente engorrosas para el uso en la práctica clínica. Por otro lado, la medición de insulina basal y concentración de glucosa, la prueba de azúcar oral (OST) y la prueba de tolerancia a insulina y glucosa combinadas (CGIT), son todas más factibles de realizar en la práctica en terreno y pueden entregar información útil si se realizan correctamente y se interpretan cuidadosamente. Estas tres pruebas (insulina basal, OST y CGIT) son mucho más específicas que sensitivas, por lo que los resultados normales en éstas no descartan un falso negativo (Tabla N°2) (Burns, 2016).

Tabla Nro. 2: Prueba de Azúcar oral y Prueba de insulina y Glucosa combinadas

Test	Protocol	Interpretation
Basal insulin concentration	Single blood collection in RTT	<20 mIU/L considered normal
OST	Owner administers light corn syrup (15 mL/100 kg PO); blood sample collected in RTT 75 min after dosing for measurement of insulin concentration	Insulin concentration >60 mIU/L suggests IR
CGIT	Measure baseline glucose concentration, then inject 150 mg/kg dextrose IV, followed immediately by 0.1 IU/kg regular insulin; collect blood for glucose concentration at 1, 5, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, and 150 min after dosing; measure insulin concentration at 45 min after dosing	IR suggested if glucose concentration > baseline value or if insulin concentration >100 mIU/L at 45 min

Abbreviations: IV, intravenous; RTT, red top tube.

Modified from Burns T, Toribio R. Endocrine diseases of the geriatric equid. In: Sprayberry K, Robinson NE, editors. Robinson's current therapy in equine medicine. 7th edition. St. Louis (MO): Elsevier; 2015. p. 582-90.

Mediciones basales

La medición de insulina basal, además de ser un punto auxiliar importante en el diagnóstico de SME, ofrece información valiosa tanto para monitorear el progreso del mismo, como para advertir un riesgo de laminitis y guiar una posible intervención

(Morgan *et al.*, 2015). Se debe considerar que un estrés fisiológico, en forma de ejercicio o dolor intenso, disminuirá la concentración de insulina en caballos, creíblemente atribuido al incremento de catecolaminas circulantes que inhiben la insulina (Gordon *et al.*, 2007). Se recomienda que la medición de esta hormona se realice después de aproximadamente seis horas de ayuno, ser muestreado en la mañana antes de entregar cualquier suplemento alimenticio y habiendo dado acceso a preferentemente heno remojado o bajo en carbohidratos no-estructurales durante la noche anterior, en vez de libre pastoreo (Frank *et al.*, 2010). Esta prueba es, por lo tanto, recomendada y puede ser incluida en evaluaciones de bienestar animal para caballos de alto riesgo, es decir, ejemplares con una madre o un padre afectados con SME y aquellos de razas con mayor prevalencia a desregulación de insulina. Y como se explicó anteriormente, las concentraciones de insulina en ayuno aumentan a medida que la sensibilidad a la insulina de los tejidos disminuye, esto se refiere a una RIC, explicado por un aumento del flujo de ácidos grasos hacia las células beta pancreáticas, disminución de la eliminación hepática de insulina o hiperplasia de células beta del páncreas, este mecanismo es responsable de la conocida hiperinsulinemia (>20mU/L) en ayuno (Frank, 2015).

La manera ideal de hacer una prueba de insulina o glucosa basal es: obtener una muestra de sangre mediante venopunción de yugular externa con jeringa de 10ml, obteniendo una cantidad de sangre suficiente para la realización de la prueba en laboratorio si se requieren hacer los dos exámenes con la misma muestra. El animal debe estar en ayuno de 8 horas y sin estrés o antes de cualquier actividad física. Por cada animal se deben extraer como mínimo 8 ml de sangre y distribuirlos sin aguja de la siguiente manera: 5ml de sangre en un tubo para muestra de sangre con tapa roja, (sin anticoagulante) para perfil bioquímico y mediciones hormonales; y 3 ml de sangre en un tubo de tapa gris (con 7,5mg de fluoruro de sodio) para determinación de glicemia. Estos tubos, una vez llenos y homogenizados, se deben trasladar al laboratorio de química de elección del médico veterinario, en un plazo máximo de 12 horas, manteniendo la muestra refrigerada durante ese tiempo (Kaczmarek *et al.*, 2016).

La leptina es también un indicador útil al ser medida de manera basal, siendo considerados resultados alterados valores obtenidos por sobre 4ng/ml, esto indicaría que el tejido adiposo se encuentra posiblemente anormal y secreta cantidades excesivas de la hormona en cuestión. Esta hiperleptinemia está asociada a una desregulación de insulina, por lo tanto, se debe aconsejar, al propietario de los caballos afectados, realizar una prueba dinámica (como OST), incluso si las concentraciones de insulina en ayuno se encuentran dentro de los rangos normales (Frank, 2015).

Mediciones/Pruebas dinámicas

Estas pruebas son más sensitivas que las basales, entre ellas podemos encontrar las que pueden realizarse en terreno, como la prueba de respuesta a insulina endovenosa y la prueba de tolerancia a glucosa e insulina combinadas (CGIT), siendo esta última la prueba recomendada para medir sensibilidad a insulina en casos clínicos (Frank *et al.*, 2010) y en recientes estudios de SME. Otra opción de examen dinámico es la prueba de azúcar oral (OST) la cual determina la respuesta de insulina postprandial e incluye la respuesta de hormonas gastrointestinales del eje entero-insular, en vez de la sensibilidad o resistencia a la insulina de todo el organismo (Frank, 2015).

