



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica en Équidos

Syndrome of Systemic Inflammatory Response in Equines

Autor/es

Conrado Llorca Vidal

Director/es

Laura Barrachina Porcar
Sara Fuente Franco

Facultad de Veterinaria

2020

Índice

1. RESUMEN / ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
4. METODOLOGÍA.....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
5.1- Respuesta inflamatoria aguda: procesos y regulación	5
5.2 - Definición y fases de SRIS.....	9
5.3- Etiología y signos clínicos	12
5.4- Diagnóstico.....	15
5.5- Índices de SRIS y pronósticos	18
5.6- Principales tratamientos	24
5.7- Complicaciones del SRIS.....	27
6. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	30
7. VALORACIÓN PERSONAL	31
8. BIBLIOGRAFÍA.....	32

1. RESUMEN

El Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es un proceso en el cual el organismo desarrolla una respuesta inflamatoria frente a una agresión, la cual termina descontrolándose y provocando una serie de signos clínicos inespecíficos que acaban comprometiendo la vida del paciente. Esta respuesta resulta de gran importancia en los équidos debido a su particular reacción inflamatoria exagerada y su desarrollo en determinadas patologías, como puede ser el síndrome abdominal agudo (SAA), neumonía y metritis. Este síndrome, también se encuentra estrechamente relacionado con la endotoxemia y la sepsis, y a su vez con complicaciones como coagulación intravascular diseminada (CID), daño en el endotelio vascular, laminitis y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Para conseguir identificar este síndrome se han usado índices y pruebas que han servido para predecir con qué probabilidad puede un équido desarrollar un SRIS y sus posibilidades de supervivencia. Además, se han desarrollado investigaciones con el fin de realizar pruebas laboratoriales que permitan identificarlo con precisión antes de que se encuentre muy avanzado. En esta patología, resulta de vital importancia la realización de un diagnóstico rápido y eficaz para establecer un tratamiento lo más rápido posible, debido a la importancia que tiene tratarlo en fases tempranas. Por esa razón, el estudio del SRIS resulta de gran importancia debido a la alta incidencia en los équidos y a la gran fatalidad que en estos provocan.

ABSTRACT

The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) is a process in which the body develops an inflammatory response to an aggression, which ends up getting out of control and causing a series of unspecific clinical signs that end up compromising the patient's life. This response is of great importance in horses due to their particular inflammatory exaggeration and their development in certain pathologies, such as acute abdominal syndrome (AAS), pneumonia and metritis. This syndrome is also closely related to endotoxemia and sepsis, and can lead to complications such as disseminated intravascular coagulation (DIC), vascular endothelial damage, laminitis and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). In order to identify this syndrome, scoring systems have been used to predict how likely an equine can develop SIRS and its chances of survival. In addition, research has been carried out in order to develop laboratory tests that allow it to be accurately identified before it is very advanced. In this pathology, it is of vital importance to make a quick and effective diagnosis in order to establish a treatment as soon as possible, due to the importance of treating it in early stages. For that reason, the study of the SRIS is of great importance due to the high incidence in equines and the great fatality they cause.

2. INTRODUCCIÓN

El *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) es una respuesta fisiopatológica que se suele desarrollar después de darse agresiones severas y agudas, como traumas, quemaduras, infección o exposición a bacterias o a sus productos. En el SRIS se produce una reacción inflamatoria desequilibrada y generalizada a todo el organismo que cursa con una liberación descontrolada de mediadores inflamatorios que pueden dañar diversos tejidos y órganos, pudiendo ocasionar un fallo multiorgánico y yendo asociada a una elevada mortalidad (Duarte *et al.*, 2009). Sobre este proceso se ha investigado mucho en medicina humana debido a la necesidad de conocer bien toda la cascada de eventos proinflamatorios y antiinflamatorios y cómo su desregulación acaba produciendo este cuadro en pacientes que, por ejemplo, sufren quemaduras graves (Louhau *et al.*, 2017). Más allá de su impacto en medicina humana, este síndrome es muy importante en muchas especies domésticas, destacando sobre todo en los équidos. Esto se debe a dos factores principales: en primer lugar, los caballos poseen un sistema inmunológico más sensible a las agresiones que el de otras especies y, en segundo lugar, estos animales presentan una alta incidencia de procesos asociados al SRIS, tales como traumas o infecciones y, sobre todo, cuadros de síndrome abdominal agudo (SAA) comúnmente conocido como cólico. A esta respuesta inflamatoria descontrolada se le han dado numerosas denominaciones en la especie equina, como sepsis o sepsis severa, shock séptico, endotoxemia o SDOM. Estos términos resultan poco específicos para definir el SRIS y están más relacionados con sus causas o consecuencias que con el propio proceso en sí, lo que puede llevar a confusión a la hora de detectarlo correctamente y, por tanto, de manejarlo adecuadamente. Por tanto, esta enfermedad resulta difícil tanto de diagnosticar, al presentar unos signos muy inespecíficos, como de tratar, dirigiéndose la terapia a paliar los síntomas y tratar de manejar la causa primaria. Para mejorar el manejo del SRIS se ha propuesto el uso de índices que ayudan a dar un pronóstico sobre la supervivencia del animal. Sin embargo, en ocasiones se usan criterios que no son demasiado fiables debido a que los parámetros que se valoran pueden estar alterados por otra patología que no se relacione directamente con el SRIS. Esta dificultad de diagnóstico y de tratamiento constituye uno de los factores que influyen en el mal pronóstico del proceso, resultando fundamental la optimización de los protocolos de detección para establecer un manejo terapéutico adecuado lo antes posible.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Debido a la gravedad e incidencia que tiene el SRIS en los équidos, tanto en potros como en adultos, realizar un diagnóstico temprano y certero del SRIS en esta especie es de vital importancia. Valorar la gravedad de la situación, utilizando herramientas que permitan dar un

pronóstico de forma sencilla y rápida, es fundamental para poder actuar adecuadamente, ya que la evolución del SRIS puede ser fatal.

El mal pronóstico que presentan los caballos con SRIS y su tratamiento en muchas ocasiones inefectivos, justifican realizar una búsqueda de información para conocer el proceso y cómo identificarlo cuanto antes, así como para tener un conocimiento actualizado de las opciones terapéuticas. Por ello, en este Trabajo de Fin de Grado se propone realizar una revisión bibliográfica con los siguientes objetivos:

- Definir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y las causas que más habitualmente lo ocasionan en el caballo, describiendo su patogenia y fases.
- Describir los criterios y parámetros que ayudan a identificar un SRIS, así como el uso de índices orientados a establecer un pronóstico y las principales complicaciones.
- Revisar los principales protocolos terapéuticos para manejar el SRIS en équidos y prevenir sus complicaciones.

4. METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos propuestos, se ha buscado y analizado bibliografía científica relevante sobre el SRIS equino, tanto en potros como en animales adultos, recogida en artículos de revistas científicas, libros especializados y actas de congresos de sociedades profesionales. Las herramientas usadas para esta búsqueda de información han sido bases de datos y buscadores académicos, tales como PubMed y Web of Science (WoS) o repositorios de información veterinaria como IVIS (*International Veterinary Information Services*). Para la recopilación de información se han utilizado palabras clave como “*Systemic inflammatory response syndrome*”, “*SIRS*”, “*equine*”, “*inflammatory response*”, “*inflammatory mediators*”, “*sepsis*”, “*endotoxemic shock*”, “*treatment*” y sus combinaciones booleanas. Únicamente se ha incluido bibliografía en inglés y español. Esta ha sido recopilada de artículos publicados recientemente, a excepción de algunas referencias más antiguas usadas por su relevancia. Las referencias se han manejado con el gestor bibliográfico Mendeley. Ante la posible escasa información disponible sobre este síndrome en los équidos se ha ampliado la búsqueda y el uso de información provenientes de estudios en otras especies, incluyéndose información de medicina humana.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1- Respuesta inflamatoria aguda: procesos y regulación

En clínica equina existen diversas enfermedades que son capaces de poner en riesgo la vida del animal, y una de las más importantes es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Para explicar este síndrome es necesario repasar en primer lugar los procesos que se dan durante la respuesta inflamatoria y la participación del sistema inmune, para relacionarlos después con el desarrollo del SRIS.

Dentro de los mecanismos de defensa del organismo encontramos distintos tipos de respuestas inmunes, siendo las principales la respuesta inespecífica, la respuesta semiespecífica o respuesta inflamatoria, y la respuesta altamente específica. La respuesta inflamatoria se define como un proceso tisular constituido por una serie de fenómenos fisiológicos en los que participan células, moléculas y procesos vasculares con la finalidad de defender al organismo de agresiones físicas, químicas o biológicas (Barrilao *et al.*, 2010). Estos procesos son los que dan lugar a los signos locales clásicos de la inflamación, también llamados signos de Celso: calor, rubor, tumor, dolor y pérdida de función (Sollier, 2016).

Los aspectos básicos que caracterizan el proceso inflamatorio son, en primer lugar, la focalización de la respuesta, que en la mayoría de situaciones se delimita a la zona donde se ha producido la agresión. En segundo lugar, esta respuesta inflamatoria es parte de la respuesta inmune innata y se da de manera inmediata, teniendo un carácter inespecífico pero que puede favorecer el desarrollo de una respuesta específica. En tercer lugar, a la zona inflamada son atraídas células inmunes de tejidos adyacentes y de la sangre, produciéndose una alteración vascular para que se pueda dar este fenómeno (Barrilao *et al.*, 2010). Además de ser una respuesta protectora del organismo destinada a eliminar los agentes causantes de la lesión, está relacionada también con los procesos de reparación en el que los tejidos dañados son sustituidos mediante proliferación celular y formación de tejido cicatricial, ya que prepara el lecho para que pueda darse esta fase de reparación (Barrilao *et al.*, 2010).

Dentro del proceso inflamatorio, pueden diferenciarse dos tipos principales: la reacción inflamatoria aguda y la inflamación crónica, siendo la primera la que se verá con mayor detalle por su importancia para los objetivos de esta revisión bibliográfica. La inflamación aguda es una respuesta rápida y amplia que debe ser controlada por procesos tanto humorales como celulares para asegurar el equilibrio entre los distintos componentes y que sea una respuesta beneficiosa (Lisset *et al.*, 2015). Esta reacción inflamatoria se caracteriza por cambios vasculares y procesos celulares que tienen como objetivo llevar distintos tipos de leucocitos a

la zona afectada para eliminar el agente causante de la lesión e iniciar los procesos de degradación de los tejidos necróticos. Estos cambios se inician con relativa rapidez después de iniciarse la lesión, aunque su comienzo y duración serán variables dependiendo de la gravedad y naturaleza de la agresión (Poher *et al.*, 2007). La activación de la respuesta se llevará a cabo principalmente por los receptores tipo Toll (*Toll like receptors*, TLR), las cuales se encuentran en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas. En muchas ocasiones las bacterias gram negativas y sus productos, relacionados con la endotoxemia, son las activadoras de estos receptores. La activación de este receptor libera una señal para sintetizar y liberar sustancias tanto antiinflamatorias (principalmente interleucinas [IL]-4(IL-4), 10(IL-10) y 14(IL-14)) como proinflamatorias, destacando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas 1 β (IL-1 β), IL-6(IL-6), interferón gamma (IFN- γ), las betas endorfinas, TGF β , prostaglandina E (PGE), los radicales libres de oxígeno, el óxido nítrico y la endotelina-1 (Sheats, 2019). Este proceso resulta indispensable en la defensa contra los organismos infecciosos invasores, pero es más difícil comprender el origen y el papel de la inflamación con respecto a los estímulos no infecciosos (Lohmann y Barton, 2013).

