

Propuesta de actualización de la metodología clásica de diagnóstico de la sepsis neonatal en equinos

Proposal to update the classical methodology for the diagnosis of neonatal sepsis in equines

Proposta de atualização da metodologia clássica para o diagnóstico da sepsis neonatal em equídeos

Recibido: 16 de julio de 2021

Aceptado: 15 de junio de 2022

Álvaro J. Manrique-Florez¹,MVZ;  <https://orcid.org/0000-0003-2686-0167>**Jefersson S. Salgado-Ruiz²,**MVZ;  <https://orcid.org/0000-0001-6430-3666>**Verónica S. García-Riveros²,**MVZ;  <https://orcid.org/0000-0002-6417-9172>**Dumar A. Jaramillo-Hernández³,**

MVZ, Esp, MSc, PhD;

 <https://orcid.org/0000-0003-1377-1747>

¹ Instituto de Salud Pública, Maestría en Salud Pública, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 N°. 40 - 62 Bogotá, Colombia.

Email: alvaro.manrique@unillanos.edu.co

² Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Escuela de Ciencias animales, Universidad de los Llanos, Km 12 Vía Puerto López, Villavicencio, Colombia.

Email: jefersson.salgado@unillanos.edu.coEmail: veronica.garcia@unillanos.edu.co

³ Grupo de investigación en Farmacología experimental y Medicina interna Élite, Escuela de Ciencias Animales, Universidad de los Llanos, Km 12 Vía Puerto López, Vereda Barcelona, Villavicencio, Colombia. Código Postal 1745 A.A. 110.

Email: dumar.jaramillo@unillanos.edu.co

Este artículo se encuentra bajo licencia:
Creative Commons Atribución-
NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional

Orinoquia, Enero-Junio 2022; 26(1): 37-52
ISSN electrónico: 2011-2629
ISSN impreso: 2011-2629
<https://doi.org/10.22579/20112629.730>

Resumen

La sepsis neonatal equina es el desorden más prevalente en potros menores de 14 días de edad, tiene una mortalidad y comorbilidad alta junto a otras enfermedades que se presentan en el potro, por lo tanto, es necesario hacer un diagnóstico rápido y oportuno, para establecer un tratamiento adecuado. En 1988 se estableció un procedimiento diagnóstico llamado “sepsis score”, han pasado más de 30 años desde que se creó, en este tiempo nuevos horizontes de pruebas paraclínicas en la medicina equina han surgido, entre estos, una variedad de biomarcadores en sepsis. Por tal razón, es importante realizar la actualización de dicho método diagnóstico de sepsis en potros. Los biomarcadores son moléculas, genes u otras características naturales que permiten identificar procesos fisiológicos o patológicos particulares y estos a su vez permiten dar un pronóstico sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Los nuevos biomarcadores que han tenido mayor investigación en el campo de la elucidación de los efectos sépticos en la fisiología del potro y por tanto probable acogida clínica en la especie equina son: Procalcitonina, Amiloide A Sérico, Endotelina 1, Interleuquinas 6 y 10, Antitrombina, diferentes esteroides, CD14 soluble y triglicéridos. La importancia de estos nuevos biomarcadores y su vinculación dentro de la metodología de diagnóstico de los cuadros de sepsis en potros radica en que podría discriminar la sepsis de otras enfermedades críticas con mayor precisión clínica, además se podría predecir con certeza la respuesta al tratamiento de esta, estableciendo un pronóstico adecuado.

Palabras claves: biomarcadores; clínica equina; inmunomodulación

Abstract

Equine neonatal sepsis is the most prevalent disorder in foals under 14 days. It has high mortality and comorbidity and other diseases that occur in the foal. Therefore, it is necessary to make a quick and timely diagnosis to establish proper treatment. In 1988, a diagnostic procedure called “sepsis score” was established. More than 30 years have passed since it was created new horizons of paraclinical tests in equine medicine have emerged, among these, various biomarkers in sepsis. For this reason, it is important to update this diagnostic method for sepsis in foals. The biomarkers are molecules, genes, or other natural characteristics that make it possible to identify physiological or pathological processes. These, in turn, makes it possible to

Como Citar (Norma Vancouver):

Manrique-Florez AJ, Salgado-Ruiz JS, García-Riveros VS, Jaramillo-Hernández DA. Propuesta de actualización de la metodología clásica de diagnóstico de la sepsis neonatal en equinos. Orinoquia, 2022;26(1):37-52 <https://doi.org/10.22579/20112629.730>

give a prognosis on the evolution of the disease and the response to treatment. The new biomarkers that have undergone further investigation to elucidate septic effects on foal physiology and, therefore, probable clinical reception in equine species are Procalcitonin, Serum Amyloid A, Endothelin 1, Interleukins 6 and 10, Antithrombin, different steroids, soluble CD14, and triglycerides. The importance of these new biomarkers and their link within the diagnostic methodology of sepsis in foals lies in the fact that they could discriminate sepsis from other critical diseases with greater clinical precision, and the response to treatment of the disease could also be predicted with certainty, itself, establishing a good prognosis.