✓ Prueba de azúcar oral (OST): esta prueba se realiza administrando jarabe de maíz de manera oral, entregando así una dosis de glucosa que induzca una hiperinsulinemia postprandial transitoria (definida como concentración de insulina en sangre $>85\text{mU/L}$). Se extrae una muestra de sangre, como se explicó anteriormente, utilizando un tubo de tapa roja (es decir, sin EDTA, para mediciones hormonales), dos horas luego de la administración del jarabe. (Dunbar *et al.*, 2016). Cabe destacar que los caballos no desarrollan laminitis como resultado de OST, pero los dueños a veces son reticentes a darle la dosis de azúcar antes mencionada a caballos con sospecha de desregulación de insulina, por esto se recomienda para estos casos un acercamiento en dos pasos. Lo primero es medir la concentración de insulina en ayuno, ya que caballos con una desregulación de insulina o hiperinsulinemia en ayuno, moderada o severa, desarrollará probablemente una laminitis. Si la concentración de insulina en ayuno está dentro de rango de referencia, se puede realizar la OST para identificar caballos mayormente afectados (Frank, 2015).

✓ Prueba de Insulina y Glucosa combinada (CGIT): para llevar a cabo esta prueba, el caballo debe estar en ayuno desde la noche anterior y con un catéter ya puesto. Se debe tomar una muestra de sangre pre infusión (con la misma metodología anteriormente descrita) y luego infundir una solución de 150mg/kg de peso vivo de dextrosa al 50% ($150\text{ml}/500\text{kg}$ de peso), seguido inmediatamente por $0,10$ unidades/kg de insulina ($0,5\text{ml}/500\text{kg}$ de peso) (Dunbar *et al.*, 2016). Se extraen muestras de sangre a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos post inyección. Posterior a esto, se definirá como RI la mantención de la concentración de glucosa, medida con un glucómetro de mano, por sobre el rango después de los 45 minutos o más, midiendo a continuación la concentración de insulina (después de los 45 minutos), entregando así información sobre el *peak* de insulina. Concentraciones mayores a $100\mu\text{U/ml}$ por radioinmuno-ensayo son anormales. Se ha descrito un leve riesgo de generar hipoglicemia en el animal al realizar esta prueba, por lo que se deben tener a mano siempre dos jeringas de 60ml con dextrosa al 50% para administrarlas en caso de observar sudoración, fasciculaciones musculares o debilidad, o si la concentración de glucosa en sangre cae por debajo de los 40mg/dl (Frank, 2015).

Tratamiento de Síndrome Metabólico Equino

Tratamiento dietario y ejercicio:

El primer paso es remover cualquier alimento concentrado y premios altos en azúcar de la dieta, ya que ambos podrían contribuir a un aumento de peso y glicemia en el paciente. En cambio, la dieta debe basarse en un forraje con un contenido bajo a medio (menor a 10%) de carbohidratos no estructurales (NSC), por ejemplo, heno remojado (Frank *et al.*, 2010). Se debe tener en cuenta que la pérdida de peso en caballos que se alimentan a pastoreo puede resultar dificultosa, debido a que no es posible determinar la ingesta calórica exacta del animal (el cual normalmente come entre 2-2,5% de su peso aproximado en materia seca en 24 hrs). Es por esto que es preferible confinar al animal desde el comienzo para ayudar a la pérdida de peso, entregándole sólo el 1,5% de su peso vivo en alimento (Morgan *et al.*, 2015).

Por otro lado, se ha demostrado que, a pesar de mantener una alta concentración de leptina a través de variados esquemas de manejo alimentario (pastoreo v/s heno; en loteos secos v/s alimentación con concentrado), la variabilidad en sus concentraciones fue minimizada cuando los animales afectados fueron alimentados con heno (el cual también fue asociado a una reducción en las concentraciones de insulina y glucosa de los mismos) (Burns, 2016). Es así como, el suministro de una dieta compuesta primariamente de heno, el cual mostró contener, a través del análisis del forraje, menos de un 10% de NSC en base a la materia seca; se debe además proveer al animal algún tipo de equilibrador de ración, para asegurar una adecuada ingesta de minerales y vitaminas, esto es básico para el manejo dietario en casos con SME. Las metas nutricionales, como ya fue mencionado, incluyen minimizar los carbohidratos no estructurales en la dieta (azúcares, almidones y fructanos) y alentar una pérdida de peso gradual y segura, aunque, en el caso de yeguas gestantes, los tiempos y ritmo de la baja de peso apropiada y segura para mantener la preñez, no son actualmente claros. En este caso, la prevención de una ganancia de peso excesivo previo a la gestación y durante los primeros dos tercios, parece ser una meta razonable, para evitar alterar su rutina alimentaria. Incluso, el acceso continuo a forraje, en bajas cantidades, puede ser importante para maximizar la fertilidad en yeguas, particularmente en aquellas que necesiten restricción dietaria como parte de un plan de tratamiento para SME/RI. Incluso, un estudio que compara los efectos de la composición dietaria en la sensibilidad a insulina en yeguas gestantes,

mostró que el suministro de una dieta rica en azúcar y almidón realzó la RI, comparado con una dieta de sólo forraje (Burns, 2016). A pesar de la recomendación de disminuir la ración de alimento diario, se debe tener en cuenta que no es recomendable alimentar con menos del 1% del peso corporal en materia seca, debido a los potenciales problemas que puede generar en el funcionamiento del intestino grueso en estos animales (Morgan *et al.*, 2015).