La liberación de las citoquinas proinflamatorias es la responsable de las alteraciones que pueden acabar provocando el SRIS. Esta respuesta activa a los mastocitos, los cuales almacenan y liberan mediadores químicos de la respuesta inflamatoria. Estas células se encuentran de manera predominante alrededor de los vasos sanguíneos y tienen el citoplasma lleno de gránulos basófilos, los cuales contienen principalmente proteoglicanos y heparina, a los que se asocian moléculas, como la histamina (característica de las reacciones alérgicas), las proteasas neutras, o factores quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos. Estas sustancias liberadas son de gran importancia, ya que por una parte la histamina promueve la vasodilatación para permitir la llegada de un mayor flujo de sangre a la zona de la lesión. A su vez, también llegarán un mayor número de células y el aumento de la permeabilidad vascular permitirá que los neutrófilos y eosinófilos llamados al foco puedan pasar de la sangre a los tejidos. Además, en la membrana de los mastocitos se ubican receptores para el fragmento Fc de las inmunoglobulinas E (Ig-E), secretadas por las células plasmáticas, cuya unión resulta en la activación de los mastocitos y la consiguiente síntesis y liberación de leucotrienos, así como la exocitosis de sus gránulos (Lisset *et al.*, 2015).

Respecto a los eventos vasculares, inicialmente se produce una vasoconstricción transitoria debido a la agresión sufrida, que puede durar desde unos pocos segundos hasta varios minutos, seguida de una vasodilatación progresiva persistente debida a la acción de los mastocitos y demás factores nombrados anteriormente, que acabará provocando un aumento

del flujo de sangre a la zona de la lesión, formándose el enrojecimiento y calor característicos. Estos fenómenos son mediados por la acción de vasodilatadores como la histamina y el óxido nítrico (liberado por los macrófagos, neutrófilos, células del endotelio vascular y células inmunes) y van seguidos de la elevación de la presión hidrostática local (trasudado) y enlentecimiento o éxtasis de la microcirculación, que favorece la marginación de leucocitos. Por otro lado, los fenómenos de alteración de la permeabilidad vascular provocan la acumulación de exudado inflamatorio debido a la caída de la presión osmótica intravascular y al aumento de la presión osmótica intersticial. Además, el daño directo e indirecto de las células endoteliales, mediado este último por la liberación de IL-1 β y TNF- α por los neutrófilos, contribuye al aumento de la permeabilidad vascular.

En cuanto a los procesos celulares que tienen lugar en la inflamación aguda, destaca la migración de leucocitos de la sangre a los tejidos dañados, lo que lleva a la acumulación de células en el foco inflamatorio, proceso que es conocido como reclutamiento y activación celular. El paso de estas células de la microcirculación a los tejidos sigue una serie de pasos mediados por estímulos quimiotácticos liberados por las células activadas: la marginación y el rodamiento, la adherencia y la transmigración entre las células endoteliales, y la migración por los intersticios tisulares hacia el origen de las señales de llamada (Muller, 2013).

De esta forma, los fenómenos vasculares facilitan la llegada al foco de la lesión de los distintos tipos de leucocitos que se ven involucrados en este tipo de respuesta inflamatoria. Los leucocitos de mayor importancia en número y los primeros en llegar son los neutrófilos, los cuales eliminan al agente causante mediante fagocitosis (muerte intracelular) o liberando factores tóxicos que contiene en sus gránulos citoplasmáticos (muerte extracelular), actuando de manera inespecífica. Más tarde, llegan los monocitos y los macrófagos, procedentes de la sangre y de los tejidos cercanos respectivamente. Estas células no presentan una función tan relevante en la respuesta inflamatoria aguda y suelen cobrar más importancia en la respuesta inmune específica, ya que actúan como células presentadoras del antígeno a los linfocitos T y B, iniciando de este modo un tipo de respuesta más específica. Además, los macrófagos también secretan IL-1 β , entre otros mediadores, que al pasar al torrente circulatorio promueve la aparición de fiebre induciendo la síntesis de PGE en las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos del hipotálamo, actuando sobre el centro de la termorregulación. A su vez, la PGE favorece en la médula ósea la producción y liberación de neutrófilos (neutrofilia) y, en el hígado junto con la IL-6, promueven la síntesis de proteínas de la fase aguda (PFA), destacando el Amiloide A Sérico A (AAS). El AAS ha demostrado ser un

marcador de inflamación muy sensible en mamíferos, y es considerada como la proteína de fase aguda más importante en equinos (Jacobsen y Andersen, 2010).

A nivel local, la IL-1 también activa la proliferación y diferenciación de las células T y B, contribuyendo así al desarrollo de la respuesta inmune específica como se ha mencionado anteriormente. Estas células B asociadas a tejidos o mucosas (células plasmáticas) sintetizan IgE, que unidas al mastocito o basófilo y junto con la acción de sus mediadores pueden potenciar la inflamación. Además, las células T comienzan a producir linfoquinas que prolongan la inflamación en una respuesta inmune más elaborada, con el fin de actuar contra el agente causante de una manera más específica. También, aunque su función no resulte tan notoria, actúan en el foco los eosinófilos que parecen tener una función reguladora en la inflamación aguda (Kany et al., 2019).

A grandes rasgos y resumiendo la respuesta inflamatoria aguda, la activación de los mastocitos promoverá cambios vasculares para facilitar la llegada de células inmunes, produciéndose una depleción de los neutrófilos circulantes que iniciarán rápidamente la fagocitosis de bacterias y de detritus tisulares. Además, el aumento de la permeabilidad permitirá la salida de las proteínas plasmáticas, induciendo activación del complemento y de la coagulación. Si la evolución es favorable, los macrófagos derivados de los monocitos englobarán y disolverán las bacterias muertas, los leucocitos y los detritus tisulares, y activarán una respuesta inmune específica. De esta forma, la respuesta inflamatoria prepara al tejido dañado para la siguiente fase, la de reparación, en la que los factores de crecimiento promoverán la sustitución de las células dañadas del tejido y de la matriz extracelular, retornando a los tejidos a una composición y morfología lo más similar posible a las originales (De Lorenzo y Mateos., 2017).

Finalmente, como la mayoría de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio se encuentra regulado para evitar una respuesta exagerada. Algunos de los mediadores de la inflamación cambian de función al cambiar su concentración, inhibiendo así la dinámica proinflamatoria y modulando de la respuesta. La histamina se ve involucrada en la modulación de la respuesta proinflamatoria actuando sobre receptores H2 que en el mastocito y el basófilo inhiben la liberación de mediadores, en el neutrófilo inhiben la quimiotaxis y activan a las células T supresoras. También participan las PGE produciendo en el mastocito y el basófilo una inhibición de la liberación de mediadores y, sobre los linfocitos, una inhibición de su proliferación y diferenciación. La heparina participa a su vez inhibiendo la coagulación y la activación de los factores del complemento, mitigando por una parte las alteraciones vasculares y, por otra parte, dejando de amplificar la respuesta inflamatoria. Por último, los

eosinófilos atraídos por el factor atrayente de eosinófilos (ECF-A), acuden al foco inflamatorio donde liberan una serie de enzimas que degradan determinados mediadores potenciadores de la inflamación: la histaminasa, la arilsulfatasa (sobre los leucotrienos) y la fosfolipasa (sobre el factor atrayente de plaquetas).

5.2 - Definición y fases de SRIS

El SRIS es una reacción fisiopatológica que se desarrolla cuando una agresión da lugar a una cadena de eventos que desemboca en una respuesta inflamatoria descontrolada que en muchas ocasiones compromete la vida del animal (Duarte *et al.*, 2009). La interacción de las respuestas inflamatoria y los mecanismos de la regulación de la inflamación determinan una serie de etapas en la evolución del SRIS, como son:

Normalmente, en la mayoría de las situaciones en que hay una agresión a un tejido, se suele dar una **reacción local** en la cual se establece una respuesta proinflamatoria con el objetivo de limitar la extensión del daño y, eliminar el agente causal. En esta reacción la respuesta inflamatoria es rápidamente limitada, ya que las interleucinas 4 (IL-4), 10 (IL-10), 11(IL-11) y 13 (IL-13), así como los antagonistas de los receptores de IL-1 y el factor de crecimiento tipo beta, bloquean la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) en la superficie de los monocitos, lo cual impide la presentación de antígenos y la activación de la cascada inflamatoria. Sin embargo, en algunas situaciones en que el daño es severo y/o hay una gran liberación de mediadores inflamatorios, la respuesta puede pasar a ser sistémica.

Una forma de comprender mejor el proceso del SRIS es el 'Modelo de peligro' o '*Danger Model*' en el cual existen unos receptores de reconocimiento de patrones (RRP), los cuales se encuentran vinculados a la respuesta innata y reconocen patrones moleculares de peligro (DAMP), que pueden ser endógenos o exógenos. Entre los patrones exógenos asociados a patógenos (PAMP) destacan las endotoxinas o lipopolisácaridos (LPS), las cuales constituyen el principal componente de la pared celular bacteriana gramnegativa. El paso de los LPS a la sangre da lugar a la endotoxemia y esta a su vez al SRIS. Los LPS se unen a un RRP, siendo el principal el TLR4 presente en los monocitos circulantes. Esta constituye la principal vía de señalización que puede desencadenar el SRIS, generándose una respuesta más exagerada que en otras especies. La activación de los RRP da lugar a una mayor expresión de citoquinas y otros mediadores inflamatorios, responsables de muchas de las alteraciones clínicas observadas en los pacientes equinos (Lohmann y Barton, 2013).

Esta situación hace que se desarrolle la respuesta inflamatoria a nivel sistémico, que se desarrolla en dos fases. La primera de ellas es la **respuesta inflamatoria sistémica inicial**, en la

que la respuesta se vuelve sistémica debido al paso de los mediadores inflamatorios a la sangre, lo cual promueve el reclutamiento celular y activación de neutrófilos, basófilos y eosinófilos, produciendo alteraciones en las plaquetas (un atrapamiento plaquetario) y daño endotelial generalizado. Como consecuencia de la respuesta sistémica, las moléculas liberadas por los polimorfonucleares (PMN) dan lugar a vasodilatación sistémica y aumento de la permeabilidad vascular y daño endotelial.

Esta respuesta tiene como finalidad limitar la lesión orgánica y puede evolucionar de dos formas: La primera consiste en que una vez controlada la agresión que ha desencadenado el proceso inflamatorio los mecanismos de regulación consigan inhibir la respuesta inflamatoria. La segunda consiste en que la incapacidad de controlar la lesión inicial amplifique la respuesta inflamatoria y ésta pase a la siguiente fase (Carrillo-Esper *et al.*, 2001).