Key Words: biomarkers; equine clinic; immunomodulation

Resumo

A sepsé neonatal equina é a doença mais prevalente em potros com menos de 14 dias de idade, apresenta alta mortalidade e comorbidade juntamente com outras doenças que ocorrem no potro, portanto, é necessário fazer um diagnóstico rápido e oportuno, para estabelecer o tratamento adequado. Em 1988, foi instituído um procedimento diagnóstico denominado “sepsis score”, já se passaram mais de 30 anos desde sua criação; nesse período novos horizontes dos testes paraclínicos na medicina equina surgiram, entre eles uma variedade de biomarcadores na sepsé. Por esse motivo, é importante atualizar este método diagnóstico de sepsé em potros. Os biomarcadores são moléculas, genes ou outras características naturais que permitem identificar determinados processos fisiológicos ou patológicos e estes, por sua vez, permitem dar um prognóstico sobre a evolução da doença e a resposta ao tratamento. Os novos biomarcadores que foram submetidos a investigação adicional na elucidação dos efeitos sépticos na fisiologia do potro e, portanto, provável recepção clínica em espécies equinas são: Procalcitonina, Amilóide A de Soro, Endotelina 1, Interleucinas 6 e 10, Antitrombina, diferentes esteróides, CD14 solúvel e triglicérides. A importância desses novos biomarcadores e sua ligação com a metodologia de diagnóstico da sepsé em potros reside no fato de que eles poderiam discriminar a sepsé de outras doenças críticas com maior precisão clínica e a resposta ao tratamento da doença também poderia ser prevista com certeza; em si, estabelecendo um prognóstico adequado.

Palavras chave: biomarcadores; clínica equina; imunomodulação

Introducción

En potros menores a 14 días de edad la sepsis es uno de los desórdenes más comunes con un índice de morbilidad del 46,5% (Sobiraj *et al.*, 2001, Ayala y Oliver, 2015), en cuanto a la mortalidad hay discrepancia entre autores, Fielding (2015) cita un porcentaje del 50%, mientras que Franco-Ayala y Oliver (2015) reportan 26%. Sin embargo, aun cuando se realice el tratamiento adecuado, la futura capacidad deportiva del paciente puede verse afectada, debido al riesgo de patologías asociadas como artritis séptica y osteomielitis (Franco-Ayala, 2015; Glass, 2017). La sepsis no es solamente la causa más alta de mortalidad en neonatos equinos, sino también la comorbilidad más importante con otros eventos como la prematuridad y la encefalopatía neonatal, lo que causa un mayor riesgo y por tanto un desenlace fatal (Palmer, 2014).

Los factores de riesgo para la presentación de la sepsis neonatal equina dependientes de la madre son: distocia, separación prematura de la placenta, placentitis y otras formas de enfermedad materna como lo puede ser un cólico. Estos problemas han sido reportados en el 24% de potros con bacteriemia (Sanchez, 2005). Por otro lado, existen factores asociados al potro y medio ambientales e incluso iatrogénicos por inadecuado cuidado del ombligo (Ospina y Ronderos, 2014). Los factores predisponentes más importantes son: 1. Falla

en la transferencia de inmunidad pasiva (FTIP) < 8 g/L Ig clase G (IgG); 2. Por infecciones intrauterinas que pueden infectar al potro *in útero*, y 3. Factores ambientales que se relacionan con el momento del parto, ejemplo: poca ventilación, alta densidad de los animales, entre otros (Franco-Ayala, 2015; Glass, 2017; Shane *et al.*, 2017).

En la práctica clínica es vital realizar un reconocimiento temprano de la sepsis en potros neonatos, de esta forma iniciar un tratamiento precoz, mejorando los resultados de tiempos de recuperación y reduciendo los efectos vitales de la misma en el desempeño deportivo futuro del ejemplar (Fielding, 2015; Weber *et al.*, 2015; Walters, 2018). Donde la mayor complicación de diagnóstico es que el clásico sistema utilizado para determinar sepsis en potros (Brewer y Koterba, 1988) posee baja sensibilidad y especificidad (Corley y Furr, 2003). Aunque estudios epidemiológicos a nivel internacional colocan esta patología entre un 27-42% de presentación (Cohen, 1994; Hass *et al.*, 1996; Wohlfender *et al.*, 2009; Giguère *et al.*, 2017), en Colombia todavía no se han realizado investigaciones referentes a este tema, por lo tanto, hay un área de investigación importante referente a sepsis neonatal equina.