Esta restricción dietaria, combinada con ejercicio, ha demostrado mejorar la sensibilidad a insulina en equinos obesos con RI; pero, a su vez, un ejercicio ligero sin restricción de dieta puede no ser suficiente para evidenciar cambios en la utilización de insulina ni pérdida de peso (Ungru *et al.*, 2013).

El ejercicio recomendado debe ser adecuado a cada animal de manera individual, teniendo en cuenta su raza, estado físico y las facultades disponibles del dueño, empezando con pequeños periodos de ejercicio idealmente en una superficie suave. Aunque el sólo cambio de pastoreo a alimentación en confinamiento puede ser insuficiente para mejorar la sensibilidad a insulina, quitar el ejercicio por completo (al dejar en confinamiento), puede ser un factor detonador de laminitis por sí mismo en caballos con SME (Wylie *et al.*, 2013).

El ejercicio en particular puede ser muy valioso, ya que es seguro, no significa un alto costo para los dueños y ha demostrado ser altamente efectivo en mejorar la sensibilidad a insulina, tanto siguiendo un agudo ritmo de ejercicio o uno paulatino, en conjunto con una pérdida de peso y una mejora en la CC. Tan solo 30 minutos de trote diario es útil, provocando una mejora en la sensibilidad a insulina en animales obesos o delgados (Burns, 2016). Se recomienda comenzar con sesiones de 2 a 3 veces por semana durante 20-30 minutos, e ir aumentando progresivamente la intensidad del ejercicio, su duración y el número de sesiones por semana (Tinworth, 2010).

Tratamiento farmacológico:

- Metformina: este medicamento anti-hiperglicémico, utilizado en caballos resistentes a la insulina, reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis, incrementa la sensibilidad a insulina en el músculo, mejora la captación y utilización de glucosa periférica y estimula indirectamente la proteínquinasa activada por AMP, un importante regulador del metabolismo energético (Rendle *et al.*, 2013); además disminuye la absorción de glucosa en el intestino delgado en caballos experimentales, lo que no significa que produzca una deficiencia en su absorción *per se*, sino más bien, aumenta la utilización de glucosa a nivel de enterocitos, antes de ser ingresada al torrente sanguíneo (Durham, 2016), disminuyendo así, la glicemia postprandial y basal, sin estimular la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia. Ésta se utiliza en dosis de 15mg/kg por vía oral cada 12hrs en tratamientos que, a corto plazo (dos semanas), ya muestran resultados favorables (Tinworth, 2010). Considerando que su viabilidad oral, en equinos, reporta ser de un 7,1%, a diferencia de otras especies, en quienes alcanza hasta un 50-60% (Morgan *et al.*, 2015), se puede poner en duda su real efectividad en tratamientos de SME (Durham, 2016).

- Levotiroxina: se ha descrito que, al incrementar la concentración de tiroxina circulante, ésta acelera la pérdida de peso, al estimular la tasa del metabolismo basal (Kaczmarek *et al.*, 2016), lo que sugiere que produce lipólisis y movilización de depósitos grasos, además de aumentar hasta el doble la sensibilidad a insulina inicial y disminuir levemente las concentraciones de insulina sérica (Durham, 2016). Este fármaco puede ser administrado por periodos de 8 a 48 semanas, sin efectos cardiovasculares secundarios (Kaczmarek *et al.*, 2016). Se administra en dosis de 48 mg/día junto con alimento, durante 3 a 6 meses, en combinación con dieta y ejercicio. Cuando se produzca una baja de peso y se adquiera una condición corporal de mínimo 4 según la escala de Henneke, se disminuye la dosis a 24 mg/día durante dos semanas, para después administrar 12 mg/día durante otras dos semanas más (Tinworth, 2010). Caballos miniaturas y ponis pueden ser tratados inicialmente con dosis de 24 mg/día oral, por el mismo periodo de tiempo (Frank 2009). A esta dosis, el fármaco actúa como estimulante del metabolismo, sin tener un impacto en la salud general del equino;

a pesar de que los niveles de T4 llegan a ser superiores que los rangos referenciales, no se registran signos de hipotiroidismo en los animales tratados con esta dosis (Robinson y Sprayberry, 2009). Se recomienda que caballos tratados con levotiroxina no sean confinados en establo, debido a los potenciales aspectos del bienestar que se puedan ver afectados cuando se administra una droga inductora de actividad (Morgan *et al.*, 2015). Estudios en yeguas tratadas con levotiroxina, registran una pérdida de peso del 0,5% semanalmente al ser utilizada en un régimen incremental de dosis de 0,05 a 0,20 mg/kg diarios, durante 8 semanas, mientras el mismo estudio prolongado, pero en dosis de 0,1 mg/kg, fue asociado a una pérdida de aproximadamente 0,6% de peso semanal, durante un periodo de 16 semanas, sin embargo, ésta baja de peso no continuó a pesar de haber alargado el tratamiento por más de 48 semanas (Durham, 2016).