En este segundo supuesto en el que se pierde el equilibrio entre ambas respuestas, se acaba dando lugar a una **respuesta inflamatoria masiva**, en la cual se amplifica de manera descontrolada la activación de células inflamatorias y la liberación de mediadores solubles proinflamatorios (Sollier, 2016). A raíz de esto, el daño endotelial es más grave y su disfunción más pronunciada habiendo obstrucción de la microcirculación por microtrombos de fibrina, plaquetas y PMN (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), lo cual lleva a la reducción del aporte de oxígeno a los tejidos. El daño intersticial y tisular se amplifica debido a la acción de radicales libres de oxígeno y proteasas liberadas por los PMN, además de provocarse alteraciones de la coagulación por la caída en los niveles de antitrombina III causando microtrombosis vascular. La pérdida del tono vascular por la vasodilatación provocada por el óxido nítrico (de origen vascular) y la histamina (liberada por los mastocitos), los cuales son dos potentes vasodilatadores, acaban provocando la caída de la presión intravascular. Todo esto junto al desequilibrio entre los mediadores que controlan la función del músculo liso vascular, se traduce en una mayor hipotensión (Carrillo *et al.*, 2015). Todo este proceso, como ya se ha mencionado anteriormente, agrava la disminución en el aporte tisular de oxígeno, por lo que el metabolismo anaerobio empieza a aumentar y se terminan registrando poco a poco niveles más altos de lactato. Por el aporte insuficiente de sangre oxigenada a los órganos el paciente puede comenzar a presentar uno o varios fallos orgánicos, empezando por aquellos que se ven más comprometidos por la caída de presión, como son el riñón, el corazón y el cerebro, pudiendo conducir al animal a una de las complicaciones más importantes del SRIS, el SDOM, como se verá más adelante.

Otra situación que puede darse a raíz de la respuesta inflamatoria masiva es la **inmunosupresión excesiva**. Esta fase ha sido denominada como "parálisis inmune", "ventana de la inmunodeficiencia" y "síndrome de respuesta antiinflamatoria". En este periodo hay una hiperactividad de la respuesta antiinflamatoria que lleva al paciente a un estado de inmunosupresión, lo cual lo hace muy susceptible a padecer infecciones y a la rápida progresión de estas. En esta situación, también existe una disminución en la expresión del MHC-II, así como tendencia a una disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres, junto con el bloqueo de la proliferación de linfocitos al no presentarles antígenos. Esto es debido en parte a los niveles elevados de IL-10 y de TGF. Otras alteraciones en esta situación son el bloqueo en la activación de macrófagos por las citoquinas, el cual termina creando un desequilibrio entre la comunicación de células T y B con disminución en la síntesis de anticuerpos debido a la inactivación de las células T por los macrófagos por el bloqueo de MHC-II, y, por último, una disfunción local de neutrófilos, basófilos y eosinófilos (Sollier, 2016). Esta disfunción del sistema inmune del individuo hace que un gran número de animales que evolucionan a esta fase mueran en relación a una infección secundaria.

La reversión de la inmunoparálisis puede darse mediante dos mecanismos, los cuales son el endógeno o el exógeno: El mecanismo **endógeno** actúa mediante mecanismos no bien precisados gracias a los cuales disminuye la producción de **IL-10**, que es una interleucina antiinflamatoria y mediadora en buena parte de la parálisis inmune. Por este motivo, al haber menos IL-10, aumenta la producción de factor activador de colonias de macrófagos, incrementa la citotoxicidad de los PMN y la liberación de IL-1. Esto a su vez favorece la síntesis de PGE, que crea una tendencia progresiva a la diferenciación mieloide en la médula ósea. Por otro lado, los monocitos empiezan a diferenciarse a una subclase especial que se caracteriza por una producción incrementada de TNF- α , IL-1 y IL-6 (Kany *et al.*, 2019).

La reversión de la parálisis inmune también puede darse por mecanismos exógenos, es decir, aplicando un tratamiento. Kox, 1997 describieron que el uso de **interferón gama** en pacientes en fase de parálisis inmune con sepsis, restauraba la expresión de MHC-II en los monocitos y, que, además, inducía un incremento en la producción de IL-6 y TNF-alfa (Carrillo-Esper *et al.*, 2001).

La última de las fases a explicar es la **disonancia inmunológica**, la cual se ve asociada a la disfunción orgánica múltiple y elevada mortalidad. La disonancia inmunológica se caracteriza por una respuesta proinflamatoria persistente y amplificada junto a una respuesta antiinflamatoria de la misma magnitud que lleva a la parálisis inmunológica (De Lorenzo y

Mateos., 2017). En la fase de disonancia inmunológica se oscila entre la persistencia de la inflamación y la parálisis inmunológica, dando lugar a que el paciente pueda presentar a la vez altos niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa) y antiinflamatorias (IL-10 y TGF) (Lisset *et al.*, 2015). Una vez alcanzada esta fase de disonancia inmunológica, es difícil que se reestablezca el equilibrio entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria, lo que conduce a que el paciente fallezca por una disfunción orgánica y/o una sepsis no controlada (Carrillo *et al.*, 2015).

Cada una de estas etapas causan una serie de alteraciones en el sistema inmune y en las constantes vitales del animal, pero las últimas tres fases pueden ser clasificadas como fases de alto riesgo para la evolución del paciente debido a la incapacidad de control del equilibrio inflamatorio.

5.3- Etiología y signos clínicos

Según se ha visto al describir la patogenia, el SRIS es un fenómeno agudo, que provoca que la respuesta inmune acabe dando lugar a una reacción inflamatoria descontrolada debido a procesos de diferente etiología. Los principales casos que suelen derivar en este síndrome en los équidos suelen ser, al igual que en todas las especies, aquellos que por sí solos ponen en riesgo las funciones vitales y la vida del animal. Existen diferentes etiologías dependiendo de la edad del animal. Es por ello que es bueno distinguir entre potros y adultos, ya que las causas que dan este síndrome suelen ser diferentes.

En cuanto a los **potros**, las principales patologías que más habitualmente desencadenan este síndrome son las que se relacionan con la sepsis. En estos animales, el mayor riesgo se sitúa en los primeros momentos de vida, relacionándose en muchas ocasiones con la falta de transferencia de inmunidad pasiva debido a que los potros no ingieren el calostro (Carabetta *et al.*, 2016). El intestino se mantiene con mayor permeabilidad durante las primeras 24 horas de vida para permitir la absorción de IgG, lo que también permite el paso de bacterias a través de los enterocitos, que, si no es controlado por las IgG, puede desbordar la respuesta inmune innata y causar una sepsis. Otras vías de invasión bacteriana son el ombligo, vías respiratorias, genitourinarias y la alteración de las barreras cutáneas o mucosas. Las condiciones sanitarias deficientes y el cuidado del ombligo inadecuado son factores que pueden facilitar el desarrollo de la sepsis neonatal. Por tanto, la detección temprana de la falta de transferencia de inmunidad pasiva es importante para reducir la morbilidad y la mortalidad en potros neonatos (Corley *et al.*, 2002).

La bacteriemia resulta otro factor de riesgo de desarrollo de SRIS en potros y se trata de la presencia de bacterias en la sangre (Russell *et al.*, 2008). Las bacterias gram negativas son las que dan esta patología de manera más común que las gram positivas (Marsh y Palmer, 2001). La bacteriemia además resulta importante en los potros debido a que puede ser la causante de **neumonías sépticas**, aunque estas se suelen dar más comúnmente por neumonías por aspiración. El desarrollo respiratorio perinatal anormal, la hipoxia perinatal o el inmunocompromiso pueden predisponer o agravar la neumonía (Taylor, 2015).

Una complicación causante de SRIS en potros es la **enterocolitis**, que suele estar causada por diferentes patógenos intestinales, los cuales suelen alterar la mucosa intestinal, permitiendo el paso de bacterias fuera del lumen intestinal y dando lugar a endotoxemia y a SRIS. Los principales patógenos primarios que afectan a estos animales son el *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* y *Salmonella spp* (Taylor, 2015).

La **onfalitis y/o onfaloflebitis**, de la que ya hemos hablado anteriormente, resulta de gran importancia en estos potros, ya que las bacterias pueden acceder fácilmente a la circulación sanguínea cuando estos se encuentran en los primeros días de vida. El principal organismo que se encuentra relacionado con la onfalitis y la onfaloflebitis es *E.coli* (Adams y Fessler, 1987).

Por otro lado, la **meningoencefalitis** es una patología no demasiado común en el mundo de la neonatología equina, pero que se puede dar en potros sépticos y puede desarrollar un SRIS (Taylor, 2015).

En los **caballos adultos** las patologías que más suelen dar SRIS son las gastrointestinales, sobre todo en las ocasiones en las que se produce isquemia y pérdida de la integridad de la mucosa, facilitando así la translocación bacteriana. Esto provoca que las LPS pasen al torrente sanguíneo. Gran cantidad de estas endotoxinas en la sangre está relacionada con el síndrome endotoxémico, el SRIS y la mortalidad (Senior *et al.*, 2011).

	SRIS	No SRIS
Gastrointestinal	49%	4,3%
SAA Quirúrgico	63%	20%
Colitis	82%	15%

Tabla 1 Porcentajes de mortalidad entre grupos con SRIS y sin SRIS en distintas patologías en el estudio de Roy *et al.*, 2017.

Es por ello que las principales categorías de patologías que suelen evolucionar en un SRIS en équidos adultos son: problemas gastrointestinales (SAA), dentro de los cuales existen una gran

variedad de tipos, divididos en **cólicos quirúrgicos**, en los que se encuentran los estrangulados (intestino delgado o grueso), no estrangulados, y los **médicos**, dentro de los cuales están los desplazamientos, impactaciones, úlceras y colitis (Roy *et al.*, 2017).

La **endotoxemia y su consecuente SRIS** pueden ocurrir por procesos infecciosos que acaban provocando que exista una inflamación en una zona del tracto digestivo. Entre los agentes que más lo provocan están *Neorickettsia risticii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* y la *Salmonella spp.* La endotoxemia también puede producirse en ausencia de agentes infecciosos, ya que los LPS de las bacterias intestinales pueden migrar a la circulación cuando la pared está comprometida. La duodenitis equina-yeyunitis proximal y otras enfermedades inflamatorias del intestino, así como procesos estrangulantes, pueden provocar una endotoxemia. En condiciones normales se produce una pequeña salida de endotoxinas desde el intestino al torrente circulatorio, pero esta es controlada. Para que la translocación de endotoxinas se vuelva peligrosa deben cruzar la barrera intestinal en cantidades excesivas que superen la capacidad de defensa del sistema fagocítico mononuclear y que la capacidad hepática para metabolizar los LPS este comprometida (Hakansson y Molin, 2011).

Después de los problemas digestivos, los siguientes en gravedad son los problemas músculo-esqueléticos y de la piel, como heridas, quemaduras y laceraciones masivas, artritis sépticas, laminitis, tendinitis o fracturas. También puede dar un SRIS la afección de ciertos órganos y sistemas como el hígado, respiratorio, urogenital o sistema inmunitario, entre otros. En estos últimos, destacan las **neumonías** en los adultos, dentro de las cuales cabe mencionar la pleuroneumonía en relación con el SRIS, ya que los signos son evidentes en la fase aguda de la enfermedad. Los agentes causantes más frecuentes son *Streptococcus sp*, *Pasteurella sp*, *E.coli* y *Enterobacter sp* (Taylor, 2015). La tasa de supervivencia en infecciones causadas por microorganismos aerobios es mayor que en las infecciones por anaerobios o anaerobios facultativos, y puede verse afectada por la presencia y gravedad de la sepsis (Taylor, 2015).

En último lugar en yeguas adultas encontramos la **metritis séptica**, siendo esta normalmente producida por las retenciones de placenta, con infección bacteriana que termina dando lugar al SRIS (Taylor, 2015). Esta patología es más probable que se de en función de la edad de la yegua, raza, gestación, baja concentración de calcio sérico 12 horas tras el parto y la cesárea (Sevinga *et al.*, 2002).

