

INFECCIÓN POR *RHODOCOCCUS EQUI*: ¿POR QUÉ UNOS ENFERMAN Y OTROS NO?

IGNACIO CORRADINI CAMPI,

MV, RESIDENTE ECEIM

LLUIS MONREAL BOSCH,

LV, PHD, DIPL. ECEIM

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA EQUINA, HOSPITAL CLÍNICO VETERINARIO
FACULTAD DE VETERINARIA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
BELLATERRA

Resumen

El *Rhodococcus equi* (*R. equi*) es una bacteria reconocida en todo el mundo porque produce una infección pulmonar en équidos. Es una de las principales causas de neumonía en potros entre el primer y sexto mes de vida y, clínicamente, se manifiesta de forma común por una bronconeumonía subaguda o crónica, con la formación de abscesos pulmonares o, por consolidación pulmonar.

La infección es el resultado de una compleja interacción entre: la bacteria y sus factores de virulencia, el huésped y su estado inmunológico, y las condiciones ambientales en las que vive el potro. El conocimiento de la participación de cada uno de estos 3 factores es de vital importancia para poder establecer unos programas adecuados de medicina preventiva y para el tratamiento específico de los animales afectados. El diagnóstico y tratamiento tempranos de la bronconeumonía producida por *R. equi*, junto con el manejo adecuado de los potros y de las condiciones ambientales en las que viven, pueden significar un verdadero reto para el veterinario a cargo de una explotación de cría de équidos.

En el presente artículo, se revisan los conocimientos más actuales sobre la infección por *Rhodococcus equi* y se resumen las conclusiones más relevantes para un buen manejo de las explotaciones afectadas.

INTRODUCCIÓN

Desde que fue descubierto por Magnusson en 1923, el *Rhodococcus equi* (*R. equi*) ha sido reconocido como un patógeno pulmonar muy significativo en équidos de todo el mundo y es una de las principales causas de neumonía a nivel mundial en potros entre el primer y sexto mes de vida, aunque se han publicado casos en caballos adultos inmunocompetentes⁽¹⁾. Es considerado uno de los principales patógenos en la industria equina⁽²⁾.

La infección se caracteriza comúnmente por una bronconeumonía subaguda o crónica, con la formación de abscesos o por consolidación pulmonar (Figura 1). A veces, la bronconeumonía va acompañada por tiflocolitis o linfadenopatía mesentérica⁽³⁾. Puede presentar también una variedad de manifestaciones extrapulmonares, algunas relacionadas a una bacteriemia derivada de la infección pulmonar; en otros casos no asociada a la infección pulmonar y otras de origen inmuno-mediado, aunque en la actualidad este origen inmuno-mediado es causa de debate.

El diagnóstico y tratamiento tempranos de la bronconeumonía producida por *R. equi*, y el manejo adecuado, tanto de los potros como del ambiente en el que viven, pueden significar un verdadero reto para el veterinario a cargo de una explotación de cría de équidos⁽⁴⁾.

La infección clínica es el resultado de una compleja interacción entre la bacteria y sus factores de virulencia, el huésped y su estatus inmunológico y el ambiente en el que vive el potro. El conocimiento de la participación de cada uno de los 3 factores principales para el desarrollo de la enfermedad en potros es de vital importancia para poder establecer programas de medicina preventiva y para el tratamiento de los animales afectados.⁽⁵⁾

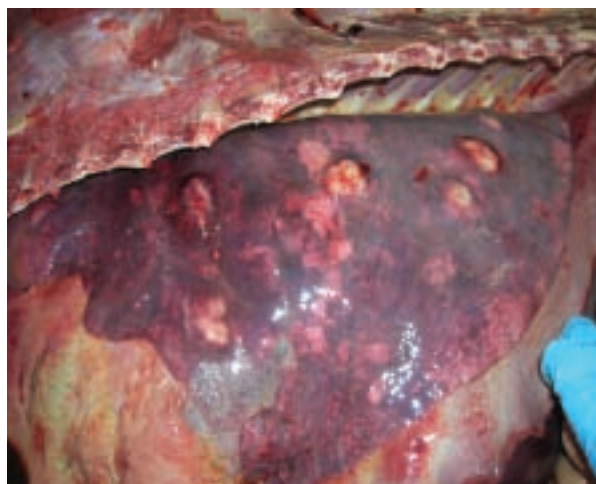
AGENTE ETIOLÓGICO

El *R. equi* es un cocabacilo pleomórfico, Gram-positivo, intracelular facultativo, del orden Actinomycetales. Comparte muchas características microbiológicas y patogénicas con el *Mycobacterium tuberculosis*⁽⁶⁾. Inicialmente fue clasificado como *Corynebacterium equi* (*C.*

equi). La inapropiada clasificación inicial de la bacteria como *C. equi* dio como resultado la presunción errónea de determinadas características, en lo que respecta al hábitat y la sensibilidad a los antibióticos, que resultaron en un manejo inapropiado de la enfermedad durante varias décadas⁽⁴⁾. Al final, en 1977, el *C. equi* fue reclasificado como *R. equi*⁽⁷⁾, y recientemente se ha determinado la secuencia genómica completa de una cepa patógena, el *R. equi* 103s, que guarda estrecha relación filogenética con las cepas prototipo de *Rhodococcus* sp., justificando su inclusión en el mismo género⁽⁸⁾.

El *R. equi* es una bacteria cosmopolita, habitante normal del suelo y de las heces de los herbívoros en general. Existen cepas patógenas y no patógenas, las primeras van asociadas a la presencia de proteínas codificadas por un plásmido relacionado con la virulencia (*VapA*), y las no patógenas no cuentan con este plásmido y como consecuencia no expresan estas proteínas. Se han descrito otros tipos de plásmidos que otorgan un grado de virulencia intermedio, como es el caso de las

Figura 1: Abscesos pulmonares en un potro de 1,5 meses de edad, que murió a causa de la intensa infección pulmonar causada por *R. equi*.



cepas con el plásmido VapB, comúnmente aisladas de casos clínicos en cerdos y personas⁽⁹⁾.