- Tiazolidinedionas: es un grupo de medicamentos que sensibilizan o incrementan la acción de la insulina, con lo que producen una disminución de los niveles de glucemia en humanos. Entre ellos podemos encontrar Troglitazona, Pioglitazona, Ciglitazona y Rosiglitazona. Estos fármacos provocan un incremento del metabolismo lipídico con hidrólisis de los triglicéridos, captación de los ácidos grasos y su conversión en derivados de acetil Co-A. Por su parte la Pioglitazona evidencia mayor descenso de triglicéridos y un menor aumento en colesterol (lípidos de alta densidad), además de aumentar la sensibilidad hepática a la insulina en un 60% (Hernández, 2008). Ésta última, a pesar de ser muy útil en humanos, en equinos resultó ser inútil, al no aumentar la sensibilidad a la insulina en ejemplares con RI producida artificialmente por lipopolisacaridos (Suagee *et al.*, 2011). Aunque en un estudio realizado en caballos no obesos y sanos, se describió que la utilización de Pioglitazona a dosis de 1mg/kg diario, mostró una mayor abundancia de GLUT-1 y una aparente protección de GLUT-4 de tejido adiposo, frente a una supresión del mismo inducido por endotoxinas (Durham, 2016).

OBJETIVO GENERAL

Revisar la información entregada en los últimos años, con el fin de integrar las bases fisiopatológicas del síndrome metabólico equino y buscar entre los tratamientos ya registrados, cual/es son factibles de realizar según los fármacos de los que disponemos en Chile.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Conocer aspectos fisiopatológicos del síndrome metabólico equino.
- 2.** Caracterizar que exámenes son útiles para el diagnóstico del síndrome.
- 3.** Identificar tratamientos aplicables en Chile al síndrome metabólico equino.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Búsqueda y recopilación de información.

Se realizó una revisión de la literatura y documentación para reunir información fisiopatológica que tenga relación con las enfermedades que componen el síndrome metabólico equino, recurriendo a publicaciones científicas de los últimos años. Además, se revisó información sobre cómo diagnosticar y tratar el síndrome metabólico equino, buscando crear una guía útil para el médico veterinario. Se excluyó de la revisión la información proveniente de documentos sin datos suficientes de autor y vigencia dentro de la temporalidad de la búsqueda.

2. Análisis de la información y elaboración de un borrador de guía de tratamiento para Síndrome Metabólico Equino.

La información recopilada, en la fase de búsqueda, fue analizada en conjunto con profesionales del área equina que tuvieran experiencia clínica en el síndrome y sus consecuencias. Este análisis consistirá primeramente en conectar las patologías que componen el SME con el desarrollo de la posterior laminitis. Luego, se procedió a realizar una síntesis del contenido, introducir las diferentes formas de tratamiento que hay el síndrome en cuestión y crear una guía útil para el médico veterinario, incluyendo recomendaciones prácticas en los ámbitos de: identificación de signología clínica y subclínica, posibilidades de tratamiento según la disponibilidad farmacológica en Chile y pronóstico del cuadro.

3. Se organizaron los temas tratados en el borrador antes mencionado y se especificaron los fármacos recomendados, según, dosificación, modo de empleo, tiempo de tratamiento y pronóstico para cada caso.

RESULTADOS

El material consultado para la realización de esta memoria de título corresponde a lo siguiente:

- Revistas científicas: 11
- Libros: 6
- Tesis: 1

El desglose de las publicaciones utilizadas en esta memoria se expone en las siguientes tablas:

Revistas	N° Citadas	Publicaciones
The Veterinary Journal		5
Journal of Veterinary Internal Medicine		3
Equine Veterinary Journal		3
Revista Médica de Costa Rica y Centro América		1
Journal of Equine Veterinary Science		2
Journal of Applied Animal Research		1
American Journal of Veterinary Research		1
Veterinary Record		1
Journal of Animal Science		1
Pferdeheilkunde Equine Medicine		1
Revista Chilena de Nutrición		1

Tesis	N° Citadas	Publicaciones
Determinación de la Condición Corporal en Caballos Pura Raza Chileno de la región De Los Ríos. Valdivia, Chile.		1

Libro	N° Citadas	Publicaciones
Veterinary Clinics of North America: Equine Practice		1
Equine Laminitis		1
Robinson's Current Therapy in Equine Medicine		2
Medicina Interna de Équidos		1
Laminitis en Equinos		1
Alimentos funcionales y nutraceuticos en diabetes, obesidad y síndrome metabólico		1

DISCUSIÓN

A través de los años, la medicina veterinaria se ha visto enfrentada a la compleja tarea de dilucidar las variadas etiologías por las cuales se puede producir uno de los signos clínicos más vistos en la especie equina, la claudicación. Entre muchas de estas causas, podemos encontrar el Síndrome Metabólico Equino (SME), el cual, a pesar de tener un origen de orden sistémico, tiene como consecuencia final cambios estructurales en el dedo, que pueden llegar a ser incompatibles con la vida de animal. Es por esto, que se han realizado variados estudios para entender y así poder detener esta patología, antes de que se produzca una laminitis. Sin embargo, según lo señalado en la revisión bibliográfica, existen variadas hipótesis, en algunos casos, respaldadas, respecto a la fisiopatología del síndrome, las causas y presentación clínica de la laminitis, propuestas por los diferentes autores citados, entre las cuales existen ciertas similitudes, así como también diferencias.

Destacando así, que algunos de los autores citados, que han estudiado el síndrome (Johnson *et al.*, 2010; Frank, 2015; McCue *et al.*, 2015; Morgan *et al.*, 2015) concuerdan en que las bases necesarias para el desarrollo de una laminitis como consecuencia del síndrome metabólico equino, incluyen la presentación de resistencia o desregulación de insulina y obesidad o adiposidad regional en el individuo. Esto último, presentado por Johnson *et al.* (2010), como un componente principal de síndrome, al ser gatillante de una resistencia a insulina (RI), debido al aumento de los niveles de adipoquinas y citoquinas pro-inflamatorias en sangre, las que son secretadas en exceso por los adipocitos, provocando, entre otros, un aumento en la secreción de insulina y menor sensibilidad periférica a la misma; o, como propone McCue *et al.* (2015), sólo como un factor mecánico, que agrava la separación lamina-casco, ya que, al haber un exceso de peso, se verán sobrecargados los vectores de fuerza que se ejercen sobre articulaciones y estructuras óseas, lo que pudiese empeorar una laminitis incipiente.