Todas estas situaciones tienen la capacidad de llegar a provocar un SRIS equino, pero no todas tienen la misma probabilidad de hacerlo, es decir, el SRIS será principalmente provocado por aquel proceso que cause una gran alteración de los parámetros fisiológicos a nivel vascular,

sanguíneo e inmune (Roy *et al.*, 2017). Es por ello que a la hora de identificar los principales signos clínicos de un SRIS debemos fijarnos en parámetros medibles de carácter general. En cuanto a la termorregulación, podemos valorar la pérdida control debido a la alteración del centro regulador, causando fiebre o hipotermia. La caída de la presión sanguínea y el daño endotelial terminan provocando una taquicardia compensatoria. La taquipnea puede estar presente como reflejo de la dificultad respiratoria debida a la formación de edemas y aumento de la acidosis metabólica. También puede estar alterado el estado mental por aparición de edema cerebral por el aumento de la permeabilidad vascular. Asimismo, el balance hídrico puede estar descompensado por el desequilibrio hemodinámico en las primeras fases del proceso inflamatorio. Las alteraciones a nivel hemodinámico también se pueden manifestar como hipotensión arterial, baja saturación de oxígeno, índice cardiaco elevado, parámetros de disfunción de órganos, hipoxemia arterial, oliguria aguda, aumento de creatinina sérica, prolongación de tiempos de coagulación (prueba del tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina), trombopenia o hiperbilirrubinemia. Además, los parámetros de perfusión tisular también se ven alterados, dando lugar a hiperlactacidemia, un lento relleno capilar y livideces. Es de especial importancia la hiperemia de las mucosas con la presencia de halo endotóxico. Otros parámetros sanguíneos relacionados con la inflamación pueden estar alterados, destacando la leucocitosis, leucopenia, desviación a la izquierda de los neutrófilos o elevación de proteínas de fase aguda como el Amiloide A sérico (AAS), la proteína C reactiva, o haptoglobina (Ferrer y Lima., 2006).

5.4- Diagnóstico

La variedad de signos clínicos que pueden aparecer en el SRIS hace muy difícil establecer un diagnóstico concreto y un pronóstico fiable. Por ello, se hace necesario investigar más estrategias diagnósticas que reflejen la situación del paciente de la forma más precisa posible, ya que es fundamental tratar esta patología en las primeras fases de desarrollo.

Como ya se ha comentado anteriormente, los pacientes que presentan SRIS suelen haber sufrido una lesión de carácter grave y la reacción inflamatoria consecuente a la agresión es lo que daría lugar a este síndrome, considerándose una consecuencia y no una enfermedad primaria. Además, este síndrome se manifiesta de una manera muy inespecífica, al estar vinculado con la inflamación y la hiperreacción incontrolable de la misma. Es por esta inespecificidad de los signos clínicos, que el SRIS es un síndrome difícil de diagnosticar en muchas ocasiones, pero una vez detectado constituye un importante indicador de gravedad en cualquier patología en que se presente (Duarte *et al.*, 2009).

No solo es importante detectar que está sucediendo un SRIS, sino hacerlo a tiempo y valorar su gravedad. Estimar el tiempo de desarrollo que ha tenido es fundamental, ya que tiene una relación importante para el pronóstico de los pacientes. Por ello, una meta fundamental en la estabilización de todo paciente crítico es identificar la causa del síndrome y lograr una resolución del mismo de forma rápida y eficaz (Duarte *et al.*, 2009).

Los criterios diagnósticos del SRIS han sido muy discutidos dada su poca especificidad, a pesar de su alto grado de sensibilidad. La intensidad de la respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad del proceso que le ha dado lugar. De esta forma, la presencia del síndrome en las primeras 24 horas tras una lesión grave, ha mostrado utilidad como predictor de mortalidad en pacientes con trauma severo y en pacientes con quemaduras graves (Duarte *et al.*, 2009).

El número de criterios de SRIS presentes en un paciente críticamente enfermo se correlaciona con el posterior desarrollo del SDOM, la morbilidad y mortalidad, y es por ello que se desarrollan los índices de SRIS, tanto para medicina humana como para veterinaria, de los cuales se hablará más adelante (Corley *et al.*, 2010). El tiempo que se mantiene presente el SRIS también influye en la mortalidad, debido a la rápida evolución del proceso. Por ello, cuando un animal en el que se ha practicado una cirugía presenta estos signos durante 3 días o más, el SRIS se comporta como un buen indicador de complicaciones y mortalidad, reflejando que se ha pasado a fases de la inflamación difíciles de revertir. Cuando el SRIS persiste hasta el segundo día del postoperatorio en pacientes quirúrgicos críticos, la incidencia de SDOM se incrementa. Por ello, los cólicos quirúrgicos en équidos en los que tiene lugar translocación bacteriana, la evolución de la inflamación y la particularidad de su sistema inmune frente a la respuesta inflamatoria, hacen de esta situación el escenario más propicio para el fallo multiorgánico y la posible muerte o necesidad de eutanasia del animal (Corley *et al.*, 2010).

La relación entre el desarrollo de SRIS con la aparición de complicaciones postquirúrgicas hace importante que, si no se ha detectado antes de la cirugía, se prevenga su desarrollo y evolución en el postoperatorio. Tras las cirugías de cólico, es habitual que se mantenga al animal en ayunas por la presencia del íleo paralítico. Este ayuno prolongado o la lesión de la mucosa del intestino, muy común en este tipo de patologías digestivas, favorece la translocación bacteriana y constituye un factor relevante, debido a que el estímulo constante y desorganizado del sistema inmunológico mantiene el proceso inflamatorio sistémico e incluso lo empeora.

También debe tenerse en cuenta en el diagnóstico del SRIS que, a pesar de que sus signos clínicos sean inespecíficos, cuantos más de ellos encontremos en un animal, con más certeza

podremos sospechar que estamos ante un SRIS. Los signos más representativos son la **fiebre**, como respuesta a un proceso infeccioso y de las PGFs de la inflamación, **hipotermia**, por el descontrol del centro de la termorregulación, un **fracaso sistémico y taquicardia** (Duarte, 2014). También pueden observarse signos evidentes de hipotensión dependiendo de en cuál de las fases anteriormente explicadas se encuentre (presión sistólica menor a 90 mm Hg o basal de 40 mm Hg) (Sunyer *et al.*, 2002). Las variaciones de presión se suelen dar de manera intermitente excepto en las últimas fases. Es por ello que al principio se da lugar en el foco de la inflamación una vasoconstricción local, y más adelante se produce la vasodilatación provocada por las citoquinas y demás mediadores de la inflamación, con el fin de que lleguen las células del torrente circulatorio. Más adelante, cuando la respuesta se va generalizando a todo el sistema, la vasodilatación es compensada con una vasoconstricción compensatoria, la cual, en el momento que la respuesta inflamatoria y la liberación de mediadores, como histamina y óxido nítrico es persistente y se amplifica se provoca una vasodilatación irreversible.

También un análisis de interés es la elaboración de **pruebas hematológicas**, en las que se puede valorar el **hematocrito**, que si está muy alto se puede deber la extravasación de líquido desde la luz de los vasos circulatorios debido al aumento de la permeabilidad vascular (Olivares *et al.*, 2017). También se puede hacer un **hemograma** para valorar una trombocitopenia asociada a problemas de coagulación. Además, se pueden ver variaciones en las **células blancas**, en las que se puede hallar una leucopenia con un recuento menor a 4.000 células blancas/mm³, en el caso en el que sea una fase temprana y se haya producido la migración leucocitaria al foco inflamatorio, o bien una leucocitosis con más de 12.000 células blancas/mm³ y más del 10 % de neutrófilos inmaduros, en el caso de que el SRIS este avanzado (Taylor, 2015). La valoración de los hallazgos clínicopatológicos en este tipo de células consiste en la interpretación de la leucopenia, neutropenia con un desplazamiento hacia la izquierda y la toxicidad de los neutrófilos, la cual se ha asociado a la sepsis en los caballos. El **fibrinógeno** plasmático también se considera de utilidad para el diagnóstico del SRIS, ya que este es un marcador de la inflamación (Koterba *et al.* 1984). El aumento del **lactato sérico** debido a la mala perfusión sanguínea de los tejidos por la caída de la presión se puede realizar mediante un perfil bioquímico. Muchas veces también es de importancia valorar la **albúmina sanguínea**, ya que la caída de los niveles de esta es una consecuencia del aumento de permeabilidad vascular durante el SRIS, y también sirve para anticipar el tratamiento a aplicar para evitar la formación de edemas. **La medición de la glucosa** también puede ser de ayuda para el diagnóstico, siendo una prueba sencilla de realizar y fácil de interpretar, ya que al principio la

agresión severa promueve la liberación de las reservas de glucógeno y la glucemia aumenta, pero poco a poco el nivel de glucosa en sangre va disminuyendo. También es importante valorar la función renal monitorizando la formación de orina, debido a que, por hemólisis, CID o disminución de la presión arterial provocada por el SRIS, pueden dar lugar a fallo renal agudo. Además, es recomendable monitorizar diariamente la creatinina sérica o la urea en el sedimento urinario durante el período crítico del SRIS (Sunyer *et al.*, 2002).

Hoy en día, además de realizar este tipo de pruebas también se analizan otro tipo de **moléculas inflamatorias** más específicas con el fin de afinar más tanto el diagnóstico de la presencia de SRIS como del momento en el que se encuentra. Los **perfiles de citoquinas** en caballos sépticos han mostrado mucha variabilidad entre estudios y no se usan para el diagnóstico o el pronóstico actualmente (Pusterla *et al.*, 2006; Castagnetti *et al.*, 2009). Es por ello que en la actualidad se están usando más, sobretodo en medicina humana, otros biomarcadores que permitan detectar y monitoriza el SRIS, y que ayuden a orientar la terapia antimicrobiana y seguir su respuesta (Mussap *et al.* 2013). Uno de estos biomarcadores son las proteínas de fase aguda y otros marcadores como el CD14 soluble (sCD14), la adrenomedulina (AM) y la procalcitonina (PCT) (Zabrecky *et al.*, 2015). Dentro de estos biomarcadores destaca en el diagnóstico de SRIS equino la valoración de la concentración de AAS, la principal proteína de fase aguda en caballos. La vida media corta del AAS permite monitorizar la inflamación casi en tiempo real, por lo que puede ser útil para monitorizar el SRIS. Niveles de AAS en suero elevados durante más de tres días tras una cirugía pueden indicar que el caballo ha desarrollado un SRIS (De Cozar *et al.*, 2020).

El índice de la **mieloperoxidasa (MPXI)**, que se utiliza en medicina humana, puede tener utilidad también para el SRIS equino, ya que los PMN empobrecidos en mieloperoxidasa tienen valores negativos, por la desgranulación durante su participación en inflamación sistémica (Russell *et al.*, 2003; Grulke *et al.*, 2008).

5.5- Índices de SRIS y pronósticos

En veterinaria, como en medicina humana, se ha intentado aplicar y puntuar una serie de parámetros y signos clínicos para conseguir predecir la evolución y la probabilidad de supervivencia de un paciente (Roy *et al.*, 2017). Estas puntuaciones se aplican dentro de índices, y en función de qué patología se quiera valorar o predecir se escogerán distintos parámetros. En el caso del SRIS, también se han realizado varios índices, tanto para medicina humana como veterinaria. El desarrollo de estos índices de SRIS tiene la intención de establecer un protocolo que consiga predecir la probabilidad que tiene un equino de desarrollar dicho síndrome, y el desenlace que es probable que este animal tenga, en función

de lo alterado que presente una serie de parámetros fisiológicos. Es por ello que algunos hospitales equinos están implantando estos índices para ayudar en el pronóstico y orientar en el tratamiento de estos animales (Roy *et al.*, 2017).