Virulencia: La habilidad de la bacteria para persistir dentro de los macrófagos alveolares, y eventualmente destruirlos, parece ser la base de su patogénesis. El *R. equi* "habita" dentro de endosomas que nunca llegan a madurar a fagolisosomas, quedando detenidos en un paso intermedio entre los estadios endocíticos temprano y tardío⁽¹⁰⁻¹²⁾. El descubrimiento de plásmidos que codifican proteínas de elevada antigenicidad asociados a cepas virulentas de *R. equi* fue un paso importante para salir del terreno de la especulación en lo que se refiere a la patogenicidad. El *R. equi* cuenta con un grupo de genes localizados en una 'Isla Patogénica' de un plásmido de aproximadamente 81 Kb, que codifican una familia de 'Proteínas Asociadas a la Virulencia' (Vap's). De éstas, la VapA es la que ha recibido mayor atención desde entonces, pero hoy se sabe que son una familia de proteínas que interactúan y son, al menos en parte, responsables de la virulencia de la bacteria; sin embargo, los mecanismos por los cuales este grupo de proteínas son imprescindibles para la patogenicidad de la bacteria están aún por dilucidar. Mutantes de cepas virulentas de *R. equi*, a las que se les ha sustraído el plásmido que codifica las proteínas asociadas a la virulencia (VapA-H), son incapaces de multiplicarse en los macrófagos alveolares y de inducir bronconeumonía en potros; aunque aún son capaces de inhibir la unión entre endosomas con *R. equi* y fagosomas, sugiriendo que en este estadio inicial de supervivencia dentro de los macrófagos alveolares están también implicados otros factores de virulencia adicionales. Se cree que hay componentes de la pared celular de la bacteria, como es el caso del ácido micólico, que también podrá ser otro factor de virulencia significativo^(3, 12-14).

INMUNIDAD

Los caballos adultos y la mayoría de los potros sanos desarrollan una inmunidad activa y eliminan la infección cuando son expuestos a cepas virulentas de *R. equi*. Sin embargo, hay una proporción de potros que no desarrollan

esta inmunidad protectora. Si bien el resultado de la exposición a *R. equi* está claramente relacionado a la dosis infectiva, o sea factores ambientales, y a factores de virulencia del microorganismo, la respuesta inmunitaria del huésped puede ser definitiva en los casos de desarrollo de la infección por *R. equi*. Prácticamente todos los potros están expuestos al *R. equi* desde muy temprana edad, pero parece ser que la mayoría desarrollan una sólida inmunidad que los protege de la infección para el resto de sus vidas. Las posibles diferencias en la respuesta inmune, entre potros que desarrollan la afección pulmonar y los sanos, y entre potros y caballos adultos, son múltiples e involucran diferentes efectores de la inmunidad celular y humoral.

Inmunidad mediada por células: Es posible que en los potros de corta edad, la respuesta inmune celular sea poco efectiva. Claramente, la inmunidad celular es de vital importancia para la protección y control de la infección por cepas virulentas de *R. equi*. Estudios en ratones han demostrado que una respuesta inmune celular es capaz de eliminar el *R. equi* de los pulmones de ratones infectados, mientras que un predominio de la respuesta inmune del tipo humoral les lleva a desarrollar lesiones pulmonares con formación de granulomas^(15, 16). Para intentar comprender los defectos en la respuesta inmune de los potros que desarrollan la infección, se han hecho esfuerzos por comprender como son capaces los adultos de resistir la infección por parte de la bacteria. Se ha demostrado que los caballos adultos expuestos a cepas virulentas del microorganismo eran capaces de eliminar la infección mediante un incremento en el número de linfocitos y citocinas, características de una respuesta inmune celular apropiada ante una infección intracelular en lavado bronco-alveolar (LBA)⁽¹⁷⁾. De manera opuesta, potros expuestos a cepas virulentas no presentan incrementos en las líneas de linfocitos necesarios para montar una respuesta inmune celular; ni incrementos en las citocinas asociadas a este tipo de respuesta, pero sí presentan aumentos significativos de la producción de interleucinas capaces de inhibir la respuesta inmune celular protectora de los adultos. Se ha propuesto que las cepas virulentas



(VapA+) podrían tener un efecto inmunomodulador o "inhibitorio" en potros, explicando estas variaciones⁽¹⁸⁾. Otra explicación es que podría estar relacionado con la ausencia de células de memoria capaces de desplegar una respuesta inmune celular apropiada a diferencia de los caballos adultos⁽¹⁷⁾. Por otro lado, se ha demostrado recientemente que la activación de macrófagos y células dendríticas en potros induce una producción de interleucinas propias de una respuesta inmune humoral en una mayor medida que los adultos, inhibiendo la respuesta mediada por células⁽¹⁹⁾. Se cree que los Li T citotóxicos, que son linfocitos que se ocupan de reconocer y destruir los macrófagos infectados por *R. equi*, son importantes para proteger a los potros contra la enfermedad. Estos Li T citotóxicos están presentes en todos los caballos adultos inmunocompetentes, pero se encuentran ausentes durante períodos críticos de susceptibilidad en potros neonatos y hacia las 4-6 semanas de vida éstos alcanzan niveles similares a los de los adultos⁽²⁰⁾.

Rol de los anticuerpos: Existen evidencias de que la protección ante la infección en potros depende también de la inmunidad humoral, aunque los mecanismos involucrados aún no están claros^(3,5,21). Si bien parece ser que la opsonización de la bacteria con anticuerpos específicos promueve la fagocitosis y destrucción de ésta por los macrófagos alveolares *in vitro*⁽¹¹⁾, la inmunización activa de las madres previa al parto y la inmunización pasiva por medio de la administración intravenosa de plasma hiperinmune comercial han tenido resultados muy variables. Se ha investigado mucho acerca de la utilidad del plasma hiperinmune para prevenir la infección por *R. equi*. Hay estudios en los que la administración de plasma hiperinmune está asociada a una disminución en la gravedad de los signos clínicos mostrados por potros que sufren la infección de manera natural o en aquellos infectados de manera experimental, cuando es administrado en la primera semana de vida o antes de la inoculación de *R. equi*, repitiendo la administración al mes de vida. En un estudio en potros que presentaron la infección de manera natural, no se encontraron diferencias significativas en número de infectados entre grupos tratados con plasma hiperinmune a

muy temprana edad, administrando otra dosis a los 28 días, y grupos que no fueron tratados de ninguna manera.⁽²¹⁻²³⁾

ECOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La bacteria tiene una distribución mundial, pero se han identificado diferencias en la distribución del tipo de plásmidos de virulencia según la localización geográfica.

Las cepas virulentas de *R. equi* sobreviven bien en el suelo, particularmente aquellos suelos contaminados con heces de caballos, que parecen proveer un ambiente óptimo para el crecimiento del organismo. Esta bacteria tiene unos requerimientos muy simples para el crecimiento, y los suelos contaminados le dotan de una excelente fuente nutricional a través de los abundantes ácidos grasos volátiles presentes en las heces de los equinos.^(24,25) Es por ello que el *R. equi* se puede cultivar en casi todas las explotaciones de cría de caballos. Pero el hecho de que este microorganismo se pueda cultivar en prácticamente todas las instalaciones donde existen caballos, no quiere decir que en todas las estabulaciones haya las mismas probabilidades de desarrollar problemas relacionados con la bacteria.