Anteriormente, se creía que el rol de la resistencia a insulina, en la falla estructural del dedo, se basaba en el bloqueo de la entrada de glucosa en los queratinocitos del casco, esto ha sido descartado por medio de estudios que demuestran que, según explica Johnson *et al.* (2010), estas células no tienen el receptor GLUT-4 (insulino dependiente), por lo que la RI influiría

en la alteración de los niveles de glicemia e insulinemia, más que, directamente en la utilización de glucosa.

Otro punto en el que coinciden ciertos autores (Johnson *et al.*, 2010; Fuentes y Marín-Baldo, 2013; Frank, 2015; McCue *et al.*, 2015; Morgan *et al.*, 2015), es que la desregulación microvascular, a nivel del dedo del equino, es la principal causa de la disrupción del crecimiento normal del casco, sin embargo, tienen diferentes hipótesis de la manera en que ésta se produce. Mientras que Johnson *et al.* (2010) afirma que se debe, por una parte, al efecto de los altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias en sangre (TNF α e IL-1 β), las cuales, producidas en demasía por el exceso de tejido adiposo, en un estado de obesidad, provocarían vaso-espasticidad exacerbada y la transformación pro-trombótica de las células endoteliales de los vasos sanguíneos del dedo, lo que dificultaría la normal perfusión del tejido; junto a Fuentes y Marín-Baldo (2013), proponen a la glucosa como responsable de la vasoconstricción y espasticidad de los vasos que nutren las láminas del casco, debido al exceso en la producción de endotelina-1 y disminución de óxido nítrico en sangre, como consecuencia de la hiperglicemia evidenciada en un estado de resistencia a insulina descompensada, también llamado efectos de glucotoxicidad. Esto último, se puede entender como un complemento de lo propuesto por Pollit (2017), quién afirma que los estudios realizados *in vitro* sobre el tejido en cuestión, en células epiteliales de la lámina basal, los queratinocitos tienen una alta demanda de glucosa y que, al extraer esta última del medio de cultivo (que normalmente mantiene el explante intacto hasta por 8 días), éste sufre una separación de dermis y epidermis pasadas las primeras 36 horas, escenario similar al producido *in vivo* al haber una falla en la perfusión de esta zona.

Por otro lado, los distintos estudios discrepan en el rol de la sensibilidad a la insulina como punto de referencia para el diagnóstico del síndrome, ya que según McCue *et al.* (2015), resultados normales de insulinemia, medida basalmente, no reflejarían una ausencia de disfunción metabólica, ya que, los métodos de medición útiles, como el *Clamp* euglicémico hiperinsulinémico, el cual mide exclusivamente de la acción de la insulina, no son realizables en la práctica de campo; y las pruebas que sí son factibles de realizar en terreno, es decir, medición de insulina y glucosa basal en ayunas o la prueba de tolerancia a glucosa e insulina combinadas (CGIT), son altamente lábiles; esto sumado a las diferencias entre los parámetros registrados como “normales”, entre las distintas razas, dificulta catalogar la concentración de

insulina en sangre como “anormal” o alterada. De la misma manera, Dunbar (2016), asegura que las pruebas hasta ahora utilizadas para el diagnóstico de RI en equinos son aún muy débiles ya que las más típicamente utilizadas, como son concentración de insulina basal y la prueba de azúcar oral (OST) son altamente específicas, pero con baja sensibilidad, por lo que pueden obtenerse muchos resultados falsos negativos, mientras que de manera inversa, CGIT es una prueba con baja especificidad, pero con alta sensibilidad, es decir, alto riesgo de obtener falsos positivos. En cualquiera de los casos, los resultados obtenidos no serían concluyentes. Esto difiere con otros autores (Johnson *et al.*, 2010; Frank, 2015; Morgan *et al.*, 2015), quienes explican que resultados alterados en la medición en sangre de insulina y glucosa basal en ayunas en animales con obesidad, pueden indicar que un paciente si pudiese presentar un SME en curso e impulsar a realizar pruebas dinámicas que complementen los resultados ya obtenidos, como OST y CGIT. Frank (2015) además, explica que la medición de leptina basal en sangre puede ser de utilidad, no para indicar un proceso de laminitis, pero si para descartar o no la realización de pruebas dinámicas, ya que resultados por sobre el rango (hiperleptinemia), advierten una disfunción del tejido adiposo y por lo tanto una alteración en la secreción de citoquinas inflamatorias y adipocinas, resultando, entre otras, en la inhibición de la producción de adiponectina, la cual, como se explicó anteriormente, es un sensibilizador de insulina a nivel periférico, por lo que puede advertir una alta probabilidad de estar en presencia de una resistencia a insulina.