El SRIS, como ya se ha comentado, es una complicación común y potencialmente fatal de la enfermedad intestinal aguda en caballos adultos. El shock endotóxico y el shock séptico, relacionados estrechamente con el SRIS, involucran componentes cardiogénicos y distributivos que producen hipoperfusión con un alto riesgo de SDOM y un aumento de la mortalidad en caballos hospitalizados. La mayoría de parámetros de laboratorio utilizados actualmente para el pronóstico son un tanto inespecíficos, pero pueden ayudar al diagnóstico y a valorar la evolución. Los principales indicadores del SRIS en cólicos están centrados sobretudo en el estado cardiovascular y pueden estar enmascarados por el dolor, que se refleja en un aumento de frecuencia cardíaca. Por ello, es necesario valorar distintos aspectos de este sistema, ya que los cólicos muy comprometidos, u otras situaciones como neumonías, endometritis o retenciones de placenta, se suelen asociar con alteraciones hemodinámicas a través de vasoplejía, una drástica reducción del retorno venoso y depresión del miocardio, causado por una caída de la resistencia vascular sistémica y del gasto cardíaco. Como compensación a esta secuencia de alteraciones, se produce una vasoconstricción compensatoria y un aumento de la frecuencia cardíaca. Por este motivo, diversos estudios han tratado de establecer cuáles son los principales parámetros que reflejan el desarrollo de un SRIS y cómo establecer puntuaciones basadas en ellos. A continuación, se describirán los índices SRIS más relevantes en medicina equina desde el punto de vista de su utilidad, su aplicación a diferentes patologías relacionadas con el SRIS y su sencillez de realización.

El modelo de Borde *et al.* (2014) se centra sobre todo en el corazón mediante el estudio de biomarcadores cardíacos y ecocardiografías, y de una puntuación de shock que combina varios parámetros clínicos y de laboratorio al ingreso de un caballo con síndrome abdominal agudo (SAA) al hospital. La puntuación establecida con este modelo mostró ser útil para predecir la supervivencia, pero no pudo discriminar la respuesta al tratamiento entre los caballos con alta puntuación en el shock. En este estudio, se descubrió que las concentraciones séricas de biomarcadores cardíacos estaba fuertemente asociada a la evolución del SRIS, observándose que el aumento moderado de la troponina I cardíaca sérica en el periodo postoperatorio se asociaba a un mal resultado en 34 caballos de los 41 que fueron sometidos a laparotomía de urgencia. Este dato se contrastó con una ecocardiografía y un electrocardiograma (ECG) y se sugirió que podía darse una disfunción sistólica en caballos con SAA con signos de shock endotóxico.

El objetivo de la valoración ecográfica era determinar cómo las alteraciones en caballos adultos con signos de SRIS repercuten en diversos parámetros ecocardiográficos, así como la utilidad de estos para establecer un pronóstico. Para ello, se utilizó ecocardiografía bidimensional (2D) y en modo de movimiento (modo M) para medir los tamaños de la aorta y las cámaras cardíacas, así como de la ecocardiografía con Doppler Color y Doppler pulsado (PWTDI) para determinar la región endocárdica del ventrículo izquierdo en sístole, diástole, y la velocidad del flujo de la sangre. Realizar correctamente una ecocardiografía recogiendo todos los parámetros requiere de bastante experiencia y tiempo para llevarla a cabo, por lo que otros índices se han centrado en buscar parámetros más sencillos de analizar.

El modelo de Roy *et al.*, 2017 se centró precisamente en determinar qué animales y qué patologías tienen más probabilidad de desarrollar un SRIS y de qué gravedad, utilizando para ello parámetros comunes como el nivel de lactato, temperatura, recuento de glóbulos blancos, frecuencia cardíaca y respiratoria, basándose en los criterios de SRIS humano (Okano *et al.*, 2002). En el estudio se concluyó que los animales con patologías que alteran más notablemente tanto el número como los valores de ciertos parámetros, eran los más relacionados con el SRIS.

<i>Parámetros</i>	<i>Valores</i>	<i>Fatalidad con parámetros anormales</i>
<i>Frecuencia cardíaca</i>	≤ 52 ppm	42.3%
<i>Frecuencia respiratoria</i>	≤ 20 rpm	26.9%
<i>Temperatura</i>	37-38.5°C	32%
<i>Recuento de glóbulos blancos</i>	5-12.5 x 10e9/L	33%

Para establecer este índice, en primer lugar, se agruparon los animales en función del motivo del ingreso, conformándose tres grupos con subdivisiones adicionales: casos gastrointestinales (divididos en cólicos, colitis y otros), casos musculo-esqueléticos y de la piel, y patologías que afectan a otros órganos (hígado, respiratorio, reproductivo, urogenital, sistema inmunitario, multisistémico y otros) (Roy *et al.*, 2017).

Tabla 2 Límites normales de los parámetros valorados en el modelo de Roy et al. 2017, fuera de los cuales estos se encuentran alterados y el porcentaje de fatalidad que presentan en el caso de que se encuentren alterados.

A continuación, estos animales se clasificaron en función de la alteración de los parámetros mencionados. Para ello, se establecieron los puntos de corte óptimos para la frecuencia cardíaca y respiratoria, y para la temperatura y el recuento de glóbulos blancos, basándose en los rangos de referencia y en el porcentaje de animales con valores superiores que tuvieron un desenlace fatal (Tabla 1). Los caballos con 0 o 1 de estos parámetros alterados al ingreso se

consideraron del grupo 1, es decir, sin SRIS o con menores probabilidades de desarrollarlo. Los casos en los que se encontraron 2, 3 o 4 criterios anormales de SRIS al ingreso, se clasifican en los grupos SRIS2, SRIS3 o SRIS4, respectivamente.

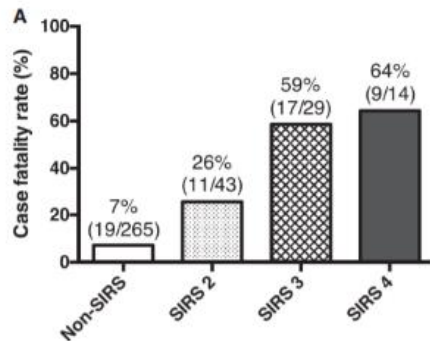


Figura 1. Resultados del estudio de Roy et al., 2017, en el que se relaciona la mortalidad de los casos en función del grupo SRIS al que pertenecen

Finalmente, se relacionó la categoría en la clasificación con la probabilidad de desarrollo de SRIS y su pronóstico, observándose mayores porcentajes de mortalidad cuantos más parámetros estaban alterados. Además de estos 4 criterios, los autores proponen utilizar también la **concentración**

de lactato en sangre y el color de las membranas mucosas para optimizar el modelo de clasificación y ajustar mejor el pronóstico (Roy et al., 2017) (Figura 2).

Otro estudio realizado por Bianca C. Schwarz et al., 2012 plantea la posibilidad de estudiar la mieloperoxidasa (MPO) en los caballos, una enzima antimicrobiana dependiente de oxígeno, muy importante a nivel de los gránulos de los neutrófilos. En medicina humana, el MPXI se utiliza como marcador de la activación de neutrófilos y, por tanto, como marcador de inflamación sistémica (Monaco et al., 2005). Este índice es especialmente interesante ya que existe un acontecimiento clave en la inflamación sistémica que es la activación de los PMN, que comienza localmente y luego afecta a la circulación sistémica (Riggs et al., 2007). Tras la activación de los PMN, sus gránulos que contienen MPO se fusionan con fagosomas para destruir microbios fagocitados, o bien liberan su contenido en el espacio extracelular (Deby-Dupont et al., 1999). Es por ello que los caballos con enfermedades gastrointestinales graves, en particular la obstrucción intestinal estrangulada, tienen concentraciones elevadas de MPO en el plasma y en el líquido peritoneal (Grulke et al., 2008). El proceso inflamatorio aumenta la demanda de neutrófilos, por lo que su producción se acelera y se liberan neutrófilos inmaduros a la circulación sistémica con unas cantidades diferentes de MPO (Ziaei y Dastgiri., 2004).

El MPXI representa el contenido de MPO por leucocito, siendo por tanto un indicador de la actividad relativa de la MPO intracelular (Kutter, 1998). Es por ello, que, con PMN ricos en MPO se encuentran valores positivos dentro del MPXI, mientras que los PMN que han agotado sus reservas de MPO tienen valores negativos como pasa en la inflamación sistémica (Russell et al., 2003). Este índice es un parámetro rutinario como parte del recuento diferencial

automatizado de leucocitos que ya poseen algunos sistemas de análisis, por lo que puede utilizarse de forma sencilla.

En el trabajo de Schwarz *et al.*, (2012) se observó que los valores del MPXI de los caballos con procesos inflamatorios locales seguían siendo similares a los de los caballos sanos, mientras que los que presentaban SRIS tenían un MPXI más bajo que todos los demás grupos, debido a la desgranulación de los PMN. Este estudio concluyó que existe una correlación positiva entre un MPXI bajo y la muerte. Sin embargo, la sensibilidad de un valor de MPXI $< 0,7$ para diagnosticar un resultado potencialmente letal fue solo del 29% y su especificidad del 86% (Schwarz *et al.*, 2012), por lo que no puede establecerse un valor de corte definitivo.

Otro modelo realizado por Corley *et al.*, 2010 más centrado en los potros, investigó los parámetros **lactato sérico y presión arterial media** como indicadores del estado de los animales, observándose que los potros neonatos con una presión inferior a 60 mmHg y con un lactato sérico mayor a 7 mmol/l tenían en la gran mayoría de ocasiones un mal pronóstico (Corley, 2002).

Estos parámetros se escogieron por la relación que hay entre ellos, ya que con una presión baja los tejidos pueden sufrir hipoxia y, por tanto, incrementar los niveles de lactato. Además, por debajo de los 60 mmHg la llegada de flujo sanguíneo al cerebro se ve comprometida, al igual que la autorregulación renal falla (Corley *et al.*, 2010). Es por ello que la valoración neurológica también se puede relacionar con el lactato y la presión arterial, así como con la actividad renal. Sin embargo, la falta de correlación de la concentración del lactato con la frecuencia cardíaca sugiere que estos parámetros no reflejan la perfusión tisular en los potros neonatos. Se ha observado además que los potros no responden de igual forma que un caballo adulto a la hipoxia tisular y a la hipotensión, debido a que su respuesta es inmadura y no son tan eficientes respondiendo a estas alteraciones (Corley, 2002). En este estudio también se realizaron hemocultivos a los potros incluidos y se correlacionó la presencia de bacteriemia con niveles más altos de lactato y mayores alteraciones vasculares, lo que concuerda con una mayor prevalencia de hipotensión en potros con bacteriemia (Corley *et al.*, 2010).

Discutiendo los modelos anteriormente explicados, el propuesto por Borde *et al* (2014) concluyó que existe una relación entre las alteraciones ecocardiográficas y la presencia de SRIS, pudiendo proporcionar información útil para el pronóstico de caballos con cólicos que padecían SRIS, como se ha demostrado en pacientes humanos con shock séptico (Bergenzaun *et al.*, 2012). Además, se ha valorado si este sistema puede utilizarse para evaluar la respuesta a la administración de fluidos y orientar el tratamiento de apoyo cardíaco (inótrupos positivos

y vasoconstrictores) en las fases tempranas del síndrome inflamatorio (Ruibal, 2004). Sin embargo, se necesita investigar más en profundidad para esclarecer todas las ventajas que puede ofrecer, ya que este modelo se centra principalmente en las alteraciones cardíacas, que, aunque son muy relevantes, no son las únicas que se producen.