Antes de que se identificaran los plásmidos asociados a la virulencia y las proteínas que estos codifican (VapA-H), no se podían establecer correlaciones entre concentraciones del microorganismo y la ocurrencia de la enfermedad en una situación geográfica determinada. Ahora se sabe que, si bien el *R. equi* se encuentra en muestras de suelos de los más diversos sitios, hay grandes diferencias en la distribución de las bacterias que contienen el plásmido asociado a la virulencia antes mencionado. Recientemente se ha encontrado una asociación entre suelos con pH ácidos e incrementos en la carga de cepas virulentas de *R. equi*. En la actualidad, la capacidad de reducir la carga de la bacteria por medio de la modificación del pH del suelo está en investigación⁽⁴⁾.

La bacteria es ingerida por los herbívoros y se multiplica en el tracto gastrointestinal. Las cepas virulentas y avirulentas se replican principalmente en el ciego de los potros, y son excretadas en heces. Los potros muertos a

causa de la enfermedad tienen mayores niveles de cepas virulentas de *R. equi* en su tracto gastrointestinal, y en estos casos la excreción fecal puede llegar a ser mucho mayor que en potros sanos, así como el porcentaje de bacterias virulentas^(4,26,27). Se considera que la excreción fecal juega un papel primordial en la contaminación de las explotaciones de équidos y es por ello que algunos autores proponen como medida de manejo la retirada sistemática de las heces de los caballos en las explotaciones⁽²⁸⁾. Podríamos decir que el papel que cumple el ciclo que transcurre entre el sistema digestivo de los herbívoros y el suelo hace las veces de reservorio, es decir de mantener las cepas capaces de producir la enfermedad en un lugar geográfico determinado; sin embargo, no existe una correlación directa entre la cantidad de bacterias virulentas de *R. equi* aerosolizado con las concentraciones encontradas en el suelo.

No existe un consenso acerca del momento en que se produce la infección, ni del período de incubación de la enfermedad. Inicialmente se consideraba que la infección se producía en el momento en el que los anticuerpos maternos comenzaban a disminuir, basado en algunos estudios en los que la administración de plasma hiperinmune reducía la incidencia de la enfermedad. Pero dado que existen evidencias contrapuestas, y considerando que además de los anticuerpos, la inmunidad celular sería un factor clave en el desarrollo de la enfermedad, hoy esta teoría es discutida⁽²¹⁾. Recientemente se ha propuesto que la infección se produciría en los primeros días de vida, basado en un estudio epidemiológico aplicando la ley de Stewart de distribución logarítmica normal. Existe otro estudio en el que la infección experimental en potros menores de 14 días produjo una neumonía terminal, mientras que la infección en potros mayores a 14 días no llevó al desarrollo de neumonía. A partir de este estudio, también se concluye que el período de incubación sería de unos 49 días, aunque el período de incubación después de la infección experimental es de 14; pero en este último caso se trata de grandes cantidades de bacterias virulentas inoculadas dentro del árbol bronquial, lo que difiere de la manera en que se produce la infección natural⁽²⁹⁾.

Es importante mencionar que la principal vía de infección es la aerógena, como ya se ha mencionado que la reproducción experimental de la enfermedad se realiza mediante la inoculación de cepas virulentas en las vías aéreas. Por el contrario, la exposición vía oral con cepas patógenas confiere una inmunidad sólida contra la enfermedad en la mayoría de los casos⁽³⁰⁾. Se sabe que existe una relación estrecha entre la concentración de *R. equi* aerosolizado y la incidencia de la enfermedad, y que la concentración de la bacteria en el aire aumenta en días secos y con viento, pero es importante remarcar que se han detectado grandes concentraciones de bacterias patógenas en el aire espirado de potros que sufren bronconeumonía y esto podría significar que existe una posibilidad que sean los potros infectados los capaces de incrementar de manera exponencial la concentración de cepas virulentas en el aire. Esto podría explicar el hecho de que se haya publicado una incidencia elevada de la enfermedad en zonas húmedas, frías, con pastos y donde se mantienen los potros estabulados por largos períodos de tiempo. De manera indirecta se propone a partir de aquí una "transmisión directa" potencial, en el sentido de que la vecindad de potros infectados a potros sanos podría incrementar la dosis infectiva, y por ende aumentar las probabilidades de desarrollar la enfermedad⁽³¹⁻³³⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos clínicos más comúnmente publicados son hiporexia, letargia o depresión, fiebre, taquipnea y disnea. En numerosas ocasiones, la clínica es inaparente en reposo y los potros afectados son identificados por los propietarios en momentos en los que se los somete a una situación de estrés (Ej.: manipulación durante prácticas de manejo), donde se detectan sonidos y patrones respiratorios anormales⁽³⁾.

La manifestación clínica de la enfermedad más común es una bronconeumonía supurativa crónica, con formación de abscesos en el parénquima pulmonar. La lenta propagación de la infección en el tejido pulmonar, combinada con una remarkable capacidad de com-

pensar la pérdida progresiva de tejido funcional, hacen que la identificación temprana de la enfermedad sea difícil. En muchas ocasiones esto implica que la clínica respiratoria no es evidente hasta el punto en el que el área funcional de pulmón es residual, y en este momento el compromiso respiratorio puede ser grave. Otra presentación menos típica es la de una neumonía subaguda o aguda, en la que el proceso evoluciona en cuestión de horas o pocos días hacia un cuadro clínico muy grave. Esta forma, está generalmente asociada a una neumonía intersticial con lesiones piogranulomatosas difusas en el tejido pulmonar (Miliar).^(3, 4, 34, 35)

La infección por *Rhodococcus equi* puede presentar también manifestaciones extrapulmonares, ya sea asociadas o no a la bronconeumonía. El porcentaje de casos con este tipo de manifestaciones puede variar según la población y la intensidad de la enfermedad. En estudios clínicos y post-mortem, se citan manifestaciones extrapulmonares en el 65 % de los casos enviados a centros de referencia, lo cual quiere decir que es posible que la incidencia sea más alta que en otras poblaciones^(34, 36, 37).