En cuanto al tratamiento del síndrome, varios de los autores (Frank *et al.*, 2010; Tinworth, 2010; Ungru *et al.*, 2013; Wylie *et al.*, 2013; Morgan *et al.*, 2015; Burns, 2016), coinciden en que debe ser multifactorial, es decir, confluir, por una parte, un cambio en la alimentación, al reducir los alimentos altos en carbohidratos no estructurales (NSC), eliminando concentrados y premios altos en azúcar y entregando una alimentación basada en forraje que contenga menos de un 10% de NSC, como por ejemplo, el heno “remojado” o lavado; y por otra parte, una rutina de ejercicios de intensidad variable, según la rutina de trabajo de cada individuo, pero constante en el tiempo. Para ejemplares que no se encuentran realizando ningún tipo de entrenamiento, se recomienda un trote suave durante 30 minutos al día, 3 veces a la semana, en un terreno blando, el cual, de no ser posible debido a la presencia de dolor en las extremidades, es recomendable omitir, dando paso así, a la opción de tratamiento farmacológico.

Estudios de tratamientos realizados en ejemplares diagnosticados con síndrome metabólico equino, arrojan dos fármacos útiles propuestos por diferentes autores (Tinworth, 2010; Rendle *et al.*, 2013; Morgan *et al.*, 2015; Durham, 2016; Kaczmarek *et al.*, 2016), Metformina y Levotiroxina. Éstos describen que la metformina es un medicamento que, en el equino, reduce la producción hepática de glucosa, mejora la captación y utilización periférica de la misma, al incrementar la sensibilidad a insulina a nivel muscular, y reduce su absorción a nivel de intestino delgado, por lo que disminuye los niveles de hiperglicemia, inhibiendo los efectos de la glucotoxicidad descrita anteriormente. Y aunque parece ser muy efectiva, los autores Durham (2016), Kaczmarek *et al.* (2016), describen también la levotiroxina como tratamiento, la cual, siendo administrada por periodos de 8 hasta 48 semanas, es capaz de acelerar la pérdida de peso (en conjunto con el ejercicio y dieta) en el equino, ya que, al incrementar la concentración de tiroxina circulante, aumenta la tasa del metabolismo basal y movilización de depósitos grasos, además de disminuir las concentraciones de insulina y aumentar su sensibilidad. Aunque los medicamentos descritos parecen ser una “salida fácil” como tratamiento del SME, Durham (2016), insiste que se debe reforzar, en el propietario, que lo más indicado para tratarlo es el ejercicio junto a un régimen dietario y que estos fármacos son sólo recomendados para animales que no puedan realizar el ejercicio propuesto, por falta de movilidad a causa del dolor por laminitis, pero que el tratamiento farmacológico por sí sólo muy probablemente no funcionará.

Para el autor de este trabajo, los aspectos en discrepancia entre los autores citados (es decir, el rol que cumple cada componente del síndrome, las pruebas realmente útiles para el diagnóstico del mismo y el mejor tratamiento a seguir), deben tenerse en consideración, pero la decisión del médico veterinario, de cómo proseguir frente a un caso de síndrome metabólico equino, debe adecuarse según el estado de cada ejemplar, es decir, realizar medicina clínica individual.

CONCLUSIÓN

A pesar de que el síndrome metabólico equino (SME) es una patología ya conocida hace varios años en el área de medicina veterinaria, no existe aún una explicación satisfactoria y unificada del desarrollo de laminitis como resultado de las influencias metabólicas que significa el síndrome en cuestión. Consecuentemente, las posibilidades de diagnosticar y posteriormente tratar correctamente una patología que no es comprendida a cabalidad, se hacen aún menores.

Es por esto, que de este trabajo se desprende, que la patología debe ser abordada preferentemente de manera profiláctica, es decir, detener la cascada de alteraciones en los inicios del síndrome, antes de iniciar el proceso de laminitis, el cual podría dificultar un posterior tratamiento.

De las varias formas que se describen, por las cuales puede ocurrir una falla estructural a nivel del dedo del equino, una perfusión irregular de la zona, razón por la que no habría llegada de suficientes nutrientes a los tejidos, sería la causa de la disrupción del crecimiento normal del casco. Se entiende que, el origen de esta desregulación microvascular, sería la alteración de las células epiteliales de los vasos sanguíneos en esta área, provocada por las altas concentraciones de glucosa y/o insulina en sangre, presentes en el individuo con SME, entendiéndose que se trata de una presentación fenotípica de obesidad, resistencia a insulina y laminitis. Por lo que, se considera una hiperinsulinemia y/o hiperglicemia, constantes en el tiempo, como las detonantes de una posterior laminitis.

Existen distintos tipos de pruebas de laboratorio para medir concentraciones de insulina y glucosa en sangre, algunas mejores que otras, pero varias de éstas, difíciles de llevar a cabo en la clínica en terreno, por lo que se incita al médico veterinario a realizar más de un examen complementario, incluyendo pruebas basales y dinámicas, para una mayor exactitud en los resultados; medir glucosa e insulina sérica en ayunas es un buen comienzo, para luego completar el estudio con una prueba de tolerancia a glucosa e insulina combinadas. Con ambas se pueden eliminar falsos positivos o negativos que cada una pueda arrojar por separado. Con estos resultados, se podrá identificar si el individuo cursa una desregulación

a insulina, lo que sumado al examen clínico nos va a indicar si estamos en presencia de un síndrome metabólico equino.

Para tratar el síndrome, se recomienda la suma de un cambio de alimentación, en donde se eliminen alimentos altos en azúcares y se entregue una dieta basada en heno remojado, forraje que contiene un bajo porcentaje de carbohidratos no estructurales y tiene un efecto positivo en la disminución de las concentraciones séricas de glucosa e insulina, en cantidades de 1,5% del peso vivo en materia seca; con una rutina de ejercicios, el cual es un buen sensibilizador a insulina periférica. Ésta debe ser de al menos 30 minutos de trote suave, tres veces a la semana, hasta que la pérdida de peso sea evidente o se logre llegar a una condición corporal de siete o menos en la escala de Henneke. Realizando ambos en conjunto, se puede reversar la disfunción metabólica. Pero si el ejemplar ya se encuentra con claudicación, probablemente debido a el dolor que genera la laminitis, no sería posible realizar el tratamiento completo. En estos casos se recomienda conjugar la dieta con un tratamiento farmacológico, que se base en la utilización de dos medicamentos, Levotiroxina y Metformina.