Por otro lado, aunque el modelo de Roy *et al.*, 2017 es bastante reciente, está basado en los parámetros que se valoran en otros índices menos actuales (Păvăloiu *et al.*, 2012; Taylor, 2015), pero incluyendo ciertas innovaciones como la valoración de la mucosa del caballo y el lactato sérico, siendo ambos parámetros económicos y sencillos de evaluar. Sin embargo, este modelo cuenta con ciertas limitaciones, ya que en el trabajo que lo desarrolló no se consiguió recopilar toda la información en algunas ocasiones, por lo que pudo haber interferencia en la correcta asignación del grupo de algunos animales. Otra limitación de este trabajo es que hay muchos factores que pueden contribuir a alterar los parámetros que se valoran, lo que puede confundir el pronóstico. Además, en este estudio no se valoraron los neutrófilos en banda, que podrían aportar información adicional sobre la respuesta inflamatoria severa del organismo (Bone *et al.*, 1992).

En el trabajo de Schwarz *et al.*, (2012) sobre la medición del MPXI, se extrapola una prueba realizada en medicina humana para relacionarla con el SRIS equino, y como se ha dicho anteriormente, parecen tener relación. Además, el MPXI es fácilmente medible con ciertos equipos hematológicos. Sin embargo, este modelo tiene la limitación de que en medicina equina se sabe poco sobre el MPXI y su utilidad como marcador e índice del SRIS. Por ello, es necesario seguir investigando su relevancia para el pronóstico de la supervivencia del animal.

En último lugar, en el estudio de Corley *et al.*, 2010, se propone un índice que relaciona la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y el lactato sérico, que junto con la presencia de bacteriemia, permite establecer un pronóstico en potros neonatos con SRIS. Este sistema tiene como limitación la complejidad de valorar la respuesta que va a tener un individuo inmaduro a estas agresiones. En el estudio que propone este índice, hubo algunas limitaciones derivadas de la toma de muestras, ya que en algunas ocasiones no se pudieron obtener todas. Por otra parte, se observó una relación entre la edad y el nivel de lactato, tendiendo este a aumentar en los potros a los 20-140 minutos del parto, lo que puede interferir en el uso de este parámetro en neonatos.

Por todo lo expuesto, lo más indicado sería comenzar por valorar al animal con un índice más general como de Roy *et al.*, 2017, en el que se clasifica al animal en función de alteraciones fisiológicas que se determinan de forma rápida y sencilla. A continuación, para conocer mejor

la gravedad del SRIS y establecer un pronóstico más acertado, se podría intentar relacionar con alguno de los otros índices, en función de si se dispone de tiempo para realizar un estudio ecocardiográfico, o si es posible determinar el índice MPXI con el equipo del que se dispone.

5.6- Principales tratamientos

En el tratamiento de este síndrome la clave es la rápida identificación y anticipación, ya que cuanto más se tarde en identificar el SRIS, más evolucionado estará, y, por lo tanto, peor pronóstico tendrá.

Un animal con una afección que le está generando un SRIS se debe tratar como paciente de urgencia. Por ello, lo primero que se va a hacer es regular el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base mediante la administración de fluidos isotónicos intravenosos, ya que habrá pérdida masiva de fluidos desde el compartimento intravascular debido al aumento de la permeabilidad vascular y la resistencia vascular periférica que este síndrome provoca. En segundo lugar, la presión oncótica debe ser también reestablecida mediante el uso de expansores plasmáticos, para facilitar que los fluidos administrados permanezcan en el torrente sanguíneo. En esta situación cobra especial importancia los niveles de albúmina, la cual es la principal proteína que mantiene la presión oncótica de los vasos, por lo que cuando sus niveles caen se debe administrar un sustituto para mantener la presión oncótica. Las sustancias de elección son el dextrano y el hidroxietil almidón, además de sangre entera, el plasma fresco o congelado. Además, muchos de los équidos que padecen SRIS suelen tener como consecuencia de este un CID, es por ello que es importante valorar la necesidad de realizar una transfusión de sangre, la cual va a proporcionar plaquetas y factores de coagulación, además de que puede ser diluida aumentando su volumen para reestablecer la volemia en un paciente hipovolémico. En tercer lugar, se debe hacer un control de la glucemia, la cual deberá mantenerse entre los 100-200 mg/dl. En caso de hipoglucemia se debe administrar glucosa e insulina, ya que si la situación se prolonga es posible que el animal acabe teniendo una hiperlipemia debido a la movilización de ácidos grasos. En cuarto lugar, el equilibrio electrolítico debe estar bien regulado, ya que estos se pierden junto al agua y debido al exceso de sudoración, y sus niveles pueden descompensarse por una elevada frecuencia cardiaca, nerviosismo y dolor. Los iones calcio, sodio, cloro y potasio son los de mayor importancia, y se deben mantener en niveles normales, es por ello que suele ser necesario suplementarlos, sobre todo en el caso del calcio y el potasio. Además, la pobre perfusión causada por la hipotensión y hace aumentar el lactato sérico y se suele producir una acidosis metabólica (Sunyer *et al.*, 2002). Es por ello que se pueden usar para regularla Lactato de Ringer como fluidoterapia, debido a que este tiene precursores del bicarbonato, los cuales se

metabolizaran en el hígado dando lugar a esta molécula. En caso de no hacer el suficiente efecto tampón, los fluidos pueden suplementarse con bicarbonato a dosis de 1-2 mEq/kg a 2-5 mEq/kg administrada lentamente durante 4-8 horas (Lohmann y Barton, 2013).

Mantener la oxigenación y ventilación también es fundamental, y es por ello que se recomienda evaluar los gases arteriales por si hay evidencia de hipoxemia, hipercapnia o hipoventilación, ya que la caída de la presión arterial media y la consecuente falta de flujo sanguíneo a los tejidos predispone a estas alteraciones y puede llevar a la formación de edema pulmonar. Este aspecto es muy importante, ya que detectar el edema pulmonar de una manera rápida puede evitar que empiecen a fallar los órganos (SDOM), y mejorará los resultados en la resolución de la patología, al promover el flujo sanguíneo, la oxigenación de esta sangre y evitar la extravasación y el acúmulo de líquidos.

Además, conviene monitorizar la presión arterial de manera directa e indirecta para asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos. La presión arterial sistólica (PAS) siempre debería encontrarse por encima de los 90mm de Hg y la presión arterial media (PAM) por encima de 60 mm de Hg, para así evitar la insuficiente perfusión de sangre a los tejidos. En el caso de que el animal se encontrara hipotenso se debería infundir cristaloides y coloides para aumentar la presión, como se ha explicado anteriormente, además de administrar oxígeno, controlar el dolor, proporcionar soporte cardíaco con dobutamina y una terapia con función vasoconstrictora con la utilización de dopamina y norepinefrina. La hipotensión, el factor depresor del miocardio, la pérdida de volumen, la hipoxia y los mediadores inflamatorios contribuyen a la aparición de arritmias cardíacas y fallos de contractilidad. Estas arritmias suelen solucionarse con el tratamiento de soporte descrito, por lo que conviene monitorizar la función cardíaca a lo largo del tratamiento, especialmente en animales con enfermedad cardíaca primaria.

Hay que recordar que la sepsis es una de las causas más frecuentes de presentación del SRIS, por lo que el manejo intensivo cardiocirculatorio y pulmonar, el uso de antimicrobianos específicos para el foco séptico, además de los procesos quirúrgicos adecuados, marcan las prioridades terapéuticas en estos enfermos. Sin embargo, la decisión de usar antibióticos debe basarse siempre en criterios objetivos, ya que su mal uso representa no sólo un incremento en los costos de atención, sino que puede empeorar el pronóstico (Duarte *et al.*, 2009). Los antibióticos son unos de los principales medicamentos que se administran a los animales que presentan SRIS, pero para que hagan el efecto deseado deben aplicarse durante mínimo 24 a 48 horas, durante las cuales se debe monitorizar y dar soporte a las funciones orgánicas. Para

la aplicación de estos medicamentos viene bien realizar una valoración de las células blancas, cuyo recuento diferencial y de neutrófilos se usan como indicador de la habilidad de luchar contra la infección. Se debe revisar diariamente la selección, dosis y ruta de administración de los antibióticos y respaldar este juicio con un antibiograma. Animales con una pauta aparentemente apropiada de antibióticos para microorganismos aerobios que mantienen la fiebre y contajes altos de células blancas o desviación a la izquierda de neutrófilos, sugiere que la infección es por anaerobios, vírica, riquetsial o fúngica. Debe considerarse el uso de antibióticos frente a bacterias anaeróbicas, como el metronidazol, cuando la infección viene del tracto intestinal, hepático o biliar, sobre todo en cuadros de cólico equino (Sunyer *et al.*, 2002).

En este tipo de síndromes se debe tener en cuenta la translocación bacteriana y la causa de esta, ya que puede venir de la degradación de la mucosa digestiva en cólicos, en endometritis por retención de placenta, o en pleuroneumonías, entre otros. En esta translocación bacteriana se produce una migración de bacterias o partes de estas (LPS) dando lugar a el síndrome de endotoxemia, el cual se relaciona estrechamente con el SRIS (Horn, 1998) como se ha descrito anteriormente. Para tratar estos casos es importante el uso de antiendotóxicos, como el Flunixin niglumine (Horn, 1998). Este antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se usa comúnmente como analgésico en estos animales ya que tiene capacidad de impedir la producción de prostaglandinas mediante la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico. La capacidad antiendotóxica de este agente a dosis baja (0.25 mg/kg) se descubrió al observarse que evitaba muchos problemas en animales a los que se les inoculaban endotoxinas sin enmascarar el dolor (Rötting *et al.*, 2004). Existen otros anti-endotóxicos como la polimixina B, un polipéptido catiónico antimicrobiano que se une rápidamente a la fracción lipídica A del LPS y lo neutraliza.

También es frecuente el uso de corticoides para conseguir frenar la respuesta inflamatoria. Estos glucocorticoides inhiben a la IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, TNF- α , interferón-gamma, y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos. Además, inhiben la expresión de la forma inducible de la enzima sintasa del óxido nítrico (iNOS) en las células endoteliales vasculares, previniendo la hipotensión durante el shock endotóxico. Los esteroides son más efectivos como prevención que como tratamiento, ya que una vez se activa la iNOS, los glucocorticoides no tienen una acción directa sobre ella. Algunos estudios sugieren que el succinato sódico de metilprednisolona tiene un efecto protector contra la génesis de la endotoxemia si se da precozmente durante el proceso séptico (Sunyer *et al.*, 2002). Aunque es controvertido, la metilprednisolona sola puede ser más eficaz que la dexametasona en el shock endotóxico,

pero está relacionada también con la aparición de laminitis, por lo que hay que tener precaución a la hora de administrarla.

Otros fármacos de gran utilidad en este tipo de situaciones son el plasma que contiene anticuerpos dirigidos contra la fracción del lípido A en las endotoxinas, ya que actuará sobre estas. El dimetilsulfóxido (DMSO) es un antiinflamatorio y analgésico que funciona bien frente a las endotoxemias. La heparina es usada en la fase de hipercoagulación, y la pentoxifilina disminuye la liberación de TNF- α inhibiendo la producción en los macrófagos (Lohmann y Barton., 2013).