Las manifestaciones extrapulmonares más comunes son la uveítis (Figura 2), polisínovitis inmunomediada (Figura 3), diarrea, tiflocolitis, y linfadenitis bronquial y abdominal. Otras manifestaciones menos frecuentes incluyen: osteomielitis, sinovitis o artritis séptica, pleuritis, efusión pleural, abscesos de tejidos blandos periféricos, abscesos hepáticos, abscesos intraabdominales (Figura 4), peritonitis, insuficiencia renal, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmunomediada, septicemia, pericarditis, endocarditis, hiperlipemia, pielonefritis, linfadenitis retrofaríngea, empiema de bolsas guturales, sinusitis séptica, e infecciones concurrentes como por ejemplo pleuritis o enteritis por *Salmonella* sp., infecciones pulmonares por otros tipos de bacterias de manera concurrente, como *Klebsiella* sp., *E. coli*, entre otras^(34, 36-45). Algunas de las manifestaciones extrapulmonares pueden ser evidentes antes de que los potros presenten clínica respiratoria, como pueden ser la polisínovitis inmunomediada, diarrea, abscesos extrapulmonares, sinovitis séptica y osteomielitis, entre otras. Hay situaciones en que éstas pueden

producir manifestaciones muy inespecíficas, tales como la linfadenopatía abdominal, y representan un desafío diagnóstico. En ocasiones el problema respiratorio se puede manejar adecuadamente, pero son las afecciones extrapulmonares las que pueden empeorar el pronóstico y llevar a la muerte o a la eutanasia del animal, como puede ser en el caso de los abscesos intraabdominales y peritonitis séptica asociada, enterocolitis, osteomielitis y uveítis^(36, 37).

DIAGNÓSTICO

La detección temprana de signos inespecíficos tales como letargia, hiporexia, y fiebre, así como la aparición de manifestaciones extrapulmonares como la polisínovitis o uveítis, deben llevar al clínico a evaluar el sistema respiratorio de potros de entre 1 y 6 meses de edad en busca de cambios compatibles con la enfermedad. La secreción nasal, tos y la disnea son hallazgos inconstantes, y la auscultación pulmonar, si bien es de suma importancia, puede tener una baja sensibilidad sobre todo en estadios iniciales de la enfermedad.

Figura 2: Uveítis con Tyndall verde y depósitos de fibrina (flechas) en la cámara anterior asociada a una bronconeumonía por *R. equi*.

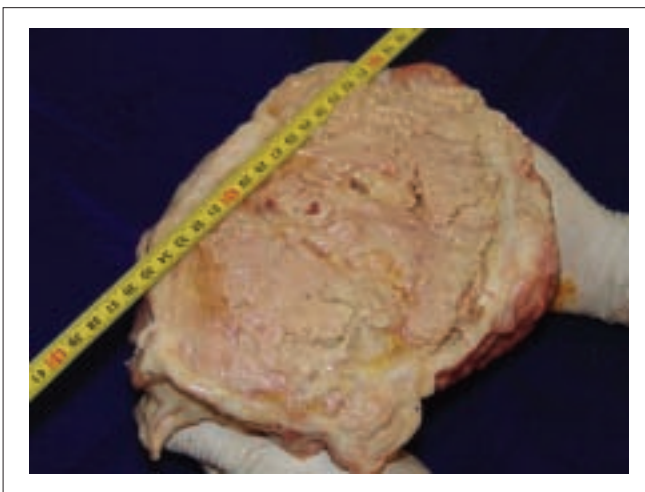
(Cortesía de la Dr. Marta Leiva)





Figura 3: Sinovitis de la articulación tarsocrural de un potrero con bronconeumonía por *R. equi*.

Figura 4: Absceso intraabdominal de gran tamaño en un potrero con bronconeumonía por *R. equi*.



El diagnóstico de la enfermedad se puede realizar de diferentes maneras, dependiendo de la severidad del cuadro clínico, la historia y las posibilidades de la explotación, y las posibilidades diagnósticas y económicas. La distinción de la neumonía por *R. equi* de neumonías producidas por otros agentes patógenos puede ser problemática, sobre todo en explotaciones en la que no existe una historia previa de la enfermedad. El aislamiento del microorganismo, el PCR (polimerase chain reaction) específico para el ADN de la bacteria y la citología del aspirado trans-traqueal (ATT) son las pruebas definitivas para el diagnóstico de la enfermedad in vivo^(3,21,23).

Las alteraciones hematológicas más frecuentemente encontradas son la leucocitosis y la neutrofilia, pero hay que tener en cuenta que no están presentes en todos los casos. La alteración de la bioquímica sanguínea más común es la hiperfibrinogenemia, aunque hay casos en los que no se aprecia un aumento de esta proteína de fase aguda⁽³⁸⁾.

La radiología torácica combinada con la ecografía son métodos diagnósticos ideales. La radiología permite evaluar lesiones pulmonares profundas que se encuentran separadas de la pared costal por tejido pulmonar con aire, y la ecografía permite ver cambios incipientes o sutiles, pero que se encuentran afectando la superficie pulmonar en contacto con la pared costal. De todos modos, en condiciones de trabajo de campo no siempre es práctico utilizar ambos métodos. En un estudio reciente, se determinó que la ecografía torácica tenía una mayor sensibilidad en la detección de los abscesos pulmonares; mientras que las radiografías torácicas dieron lugar a discrepancias entre tres internistas experimentados a la hora de determinar la presencia de abscesos pulmonares y puede ser más difícil en términos de técnica y tiempo⁽⁴⁶⁾. Los hallazgos radiográficos típicos son los de un patrón alveolar marcado, a menudo en zonas ventrales, con o sin la presencia de imágenes compatibles con abscesos (Figura 5), aunque pueden estar presentes diferentes patrones radiográficos como el bronquial (Figura 6), intersticial y diferentes combinaciones entre éstos.

Las alteraciones ecográficas más significativas son la presencia de imágenes compati-

bles con abscesos (Figura 7), aunque se pueden encontrar zonas de consolidación del parénquima pulmonar; y colas de cometa. Ambos métodos son útiles como herramientas diagnósticas, pero además pueden ser utilizados como método de seguimiento y respuesta al tratamiento. Hay que tener en cuenta que hay otras causas de neumonías que pueden dar lugar a la formación de abscesos pulmonares como es el caso de *Streptococcus* sp.

La citología del ATT es característica si presenta bacilos pleomórficos Gram-positivos intracelulares. Se ha publicado la presencia intracelular de estos bacilos en citologías de ATT en un 61% de casos, mientras que en un 22% no se detectaron (probablemente por existir un número reducido de bacterias en el ATT) y se identificaron otros tipos de microorganismos en un 17% de los casos⁽³⁸⁾.