Aunque ambos se encuentran disponibles en Chile, no están destinados al uso en animales mayores, por lo que el gramaje de cada uno se transforma en una complicación para el médico tratante. En primer lugar, la metformina si es posible utilizar “extraetiqueta”, ya que su presentación de 1gr/comprimido puede ser entregado en dosis práctica aproximada de seis comprimidos en caballos de raza chilena (dosis recomendada: 15mg/kg por vía oral), cada 12hrs por un mes, o hasta realizar nuevos exámenes de sangre para evaluar el progreso. A diferencia de levotiroxina, la cual sí se puede encontrar en el país, pero su presentación, en comprimidos de 150 mcg máximo, está muy por debajo de la dosis práctica necesaria (48.000 mcg o 48 mg totales). Aunque, sí existen formatos de este medicamento formulados para equinos a nivel mundial (Neogen®Vet ThyroKare™ y Thyro-L® Lloyd Inc.), estos se encuentran disponibles sólo fuera del país y su ingreso no es legal.

Es por esto que la recomendación de autor de este trabajo es que, frente a un sospechoso de SME, al cual se le realicen exámenes de sangre que confirmen la desregulación endocrina, sea tratado, primeramente, con las opciones no medicamentosas, las que han demostrado ser la mejor y más eficiente manera (relación costo beneficio para el propietario), y que la

Metformina sea utilizada sólo en caso de que el paciente este con un cuadro de dolor por efecto de laminitis, por lo que el ejercicio no sería posible.

Luego de que el tratamiento haya sido exitoso, se debe destacar la importancia de, al enfrentarse a un individuo que ya ha presentado SME, seguir monitoreándolo constantemente, por medio de la realización de un rutinario panel de exámenes estándar mensual (Anexo N°1), que ayudará al propietario a anticipar una nueva presentación del síndrome, dando así la opción de identificar cualquier alteración de parámetros que indiquen el inicio de la disfunción metabólica evitando la presentación de laminitis.

BIBLIOGRAFÍA

- **BURNS, T.** 2016. Effects of Common Equine Endocrine Diseases on Reproduction. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, Vol 32, Issue 3. The Ohio State University, College of Veterinary Medicine, Columbus. 435-449 p.
- **DE GRAAF-ROELFSEMA, E.** 2014. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: A possible role in equine metabolic syndrome. *Veterinary Journal* 199: 11-18.
- **DUNBAR, L.K.; MIELNICKI, K.A.; DEMBEK, K.A.; TORIBIO, R.E.; BURNS, T.A.** 2016. Evaluation of Four Diagnostic Tests for Insulin Dysregulation in Adult Light-Breed Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 885–891.
- **DURHAM, A. E.** 2016. Equine Metabolic Syndrome. *Equine Laminitis*, 1st Edition 36: 329-331.
- **DURHAM, A. E.; HUGHES, K. J.; COTTLE, H. J.; RENDLE, D. I.; BOSTON, R. C.** 2009. Type 2 diabetes mellitus with pancreatic beta cell dysfunction in three horses confirmed with minimal model analysis. *Equine Veterinary Journal* 41: 924-929.
- **FRANK, N.; GEOR, R. J.; BAILEY, S. R.; DURHAM, A. E.; JOHNSON, P. J.** 2010. Equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24: 467-475.
- **FRANK, N.** 2015. Equine Metabolic Syndrome-Chapter 135. *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine (Seventh Edition)*. St. Louis, Missouri. 569-573 p.
Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455745555001357>
[Consultado: 20/03/2017]
- **FUENTES, B.; MARÍN-BALDO, A.** 2013. El Adipocito: Un “órgano” endocrino más?. *Servicio de medicina Interna de Équidos del Hospital Clínico Veterinario. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid, España.* 1-4 p.
- **GODOY, A.** 2015. *Laminitis en Equinos. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile.* 1-52 p.
- **GODOY, A.; GARCÍA, A.** 2011. *Infosura en Equinos. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. La Granja, Santiago, Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina* 26 (1 y 2): 11-25.

- **GORDON, M. E.; MCKEEVER, K. H.; BETROS, C. L.; MANSO FILHO, H. C.** 2007. Exercise-induced alterations in plasma concentrations of ghrelin, adiponectin, leptin, glucose, insulin, and cortisol in horses. *Veterinary Journal* 173: 532-540.

- **HERNÁNDEZ, J.** 2008. Uso De Las Tiazolidinedionas En Pacientes Diabéticos Tipo 2. *Revista Médica de costa rica y centro america, Diabetología* (582): 53-58.

- **JOHNSON, P.; WIEDMEYER, C.; LACARRUBBA, A.; GANJAM, V.; MESSER, N.** 2010. Laminitis and Equine Metabolic Syndrome. *ELSEVIER Journal of Equine Veterinary Science* 26: 239–255.

- **KACZMAREK, K.; JANICKI, B.; GŁOWSKA, M.** 2016. Insulin resistance in the horse: a review, *Journal of Applied Animal Research*, 44 (1): 424-430.