En resumen, los pilares actuales del tratamiento del SRIS equino son la fluidoterapia intravenosa, y el tratamiento antiendotóxico y la antibioterapia dependiendo de la causa primaria. Existen otros tratamientos que han mostrado resultados positivos para el tratamiento del SRIS equino, pero no se han conseguido obtener conclusiones definitivas (Lohmann y Barton., 2013).

Por último, indagando sobre los futuros tratamientos aplicables a los caballos con SRIS, estos se encuentran basados en estudios médicos que deben ser interpretados con precaución, ya que aún no se han establecido conclusiones definitivas sobre estos en la especie equina. Se ha descubierto que determinados compuestos naturales y sintéticos basados en lípidos A funcionan como antagonistas del LPS en los humanos, pero como agonistas en los caballos. También el hecho de que los cambios en la expresión génica durante el SRIS son diferentes en ratones que en humanos puede explicar porque muchos medicamentos desarrollados para el tratamiento del SRIS basados en estudios en ratones no logran producir efectos beneficiosos en los ensayos en humanos (Lohmann y Barton., 2013). Por este motivo estudios basados en ensayos con animales de laboratorio no tienen por qué resultar eficientes en el manejo del SRIS en caballos.

5.7- Complicaciones del SRIS

El SRIS, además de ser una consecuencia de un proceso inflamatorio alterado, provocado a su vez por una agresión, es el desencadenante de graves patologías en el caballo debido a las alteraciones a nivel vascular y circulatorio que terminan dando problemas como la laminitis, la CID y el SDOM.

La primera en importancia es la laminitis, también conocida como infosura, que se caracteriza por inflamación de la lámina podal y una alteración en la unión de las láminas coriónicas del casco, que mantienen unido el estuche córneo a la tercera falange. Esta patología suele ser consecuencia de desequilibrios vasculares que se traducen en una deficiente perfusión capilar

en el interior del casco. Esta hipoperfusión termina provocando isquemia y la consiguiente necrosis de la lámina, lo que genera un fuerte dolor (Patterson-Kane *et al.*, 2018). La pérdida de integridad de estas estructuras laminares acaba dando lugar al fallo estructural del tejuelo dentro del casco (Pollitt, 1996).

Históricamente la laminitis estaba vinculada a condiciones graves asociadas a sepsis o al SRIS, como en las sobreingestiones de almidón o la endometritis (Obel, 1948). En estas situaciones se suele provocar una liberación de endotoxinas, que debido al daño de la mucosa gastrointestinal o endometrial acaban pasando a la circulación sistémica. En este tipo de situaciones se acaba instaurando un cuadro de endotoxemia, la cual da lugar a un conjunto de fenómenos tanto locales como sistémicos (Belknap *et al.*, 2007). Los factores causantes de esta patología son muchos y están aún en investigación, pero dentro de los relacionados con la laminitis destacan las alteraciones vasculares promovidas por el SRIS en el casco. Esta respuesta inflamatoria sistémica consecuencia de la endotoxemia acaba produciendo la liberación de mediadores inflamatorios (TNF- α , IL-1 beta e IL-8) que conducen en un primer momento a un incremento del flujo sanguíneo en el casco a través de las arterias digitales, a la formación de anastomosis arteriovenosas en la microvascularización digital, y finalmente a una disminución de la perfusión sanguínea del casco y consecuentemente cierto grado de isquemia local. Además, a causa de la inflamación sistémica y los eventos trombóticos como la agregación plaquetaria en el endotelio laminar terminan produciendo vasoconstricción y una mayor disminución del flujo sanguíneo hacia las láminas del casco (Laskoski *et al.*, 2016). Por otra parte, la IL-8 es quimioatrayente de los neutrófilos, que pueden migrar por el torrente sanguíneo y alojarse entre las láminas del casco. Una vez aquí, los neutrófilos activan la liberación de metaloproteinasas de matriz, las cuales son las responsables de la pérdida de la integridad estructural en la unión dermo-epidermal del casco (Eades, 2016). El daño en la unión dermo-epidermal, combinado con la tracción que ejerce el tendón del músculo flexor digital profundo que se inserta en la tercera falange, son los principales responsables de la rotación del tejuelo (Baxter, 1994). Una de las principales medidas preventivas y terapéuticas para la fase aguda de la laminitis es la crioterapia en las extremidades. La hipotermia tiene un potente efecto inhibitor sobre el metabolismo de los tejidos y una reducción en los requerimientos de glucosa y otros metabolitos que mejora la supervivencia de los tejidos durante periodos isquémicos. Esta terapia ejerce un profundo efecto antiinflamatorio al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-2, IL-6 e IL-8. Además, aumenta la producción de citoquinas como la IL-10 cuya función es disminuir y regular la respuesta inflamatoria producida por las células dendríticas y los

macrófagos, así como reducir las respuestas adaptativas de las células T CD4+. Este tratamiento contribuye además a la disminución del rodamiento, la adhesión de los leucocitos y la producción de radicales libres por parte de los neutrófilos (van Eps, 2010).

Otra patología que puede darse como consecuencia del SRIS es el SDOM. Este síndrome se caracteriza por la disfunción de 2 o más órganos como secuela del SRIS. Aunque no sea apropiado incluir el casco como órgano, la presentación de laminitis se considera parte del SDOM, dado que la inflamación generalizada y los trastornos en la coagulación que conducen al SDOM en pacientes con SRIS son los mismos que desencadenan la laminitis (Taylor, 2015). Los criterios para definir el SDOM no están muy bien definidos en el caballo. Extrapolando de medicina humana, a excepción de en la laminitis, se puede definir el SDOM como la disfunción de 2 o más de los siguientes sistemas, provocando alteraciones como laminitis, y fallos de coagulación, neurológicos, renales, respiratorios, intestinales, hemodinámicos y hepáticos (Bone *et al.*, 1992).

La CID también se presenta como una de las consecuencias del SRIS, debido a las alteraciones de la coagulación que se producen y que pueden ser dinámicas y complejas. El SRIS puede acabar causando un daño en el endotelio, promoviendo un estado de hipercoagulación que puede dar lugar a la formación de pequeños trombos, isquemia y SDOM (Taylor *et al.*, 2001). Conforme se van consumiendo los factores de coagulación, el animal entra en fase de hipocoagulación caracterizada por un sangrado excesivo. La incidencia de CID en potros sépticos por ejemplo puede alcanzar tasas del 50% y está asociada a un pronóstico fatal. En los pacientes humanos, la CID se trata con heparina cuando se encuentran en el estado de hipercoagulabilidad (Zimmerman, 2004). En los caballos, la heparina además resulta beneficiosa para disminuir la incidencia de laminitis y aumenta la supervivencia en caballos adultos con CID hipercoagulable, pero aumenta a su vez la hemorragia en el estado hipocoagulable, por ese motivo es interesante monitorizar al animal controlando los tiempos de coagulación para saber cuándo cambia de una fase a otra y usarla correctamente. Sin embargo, su uso se encuentra en discusión por su uso en las ocasiones equivocadas (Welch *et al.*, 1992).

6. CONCLUSIONES

A partir de la realización de la revisión bibliográfica sobre el Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se han podido establecer las siguientes conclusiones:

- El Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es un conjunto de procesos inflamatorios descontrolados, que pueden acabar poniendo en peligro la vida del animal. Este síndrome resulta de especial interés en caballos debido a la reacción exagerada que produce y las alteraciones que derivan a distintos niveles.
- Resulta de vital importancia para el animal realizar un diagnóstico rápido e identificar el SRIS lo más rápido posible para conseguir instaurar un tratamiento, ya que este síndrome tiene una evolución muy rápida en estos animales y dependiendo en qué fase lo identifiquemos habrá más o menos probabilidades de frenarlo.
- Existen varios índices para valorar las probabilidades que presenta un équido de desarrollar un SRIS y las posibilidades que tiene de sobrevivir a este. Debido a la importancia de observar en qué fase se encuentra el animal es primordial valorar parámetros sencillos y rápidos de analizar. Sin embargo, estos parámetros suelen ser inespecíficos, por lo que también son de interés pruebas más complejas para complementar la información cuando sea posible.
- En la mayoría de ocasiones, resolver la causa primaria no soluciona el SRIS, sino que se requiere una terapia de soporte intensiva con el fin de limitar los daños y mantener al animal hasta que se restaure el equilibrio en la respuesta inflamatoria. Aunque algunos fármacos pueden ser de ayuda, no existe un tratamiento específico definitivo.
- Incluso cuando la respuesta inflamatoria vuelve a equilibrarse, las alteraciones vasculares derivadas de este síndrome pueden acarrear complicaciones, como la laminitis o el SDOM, que siguen poniendo en peligro la vida del animal.

CONCLUSIONS

From the realization of the bibliographic review on the Systemic Inflammatory Response Syndrome, the following conclusions have been established:

- The Syndrome of systemic inflammatory response is a set of uncontrolled inflammatory processes, which can end up endangering the life of the animal. This syndrome is of special interest in horses due to the exaggerated reaction that produces and the alterations that derive to different levels.
- It is of vital importance for the animal to make a quick diagnosis and to identify the SRIS as soon as possible in order to establish a treatment, since this syndrome has a very

quick evolution in these animals and depending on which phase we identify it there will be more or less probabilities of stopping it.

- There are several indexes to assess the probabilities that an equine has to develop a SRIS and the chances of surviving. Due to the importance of observing in which phase the animal is, it is essential to evaluate simple and fast parameters to analyze. However, these parameters are often non-specific, so more complex tests are also of interest to complement the information where possible.
- In most cases, resolving the primary cause does not solve the SIRS, but intensive supportive therapy is required in order to limit the damage and maintain the animal until the balance in the inflammatory response is restored. Although some drugs may be helpful, there is no specific definitive treatment.
- Even when the inflammatory response rebalances, the vascular disturbances resulting from this syndrome can lead to complications, such as laminitis or SDOM, which continue to endanger the life of the animal.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido ampliar más mis conocimientos sobre una de las principales patologías que ponen en riesgo la vida de los équidos, y profundizar sobre su fisiología, diagnóstico, pronóstico y terapéutica de los animales que la padecen. Además, ha sido una formación en la elaboración de trabajos académicos, trabajos en los que no tenía mucha experiencia, familiarizándome con la búsqueda de artículos, páginas web, libros y repositorios científicos, y con gestores bibliográficos.