El cultivo es considerado el "gold standard" para el diagnóstico de las infecciones por *R. equi*. Se asume que las cepas aisladas en ATT de potros con sintomatología respiratoria son virulentas, pero se pueden realizar pruebas para determinar la presencia de plásmidos y antígenos asociados a la virulencia. La sensibilidad de este método es variable según los distintos artículos, pero varía entre el 50 y el 86%, y la especificidad entre un 67 y 93%^(21,47). El método de PCR ha demostrado ser una herramienta importante a la hora de establecer un diagnóstico definitivo in vivo en potros afectados. En un estudio reciente en el que se compararon 4 métodos diferentes de PCR con el cultivo microbiológico de ATT, y éstos a su vez con el diagnóstico clínico, demostraron tener los primeros una mayor especificidad y el cultivo mayor sensibilidad en la detección del microorganismo. Se concluyó que el potencial diagnóstico de cada uno de los métodos fue diferente y que la combinación de los dos aportaba las mayores probabilidades de llegar a un diagnóstico definitivo⁽⁴⁷⁾. Todos estos resultados deben ser considerados a la luz de una citología del ATT compatible con un proceso séptico de vías respiratorias inferiores, de otra manera pierde su significado clínico.

Sea de la manera que sea, para realizar un diagnóstico certero de la enfermedad, es primordial partir de la base de un diagnóstico clínico, hecho teniendo un conocimiento de-

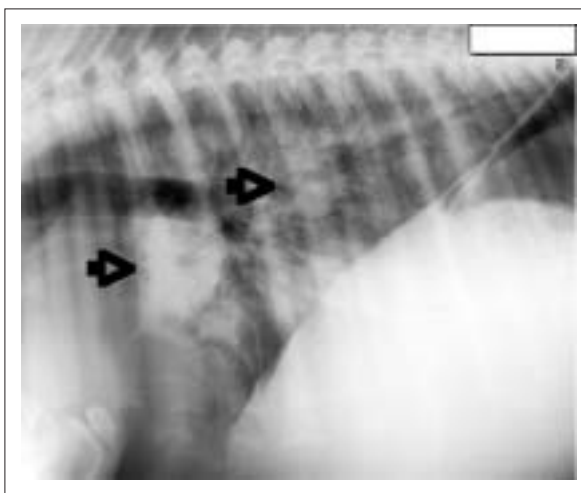
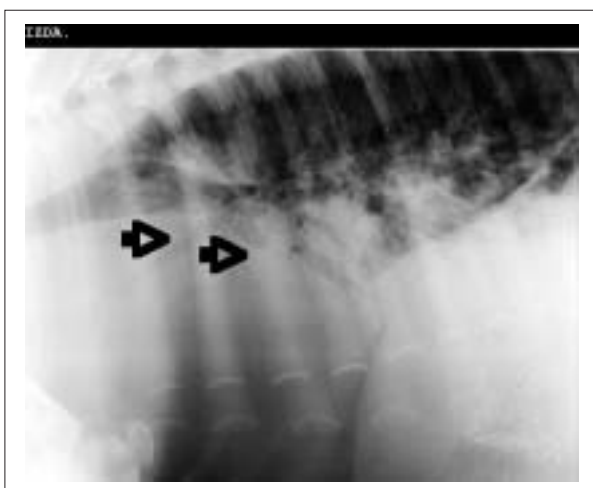


Figura 5: Radiografía torácica de un potro de 2,5 meses con bronconeumonía por *R. equi*. Se puede apreciar un patrón alveolar con imágenes compatibles con abscesos (flechas)

Figura 6: Radiografía torácica de un potro de 4,5 meses con bronconeumonía por *R. equi*. Se puede apreciar un patrón alveolar combinado con un patrón bronquial muy marcado (flechas)



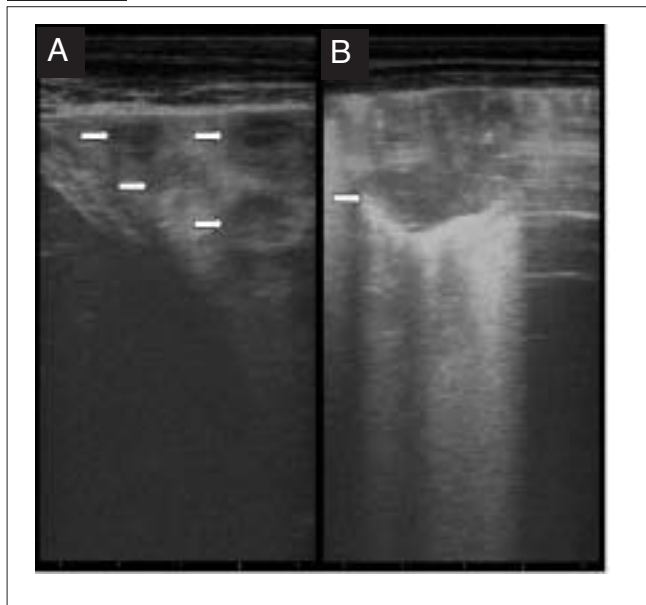


Figura 7: (A) - Ecografía torácica de un potro de 4 meses con bronconeumonía por *R. equi*. Se observan imágenes compatibles con abscesos en una zona de pulmón consolidado (flechas) (B) – Imagen compatible con un absceso pulmonar en el mismo potro; este absceso presenta límites más definidos (flecha)

tallado de los aspectos epidemiológicos, etiológicos, inmunológicos y clínicos de la patología. Estos hallazgos podrán en muchos casos ser complementados por hemograma y bioquímica básica más la detección de abscesos por medio de la ecografía y/o radiología en una situación de clínica de campo. En el mejor de los casos, se realizará un ATT transcutáneo o vía endoscópica estéril para citología y cultivo, y en condiciones excepcionales PCR. Como alternativa económica se puede plantear hacer un ATT introduciendo una pequeña sonda vía nasal avanzando hasta la tráquea, para realizar una citología en busca de bacilos Gram-positivos intracelulares, lo que es altamente sugestivo de la presencia de *R. equi*, dado que la relación costo/beneficio de las técnicas consideradas "gold standard" puede a menudo resultar poco atractiva, sobre todo en tiempos de recesión económica.