- **KARIKOSKI, N. P.; PATTERSON-KANE, J. C.; ASPLIN, K. E., MCGOWAN, T. W.; MCNUTT, M.; SINGER, E. R.; MCGOWAN, C. M.** 2014. Morphological and cellular changes in secondary epidermal laminae of horses with insulin-induced laminitis. *American Journal of Veterinary Research* 75: 161-168.

- **KATZ, L. M.; BAILEY, S. R.** 2012. A review of recent advances and current hypotheses on the pathogenesis of acute laminitis. *Equine Veterinary Journal* 44: 752-761.

- **LACLAUSTRA, M.; JARAUTA E.; CIVEIRA F.** 2007. Alimentos funcionales y nutracéuticos en diabetes, obesidad y síndrome metabólico. *Sociedad Española de Cardiología*. 29-44 p.

- **McCUE, M.; GEOR, R.; SCHULTZ, N.** 2015. Equine Metabolic Syndrome: A Complex Disease Influenced by Genetics and the Environment. *Journal of Equine Veterinary Science* 35: 367-375.

- **MORGAN, R.; KEEN, J.; Mc GOWAN, C.** 2015. Equine Metabolic Syndrome. Review, *Veterinary Record* 177: 173-179.

- **RENDLE, D.; RUTLEDGE, F.; HUGHES, K.; HELLER, J.; DURHAM, A.** 2013. Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses. *Equine Veterinary Journal* 45: 751-754.

- **RESPONDEK, F.; MYERS, K.; SMITH, T.; WAGNER, A.; GEOR, R.** 2011. Dietary supplementation with short-chain fructo-oligosaccharides improves insulin sensitivity in obese horses. *Journal of Animal Science* 89: 77-83.

- **ROBINSON, N. E.; SPRAYBERRY, K. A.** 2009. Insulin Resistance and Equine Metabolic Syndrome. *Current Therapy in Equine Medicine*, 6th Edition, Saunders Elsevier. 727-731 p.

- **SOTO, M.** 2013. Determinación de la Condición Corporal en Caballos Pura Raza Chileno de la región De Los Ríos. Valdivia, Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 13-15 p.
 Disponible en: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2013/fvs718d/doc/fvs718d.pdf>
 [Consultado: 8/03/2017]

- **SUAGEE, J.; CORL, B.; WEARN, J.; CRISMAN, M.; HULVER, M.; GEOR, R.; MCCUTCHEON, L.** 2011. Effects of the insulin-sensitizing drug pioglitazone and lipopolysaccharide administration on insulin sensitivity in horses. *J Vet Intern Med* 25: 356-364.

- **TINWORTH, K.; HARRIS, P.; SILLENCE, M.; NOBLE, G.** 2010. Potential treatments for insulin resistance in the horse: a comparative multi-species review. *The veterinary Journal* 186: 282-291.

- **UNGRU, J.; SCHMENGLER, U.; BOSTON, R.; COENEN, M.; VERVUERT, I.** 2013. Effects of body weight reduction on insulin-sensitivity in obese ponies. *Pferdeheilkunde* 29: 327-334.

- **VALENZUELA, A.; VALENZUELA, R.; SANHUEZA, J.; MORALES, G.** 2014. “Alimentos funcionales, nutraceuticos y foshu: ¿vamos hacia un nuevo concepto de alimentación?”. *Revista Chilena de Nutrición* 41 (2): 198-204.

- **WYLIE, C.; COLLINS, S.; VERHEYEN, K.; NEWTON, R.** 2011. Frequency of equine laminitis: a systematic review with quality appraisal of published evidence. *Veterinary Journal* 189: 248-256.

- **WYLIE, C.; COLLINS, S.; VERHEYEN, K.; NEWTON, J.** 2013. Risk factors for equine laminitis: a case-control study conducted in veterinary-registered horses and ponies in Great Britain between 2009 and 2011. *Veterinary Journal* 198: 57-69.

Anexo N° 1: PANEL DE EXÁMENES

Nombre Paciente: _____ Dueño: _____

Sexo: Hembra/ Macho/ Castrado Lugar/Localión: _____

Fecha: ___/___/___ Edad: ___

- Peso: ___ kg
- CC: ___ (escala de Henneke) - Dolor concomitante: Si / No

- Glucosa basal: _____ mg/dl (50-100 mg/dl)
- Insulina basal: _____ UI/ml (<85mU/L)
- Leptina basal: _____ ng/ml (<4ng/mL)
- Prueba de tolerancia a insulina y glucosa combinadas (CGIT):

	Glicemia		Insulinemia
✓ Tc	_____	/	_____
✓ T ₀	_____	/	_____
✓ T ₁₅	_____	/	_____
✓ T ₃₀	_____	/	_____
✓ T ₄₅	_____	/	_____
✓ T ₆₀	_____	/	_____
✓ T _{xx}	_____	/	_____

Fecha: ___/___/___ Edad: ___

- Peso: ___ kg
- CC: ___ (escala de Henneke) - Dolor concomitante: Si / No

- Glucosa basal: _____ mg/dl (50-100 mg/dl)
- Insulina basal: _____ UI/ml (<85mU/L)
- Leptina basal: _____ ng/ml (<4ng/mL)
- Prueba de tolerancia a insulina y glucosa combinadas (CGIT): _____

	Glicemia		Insulinemia
✓ Tc	_____	/	_____
✓ T ₀	_____	/	_____
✓ T ₁₅	_____	/	_____
✓ T ₃₀	_____	/	_____
✓ T ₄₅	_____	/	_____
✓ T ₆₀	_____	/	_____
✓ T _{xx}	_____	/	_____