Por último, me gustaría agradecer a todas las personas que se han involucrado conmigo, en especial a mis tutoras Laura Barrachina Porcar y Sara Fuente Franco por su ayuda en la elaboración, sus consejos y su apoyo a la hora de realizar el trabajo. Agradecer también a mi familia y amigos por darme su apoyo, además de los miembros y compañeros de la sección de Équidos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza por enseñarme cada día sobre estos animales, dándome lecciones de vida, y siendo un ejemplo a seguir en mi vida laboral.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adams, S.B., Fessler, J.F., 1987. Umbilical cord remnant infections in foals: 16 cases (1975-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190, 316-318.
- Baxter, G.M., 1994. Acute laminitis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 10, 627-642.
- Belknap, J.K., Giguère, S., Pettigrew, A., Cochran, A.M., Eps, A.W., Pollitt, C.C. 2007. Lamellar pro-inflammatory cytokine expression patterns in laminitis at the developmental stage and at the onset of lameness: innate vs. adaptive immune response. *Equine Vet. J.* 39, 42-47.
- Bergenzaun, L., Öhlin, H., Gudmundsson, P., Düring, J., Willenheimer, R., Chew, M.S., 2012. High-sensitive cardiac Troponin T is superior to echocardiography in predicting 1-year mortality in patients with SIRS and shock in intensive care. *BMC Anesthesiology* 12 (1)
- Bianca C. Schwarz, René van den Hoven, Ilse Schwendenwein, 2012. Diagnostic value of the neutrophil myeloperoxidase index in horses with systemic inflammation.
- Bone, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M.H., Sibbald, W.J., 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *En: Chest.* pp. 1644-1655.
- Borde, L., Amory, H., Grulke, S., Leroux, A.A., Houben, R.M., Detilleux, J., Sandersen, C.C., 2014. Prognostic value of echocardiographic and Doppler parameters in horses admitted for colic complicated by systemic inflammatory response syndrome. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 24, 302-310.
- Castagnetti, C., et al. "Venous blood lactate evaluation in equine neonatal intensive care." *Theriogenology* 73.3 (2010): 343-357
- Carabetta, D., Fernández, ;, Valle, ;, Padola, &, 2016. Evaluación de la transferencia pasiva de la inmunidad en equinos mediante el uso de diferentes pruebas Evaluation of the immunity passive transfer in horses using different tests. *InVet* 18.
- Carrillo-Esper, R., Neil Núñez-Monroy, F., 2001. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos 137.
- Carrillo, E. R., C. Peña Pérez, and J. Sosa García, 2015. "Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia." *Acad Nac Med.*

- Monaco, C., Rossi, E., Milazzo, D., Citterio, F., Ginnetti, F., D'Onofrio, G., ... & Maseri, A. (2005). Persistent systemic inflammation in unstable angina is largely unrelated to the atherothrombotic burden. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(2), 238-243.
- Corley, K.T.T., 2002. Monitoring and treating haemodynamic disturbances in critically ill
- Corley, K.T.T., Donaldson, L.L., Furr, M.O., 2010. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Vet. J.* 37, 53-59.
- De Cozar, M., Sherlock, C., Knowles, E., Mair, T., 2020. Serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in horses following emergency exploratory celiotomy. *Equine Vet. J.* 52, 59-66.
- De Lorenzo Y Mateos, A.G., 2017. Séptima Lección Jesús Culebras. Respuesta inflamatoria sistémica y disfunción/fracaso multiorgánico tras una agresión: implicaciones metabólicas. *Nutr. Hosp.* 34, 244-250.
- De Revisión, A., Carrillo-Esper, R., Neil Núñez-Monroy, F., 2001. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: nuevos conceptos.
- Deby-Dupont, G., Deby, C., Lamy, M., 1999. Neutrophil myeloperoxidase revisited: It's role in health and disease. *Intensivmed. und Notfallmedizin* 36, 500-513.
- Ruibal León, A., Fernández Machín, L. M., & González García, V. M. (2004). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Revista Cubana de Medicina*, 43(4), 0-0.
- Duarte, J., Espinosa, R.F., Sánchez, G., De Santiago, J., Díaz, S., Lee, V.E. (2009). *Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Aspectos fisiopatológicos.* Revista de la Asociación Mexicana de Medicina 23 (4), 225-233.
- Eades, S.C., 2016. Sepsis-Related Laminitis. En: *Equine Laminitis.* wiley, Hoboken, NJ, USA, pp. 191-195.
- Ela Maritza Olivares Louhau, D., Sánchez Figuereo, B., Daisy Bonne Falcón, L., Maribel Costafreda Vásquez Bertín Dembelé Hospital General Docente, D., Bruno Zayas Alfonso, J., 2017. Artículo original Características clinicoepidemiológicas de niños con quemaduras y evolución hacia el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica *Clinical epidemiological characteristics of children with burns and course toward the systemic inflammatory response syndrome, MEDISAN.*
- Florencia Sollier Podestá, 2016. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en

caninos y felinos.

- Guisado Barrilao, R., Martínez Beltrán, M., García Olivares, E., & Bordés González, R. (1994). El proceso inflamatorio.
- Grulke, S., Franck, T., Gangl, M., Péters, F., Salciccia, A., Deby-Dupont, G., Sertheyn, D., 2008. Myeloperoxidase assay in plasma and peritoneal fluid of horses with gastrointestinal disease. *Can. J. Vet. Res.* 72, 37-42.
- Hakansson, A., Molin, G., 2011. Gut microbiota and inflammation. *Nutrients* 3, 637-687.
- Horn, K.D., 1998. Review QJM Evolving strategies in the treatment of sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS), *Q J Med.* 91(4), 265–277.
- Iraola Ferrer, M., Aldereguía Lima, G., 2006. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, sepsis grave y shock séptico. *Rev. C. de la Salud de Cienfuegos* 11(1), 83-89.
- Jacobsen, S., Andersen, P.H., 2010. The acute phase protein serum amyloid A (SAA) as a marker of inflammation in horses. *Equine Vet. Educ.* 19, 38-46.
- Kany, S., Vollrath, J.T., Relja, B., 2019. Cytokines in inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 20 (23), 6008.
- Koterba, A.M., Brewer, B.D., Tarplee, F.A., 1984. Clinical and clinicopathological characteristics of the septicemic neonatal foal: review of 38 cases. *Equine Vet. J.* 16, 376-382.
- Kox, W.J., 1997. Interferon Gamma-1b in the Treatment of Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome. *Arch. Intern. Med.* 157, 389.
- Kutter, D., 1998. Prevalence of myeloperoxidase deficiency: Population studies using Bayer-Technicon automated hematology. *J. Mol. Med.* 76(10), 669–675.
- Laskoski, L.M., Valadão, C.A.A., Dittrich, R.L., Deconto, I., Faleiros, R.R., 2016. An update on equine laminitis. *Cienc. Rural.* 46(3), 547–553.
- Lisset, M., Regal, L., Borges, A.A., Omar De Armas García, J., Alvarado, L.M., Antonio, J., Cedeño, V., Cuesta, J.Á., Sol, D., 2015. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares Inflammatory Acute Response. *Biochemical and Cellular Considerations. Revista Finlay* 5 (1), 21-25.

- Lohmann, K.L., Barton, M.H., 2013. Systemic Inflammatory Response Syndrome. En: Equine Infectious Diseases: Second Edition. Elsevier Inc., pp. 119-131.e6.
- Marsh, P.S., Palmer, J.E., 2001. Bacterial isolates from blood and their susceptibility patterns in critically ill foals: 543 cases (1991-1998). J. Am. Vet. Med. Assoc. 218, 1608-1610.
- Maurice Mora Alvarado, 2014. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sris); aproximacion al diagnóstico y tratamiento oportuno. Rev. Méd. de Costa Rica y Centroamérica 72 (612), 355-661.
- Muller, W.A., 2013. Getting Leukocytes to the Site of Inflammation. Vet. Pathol. 5 (1), 7-22.
- Obel, N. (1948). Studies on the histopathology of acute laminitis. *Studies on the histopathology of acute laminitis*.
- Okano, S., Yoshida, M., Fukushima, U., Higuchi, S., Takase, K., Hagio, M., 2002. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. Vet. Rec. 150, 245-246.
- Patterson-Kane, J.C., Karikoski, N.P., McGowan, C.M., 2018. Paradigm shifts in understanding equine laminitis. Vet. J. 231, 33–40.
- Păvăloiu, A.N., Schwarz, B., Schwendenwein, I., Van Den Hoven, R., Mureșan, C., Papuc, I., Vienna, V., 2012. The hematological diagnosis of the systemic inflammatory response syndrome in horses. Bull. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca - Vet. Med. 69, 412-417.
- Pober, J.S., Sessa, W.C., 2007. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nat. Rev. Immunol. 7 (10), 803-815.
- Pollitt, C.C., 1996. Basement membrane pathology: A feature of acute equine laminitis. Equine Vet. J. 28, 38-46.
- Pusterla, N., Magdesian, K.G., Mapes, S., Leutenegger, C.M., 2006. Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. Am. J. Vet. Res. 67, 1045-1049.
- Riggs, L.M., Franck, T., Moore, J.N., Krunkosky, T.M., Hurley, D.J., Peroni, J.F., de la Rebière, G., SerTEyn, D.A., 2007. Neutrophil myeloperoxidase measurements in

- plasma, laminar tissue, and skin of horses given black walnut extract. *Am. J. Vet. Res.* 68, 81-86.
- Rötting, A.K., Freeman, D.E., Constable, P.D., Eurell, J.A.C., Wallig, M.A., 2004. Effects of phenylbutazone, indomethacin, prostaglandin E2, butyrate, and glutamine on restitution of oxidant-injured right dorsal colon of horses in vitro. *Am. J. Vet. Res.* 65, 1589-1595.
 - Roy, M.F., Kwong, G.P.S., Lambert, J., Massie, S., Lockhart, S., 2017. Prognostic Value and Development of a Scoring System in Horses With Systemic Inflammatory Response Syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 582-592.
 - Russell, C.J.H., Exley, A.R., Ritchie, A.J., 2003. Widespread coronary inflammation in unstable angina [6]. *N. Engl. J. Med.* 348(19), 1931–1931.
 - Russell, C.M., Axon, J.E., Blishen, A., Begg, A.P., 2008. Blood culture isolates and antimicrobial sensitivities from 427 critically ill neonatal foals. *Aust. Vet. J.* 86, 266-271.
 - Senior, J.M., Proudman, C.J., Leuwer, M., Carter, S.D., 2011. Plasma endotoxin in horses presented to an equine referral hospital: Correlation to selected clinical parameters and outcomes. *Equine Vet. J.* 43, 585-591.
 - Sevinga, M., Barkema, H.W., Hesselink, J.W., 2002. Serum calcium and magnesium concentrations and the use of a calcium-magnesium-borogluconate solution in the treatment of Friesian mares with retained placenta. *Theriogenology* 57, 941-947.
 - Sheats, M.K., 2019. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. *Front. Vet. Sci.* 6
 - Sunyer, I., Serrano, S., Pulido, I., DOMENECH Serveis, O., Referència Veterinaries Diagonal Avinguda Diagonal, U., 2002. Shock séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). 21 (2), 85-99. 21 (2), 85-99.
 - Taylor, J., Toh, C.H., Hoots, W.K., Wada, H., Levi, M., 2001. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation: On behalf of the scientific subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haematostasis (ISTH). *Thromb. Haemost.* 86(11), 1327–1330.
 - Taylor, S., 2015a. A review of equine sepsis. *Equine Vet. Educ.* 27, 99-109. van Eps, A.W., 2010. Therapeutic Hypothermia (Cryotherapy) to Prevent and Treat Acute

- Laminitis. *Vet. Clin. North Am. - Equine Pract.* 26(1), 125–133.
- Welch, R.D., Watkins, J.P., Taylor, T.S., Cohen, N.D., Carter, G.K., 1992. Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Colic in 23 Horses (1984–1989). *J. Vet. Intern. Med.* 6, 29-35.
 - Zabrecky, K.A., Slovis, N.M., Constable, P.D., Taylor, S.D., 2015. Plasma C-Reactive Protein and Haptoglobin Concentrations in Critically Ill Neonatal Foals. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 673-677.
 - Ziaei, J.E., Dastgiri, S., 2004. Role of myeloperoxidase index in differentiation of megaloblastic and aplastic anemia, *J Med Sci.* 58(8), 345-348.
 - Zimmerman, J.L., 2004. Use of blood products in sepsis: An evidence-based review. *Crit. Care Med.* 32, 542–S547.