TRATAMIENTO

La terapia antibiótica combinada es el tratamiento de elección en casos de bronconeumonía por *R. equi*. Los macrólidos (eritromicina) y azalidas (azitromicina y claritromicina) combinados con la rifampicina suelen ser los tratamientos antibióticos de elección, y han demostrado ser superiores a otras combinaciones antibióticas. El *R. equi* a menudo es sensible a muchos antibióticos *in vitro*, pero su susceptibilidad *in vivo* no se suele correlacionar bien en todos los casos. Dado que se trata de un microorganismo intracelular que lleva a la formación de granulomas, los antibióticos deben tener buena penetración en tejidos y

Tabla I

ANTIBIÓTICO	DOSIS
Eritromicina	25 mg/kg; P.O. TID
Azitromicina	10 mg/Kg; P.O. SID 5 a 7 días luego 10 mg/Kg; P.O. SID cada 48 h.
Claritromicina	7,5 mg/kg; P.O. BID
Rifampicina	10 mg/kg; P.O. BID



dentro de los macrófagos, y además deben tener efecto en ambientes relativamente ácidos. En un estudio realizado en 1987, un grupo de 17 potros afectados y tratados con penicilina combinado con gentamicina murieron, pese a que el 100% de los cultivos eran sensibles a la gentamicina. En el mismo estudio, de 13 potros tratados con al menos eritromicina, y la mayoría de ellos combinado con rifampicina, 12 sobrevivieron⁽³⁸⁾ y partir de allí se comenzó a instituir esta terapia como primera elección en el tratamiento de infecciones por *R. equi*.

Los macrólidos y azalidas combinados con la rifampicina tienen un efecto sinérgico y disminuye las probabilidades de aparición de resistencias. La azitromicina y claritromicina tienen mayor biodisponibilidad administradas por vía oral y alcanzan mayores concentraciones dentro de los macrófagos y tejidos en humanos, y en potros 5, 48. En un estudio en que se compararon eritromicina, azitromicina y claritromicina se reportaron mejores resultados utilizando la combinación claritromicina con rifampicina. En este mismo estudio no se detectó una diferencia significativa entre azitromicina/rifampicina y eritromicina/rifampicina, el beneficio es el régimen de administración más práctico de la azitromicina comparado con la eritromicina⁽⁴⁹⁾.

Las dosis recomendadas de los antibióticos para el tratamiento de infecciones por *R. equi* están resumidas en la (Tabla I).

Los efectos adversos de los macrólidos son principalmente diarrea en los potros tratados, pero también se han citado casos de colitis en yeguas madres de potros tratados con eritromicina^(50, 51). Otro efecto adverso es la hipertermia asociada a la administración de eritromicina y azitromicina, y elevación de enzimas hepáticas asociadas a la administración de azitromicina.

En la actualidad se están investigando varias alternativas terapéuticas. Se han hecho estudios evaluando la farmacocinética y farmacodinamia de otros medicamentos como la doxiciclina, como alternativas a los macrólidos en caso de desarrollo de efectos secundarios o resistencia. Esta alcanza niveles adecuados en tejido pulmonar y macrófagos alveolares de potros sanos, y el *R. equi* suele ser sensible a este medicamento in vitro. La dosis recomendada es de 10 mg/Kg, P.O. dos veces al día, pero hacen

falta más estudios clínicos para poder determinar si es realmente efectiva en potros afectados por la enfermedad⁽⁵²⁾. El Galio, que es un elemento semi-metálico del grupo 13 (IIa) de la tabla periódica, tiene buena actividad contra la bacteria in vitro, y en animales de laboratorio infectados por *R. equi*. Recientemente se ha publicado que la preparación de maltolato de galio por vía enteral alcanza concentraciones terapéuticas a dosis que no han producido ningún problema aparente en potros sanos. Pero aún no existen suficientes datos sobre su efectividad en potros afectados por la enfermedad⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. También se utiliza experimentalmente la administración de otros macrólidos utilizados en otras especies como la tulatromicina (Triamilida), pero si bien parece ser efectiva, no existe ningún trabajo sobre toxicidad en equinos, y no se recomienda su uso hasta que existan más evidencias sobre su efectividad y seguridad⁽⁵⁶⁾.

Recientemente se ha documentado el desarrollo de resistencia paulatina a los macrólidos y azalidas, lo cual quiere decir que podrían existir problemas en el futuro para tratar infecciones por *R. equi*, dada la limitada disponibilidad de antibióticos efectivos con que contamos contra este microorganismo^(57, 58). Esto se ve agravado por el hecho de que en la actualidad se utilizan medicamentos de los que se desconocen su eficacia y seguridad en equinos por razones de comodidad a la hora de administración, contribuyendo al desarrollo prematuro de resistencias a antibióticos que de otra manera podrían ser utilizados en el futuro, momento en que estos medicamentos recomendados actualmente ya no sean efectivos.

PREVENCIÓN

Las estrategias de manejo se deben enfocar en la detección y tratamiento temprano de los afectados y en reducir la posibilidad de que aquellos potros susceptibles se encuentren en ambientes que contengan altos niveles de *R. equi* virulento aerosolizado.

La detección temprana se basa en la experiencia de los propietarios y veterinarios, y se puede plantear realizar pruebas de "screening" a este efecto. Se pueden utilizar diferentes combinaciones de los métodos diagnósticos ya tratados previamente. A modo

de ejemplo, se podrían realizar exámenes físicos seriados, acompañados de exámenes ecográficos repetidos de los potros susceptibles, sobre todo si se trata de una explotación con una prevalencia elevada de la enfermedad.

El uso de sistemas de irrigación para mantener las zonas de mayor riesgo con un nivel de humedad suficiente para disminuir la aerosolización de la bacteria parece ser una medida efectiva. En un estudio en Australia la irrigación intensa de los caminos y lotes de encierro de caballos previo a la realización de actividades de manejo, redujo de manera significativa la cantidad de *R. equi* virulentos aerosolizados en el ambiente, reduciendo a la mitad el riesgo de los potros de desarrollar una neumonía por *R. equi*. Se ha demostrado que evitando el encierro de los potros susceptibles en áreas de suelos con baja capacidad para retener agua (zonas arenosas) y el mantenimiento de una buena cobertura vegetal (pastos) en los sitios donde viven los potros redujo el riesgo de aerosolización del microorganismo.

Recientemente se ha sugerido que el *R. equi* puede ser contagioso, además de un agente infeccioso. Se ha propuesto la transmisión aerógena de *R. equi* virulentos a partir de potros afectados por bronconeumonía, después de que se determinara que los potros afectados exhalan grandes concentraciones de *R. equi* virulentos. De hecho se determinó que existían probabilidades 10 veces mayores de encontrar cepas virulentas aerosolizadas en la zona de respiración de los potros afectados, que cepas virulentas aerosolizadas del suelo de los corrales de los potros. Esto quiere decir que los potros sanos tienen muchas mayores probabilidades de entrar en contacto con cepas virulentas respirando cerca de los potros afectados.

Otra posible fuente de bacterias son las camas, en el caos de potros que son estabulados en determinadas horas del día. La disminución del tiempo de estabulación, o

mejoras en la ventilación de los establos pueden resultar en una disminución de la carga en el aire del microorganismo. Una limpieza exhaustiva de las cuadras y la utilización de materiales alternativos para las camas de los establos (cartón o papel) pueden reducir la cantidad de bacterias aspiradas por los animales susceptibles.

El encierro de grandes cantidades de animales o de grupos grandes juntos en lotes o corrales resultará en un incremento del tráfico y por ende un aumento de bacterias de origen fecal en el aire, aumentando las cantidades de bacterias a que son expuestos los potros. Una mayor densidad de potros incrementa las probabilidades de contacto respiratorio entre éstos. Se ha propuesto que la recogida sistemática de heces de todas las áreas habitadas por caballos es una medida importante para reducir las concentraciones de la bacteria en el suelo.

En un estudio, se determinó una correlación importante entre el tamaño del grupo de potros, densidad de potros en la explotación, y el riesgo de padecer bronconeumonía por *R. equi*.

La administración de plasma hiperinmune es muy costosa, y su eficacia es controvertida en la actualidad.

Como ya hemos mencionado, la inmunidad de tipo celular parece ser de vital importancia para resistir y eliminar el patógeno pulmonar. Las vacunas desarrolladas hasta el momento no han sido realmente efectivas, y se cree que es por que estimulan principalmente una inmunidad de tipo humoral. La única manera de generar en la actualidad una inmunidad duradera es la inoculación enteral de cepas virulentas de *R. equi*, pero éste es un método inadmisibles desde todo punto de vista por los riesgos que ello implica y porque esta medida aumentaría drásticamente las concentraciones de las cepas virulentas en el medio ambiente^(4, 32, 59).



BIBLIOGRAFÍA

1. Fogarty U, McGrath, P, et al. Rhodococcus equi in adult animals, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on Rhodococcus equi 200864.
2. Takai S, Sasaki, Y. and Tsubaki, S. Rhodococcus equi Infection in Foals -Current Concepts and Implication for Future Research-. J equine Sci 1995; 6(4):105-119.
3. Giguere S. Rhodococcus equi infections. In: Wilkins PA, Ed. Recent advances in equine neonatal care. http://www.avis.org/advances/Neonatology_Wilkins/giguere_rhodococcus/chapter_frm.asp?LA=1: International Veterinary Information Service, 2000.
4. Muscatello G, Leadon DP, Klayt M, et al. Rhodococcus equi infection in foals: the science of 'rattles'. Equine Vet J 2007; 39(5):470-478.
5. Heidmann P, Madigan JE, Watson JL. Rhodococcus equi Pneumonia: Clinical Findings, Diagnosis, Treatment and Prevention. Clinical Techniques in Equine Practice 2006 ;(5):203-210.
6. Prescott JF. Rhodococcus equi: an animal and human pathogen. Clin Microbiol Rev 1991; 4(1):20-34.
7. Goodfellow M, Alderson G. The actinomycete-genus Rhodococcus: a home for the "rhodochrous" complex. J Gen Microbiol 1977; 100(1):99-122.
8. Sanger Institute, J Vasquez-Boland, JF Prescott, et al. Rhodococcus equi. Available at: http://www.sanger.ac.uk/Projects/R_equi/.
9. Makrai L, Takai S, Tamura M, et al. Characterization of virulence plasmid types in Rhodococcus equi isolates from foals, pigs, humans and soil in Hungary. Vet Microbiol 2002; 88(4):377-384.
10. Zink MC, Yager JA, Prescott JF, et al. Electron microscopic investigation of intracellular events after ingestion of Rhodococcus equi by foal alveolar macrophages. Vet Microbiol 1987; 14(3):295-305.
11. Hietala SK, Ardans AA. Interaction of Rhodococcus equi with phagocytic cells from R. equi-exposed and non-exposed foals. Vet Microbiol 1987; 14(3):307-320.
12. Haas A, von Bargaen K, Prescott JF, et al. Rhodococcus equi phagocytosis: when macrophages suffer a digestive disorder, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on Rhodococcus equi 200829.
13. Hondalus MK, Mosser DM. Survival and replication of Rhodococcus equi in macrophages. Infect Immun 1994; 62 (10): 4167-4175.
14. Giguere S, Hondalus MK, Yager JA, et al. Role of the 85-kilobase plasmid and plasmid-encoded virulence-associated protein in intracellular survival and virulence of Rhodococcus equi. Infect Immun 1999; 67(7):3548-3557.
15. Kanaly ST, Hines SA, Palmer GH. Transfer of a CD4+ Th1 cell line to nude mice effects clearance of Rhodococcus equi from the lung. Infect Immun 1996; 64(4):1126-1132.
16. Kanaly ST, Hines SA, Palmer GH. Cytokine modulation alters pulmonary clearance of Rhodococcus equi and development of granulomatous pneumonia. Infect Immun 1995; 63(8):3037-3041.
17. Hines SA, Stone DM, Hines MT, et al. Clearance of virulent but not avirulent Rhodococcus equi from the lungs of adult horses is associated with intracytoplasmic gamma interferon production by CD4+ and CD8+ T lymphocytes. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10(2):208-215.
18. Giguere S, Wilkie BN, Prescott JF. Modulation of cytokine response of pneumonic foals by virulent Rhodococcus equi. Infect Immun 1999; 67(10):5041-5047.
19. Sponseller BA, Macedo MM, Clark SK, et al. Activation of cells of the monocyte lineage results in more robust production of IL-10 in neonatal foals compared to adult horses, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on Rhodococcus equi 200842.
20. Harris SP. Recognition of Rhodococcus equi lipid antigens by cytotoxic T-lymphocytes, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on Rhodococcus equi 200841.
21. Hines MT. Rhodococcus equi. In: Sellon DC, Long MT, eds. Equine Infectious Diseases. First ed. St. Louis, Missouri: Penny Rudolph, 2007; 281-295.
22. Giguere S, Gaskin JM, Miller C, et al. Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of

naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(1):59-63.

23. Cohen ND, Martens RJ. *Rhodococcus equi* foal pneumonia. In: Rush BR, Mair T, eds. *Equine respiratory diseases*. U.K.: Blackwell science Ltd., 2004; 355-365.

24. Hughes KL, Sulaiman I. The ecology of *Rhodococcus equi* and physicochemical influences on growth. *Vet Microbiol* 1987; 14(3):241-250.

25. Barton MD, Hughes KL. Ecology of *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol* 1984; 9(1):65-76.

26. Grimm MB, Cohen ND, Slovis NM, et al. Evaluation of fecal samples from mares as a source of *Rhodococcus equi* for their foals by use of quantitative bacteriologic culture and colony immunoblot analyses. *Am J Vet Res* 2007; 68(1):63-71.

27. Chicken C, Gilkerson JR, Begg AP, et al. Proliferation of virulent *Rhodococcus equi* in the gastrointestinal tract of foals, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200875.

28. Prescott JF. Epidemiology of *Rhodococcus equi* infection in horses. *Vet Microbiol* 1987; 14(3):211-214.

29. Horowitz ML, Cohen ND, Takai S, et al. Application of Sartwell's model (lognormal distribution of incubation periods) to age at onset and age at death of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia as evidence of perinatal infection. *J Vet Intern Med* 2001; 15(3): 171-175.

30. Chirino-Trejo JM, Prescott JF, Yager JA. Protection of foals against experimental *Rhodococcus equi* pneumonia by oral immunization. *Can J Vet Res* 1987; 51(4):444-447.

31. Takai S, Fujimori T, Katsuzaki K, et al. Ecology of *Rhodococcus equi* in horses and their environment on horse-breeding farms. *Vet Microbiol* 1987; 14(3):233-239.

32. Muscatello G, Gilkerson JR, Browning GF. Epidemiology of *Rhodococcus equi* disease: facts and thoughts, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200872.

33. Klay M, Leadon DP, Fogarty U, et al. *R. equi* disease in Ireland's temperate climate - clinical studies 2002 to 2007, in 200858.

34. Zink MC, Yager JA, Smart NL. *Corynebacterium equi* Infections in Horses, 1958-1984: A Review of 131 Cases. *Can Vet J* 1986; 27(5):213-217.

35. Martens RJ, Fiske RA, Renshaw HW. Experimental subacute foal pneumonia induced by aerosol administration of *Corynebacterium equi*. *Equine Vet J* 1982; 14(2):111-116.

36. Corradini I, Tarancón I, Fonseca C, et al. Immune-mediated arthritis and uveitis associated to *Rhodococcus equi* infection in foals, in proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200868.

37. Chaffin MK, Martens RJ. Extrapulmonary Disorders Associated with *Rhodococcus equi* Pneumonia in foals: Retrospective study of 61 cases (1988-1996), in Proceedings of the annual convention of the AAEP 1997, Vol.43 199779.

38. Sweeney CR, Sweeney RW, Divers TJ. *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: response to antimicrobial therapy. *Vet Microbiol* 1987; 14(3):329-336.

39. Kenney DG, Robbins SC, Prescott JF, et al. Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Vet J* 1994; 26(3):246-248.

40. Madison JB, Scarratt WK. Immune-mediated polysynovitis in four foals. *J Am Vet Med Assoc* 1988; 192(11):1581-1584.

41. Valdes A, Johnson JR. Septic pleuritis and abdominal abscess formation caused by *Rhodococcus equi* in a foal. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227(6):960-3, 919.

42. Collatos C, Clark ES, Reef VB, et al. Septicemia, atrial fibrillation, cardiomegaly, left atrial mass, and *Rhodococcus equi* septic osteoarthritis in a foal. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197(8):1039-1042.

43. Giguere S, Lavoie JP. *Rhodococcus equi* vertebral osteomyelitis in 3 quarter horse colts. *Equine Vet J* 1994; 26(1):74-77.

44. Olchoway TW. Vertebral body osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in two Arabian foals. *Equine Vet J* 1994; 26(1):79-82.

45. Chaffin MK, Honnas CM, Crabill MR, et al. Cauda equina syndrome, diskospondylitis, and a paravertebral abscess caused by *Rhodococcus equi* in a foal. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206(2):215-220.



46. Venner M, Walther SM, Stadler P, et al. Diagnostic of pulmonary abscesses in foals: Comparison of sonographic and radiographic examination, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200859.
47. Venner M, Heyers P, Strutzberg-Minder K, et al. Detection of *Rhodococcus equi* by microbiological culture and polymerase chain reaction in samples of tracheo-bronchial secretions of foals, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200869.
48. Suarez-Mier G, Giguere S, Lee EA. Pulmonary disposition of erythromycin, azithromycin, and clarithromycin in foals. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30(2):109-115.
49. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, et al. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *J Vet Intern Med* 2004; 18(4):568-573.
50. Baverud V, Franklin A, Gunnarsson A, et al. *Clostridium difficile* associated with acute colitis in mares when their foals are treated with erythromycin and rifampicin for *Rhodococcus equi* pneumonia. *Equine Vet J* 1998; 30(6):482-488.
51. Gustafsson A, Baverud V, Gunnarsson A, et al. The association of erythromycin ethylsuccinate with acute colitis in horses in Sweden. *Equine Vet J* 1997; 29(4):314-318.
52. Womble A, Giguere S, Lee EA. Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30(3):187-193.
53. Martens RJ, Mealey K, Cohen ND, et al. Pharmacokinetics of gallium maltolate after intragastric administration in neonatal foals. *Am J Vet Res* 2007; 68(10):1041-1044.
54. Harrington JR, Martens RJ, Cohen ND, et al. Antimicrobial activity of gallium against virulent *Rhodococcus equi* in vitro and in vivo. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29(2):121-127.
55. Martens RJ, Cohen ND, Blanchard TL, et al. Safety of enteral gallium maltolate in neonatal foals, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200862.
56. Venner M, Kerth R, Klug E. Evaluation of tulathromycin in the treatment of pulmonary abscesses in foals. *Vet J* 2007; 174(2):418-421.
57. Giguere S, Lee EA, Cohen ND, et al. Prevalence of *Rhodococcus equi* isolates resistant to macrolides or rifampin and outcome of infected foals, in Proceeding of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200866.
58. Buckley T. Resistance studies of erythromycin and rifampin for *Rhodococcus equi* over a 10 year period, in Proceedings of the 4th Havemeyer Workshop on *Rhodococcus equi* 200865.
59. Muscatello G, Anderson GA, Gilkerson JR, et al. Associations between the ecology of virulent *Rhodococcus equi* and the epidemiology of *R. equi* pneumonia on Australian thoroughbred farms. *Appl Environ Microbiol* 2006; 72(9):6152-6160.