El objetivo de este artículo fue hacer una revisión sobre las generalidades de la fisiopatología de la sepsis en neonatos equinos, para así presentar nuevos datos

paraclínicos usados actualmente en la neonatología equina, que podrían ser incluidos en el análisis dentro de la metodología de diagnóstico clásica usada para la septicemia neonatal, de esta forma proponer la inclusión de nuevas variables que aumenten la precisión en el diagnóstico de sepsis en potros, y así conduzcan rápidamente a tomas de decisiones terapéuticas y pronósticos clínicos acertados en estos animales.

Generalidades alrededor de los aspectos moleculares de la respuesta inflamatoria sistémica en la sepsis neonatal equina

Recientemente el grupo de trabajo de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos y la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Críticos ajustaron la definición de la sepsis en humanos como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección (Singer *et al.*, 2016). La sepsis puede desarrollarse congénita debido a infecciones transplacentarias o por bacterias que ascienden del ambiente vaginal después de la ruptura de las membranas (Shane, 2017). Así mismo, posterior al parto por FTIP, infecciones gastrointestinales, respiratorias, umbilicales o en un sitio de infección primario que no es detectable (Roy, 2004; Carr, 2014; Glass, 2017). Aunque puede presentarse cualquier tipo de infección sistémica con transporte sanguíneo sea bacteriana, viral o fúngica, la presentación más común en los neonatos equinos es la bacteriana (Roy, 2004), principalmente por Enterobacterias como: *Escherichia coli* (primordialmente), *Salmonella sp.*, *Actinobacillus equuli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* y *Rhodococcus equi* (Glass, 2017).

La respuesta a una infección por parte del hospedero se da a través de una reacción inflamatoria, cuando esta es severa puede expandirse a la circulación sistémica generando consecuencias patológicas, este estado es conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Armstrong *et al.*, 2017; Tizard, 2018; Pool *et al.*, 2018). Los criterios para el diagnóstico de SIRS en potros fueron revisados por Wong y Wilkins (2015) donde la presencia de 3 de 6 alteraciones fisiológicas evidentes: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia, hiperlactatemia, hipoglucemia; es suficiente para determinar el SIRS en equinos, adaptados a cuatro categorías de edad diferentes: neonato, pediátrico, juvenil y desteto.

Posteriormente, contra el desarrollo del SIRS, el hospedero genera una respuesta antiinflamatoria, la cual puede ser muy pronunciada y conllevar inmunosupresión, llamada síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS), que se caracteriza por una disminución en la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, apoptosis de linfocitos y un aumento en los niveles de IL-10 (Roy, 2004). Así mismo, el hospedero también desarrolla una disfunción orgánica como consecuencia fundamental de la coagulación intravascular diseminada (CID) la cual agrava la incapacidad de mecanismos de homeorresis de mantener su homeostasis, originando el síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) (Roy, 2004; Pool *et al.*, 2018), siendo la sumatoria de estos eventos altamente asociados a mortalidad en el hospedero.

En términos generales, un potro bajo estado séptico genera una respuesta proinflamatoria, seguido por una respuesta antiinflamatoria, generándose de este modo una respuesta apropiada, neutralizando el organismo invasor, y restableciéndose la homeostasis (Roy, 2004; Tizard, 2018); si no sucede así, la respuesta inflamatoria que ha sido localizada puede generalizarse conllevando de esta manera ya sea a SIRS o a CARS. En caso de SIRS sea la respuesta mayor, el potro podría desarrollar choque séptico, CID, MODS y muerte; por el contrario, si predomina CARS, el potro podría estar en un estado de inmunosupresión que generaría una susceptibilidad a infecciones oportunistas, comunitarias o nosocomiales (Roy, 2004). Igualmente, de manera alternativa el potro podría presentar episodios de SIRS y de CARS una tras otra, a este evento se le conoce como síndrome de respuesta antiinflamatoria mixta (MARS) (Roy, 2004; Tizard 2018).

SIRS tiene su origen dentro de la sepsis neonatal equina, primordialmente, por interacción de las bacterias que poseen en su superficie patrones moleculares como los peptidoglucanos en las Gram-positivas (ej., ácido lipoteicoico) o lipopolisacáridos (LPS) en las Gram-negativas (Conway-Morris *et al.*, 2018; Tizard, 2018), que interaccionan principalmente con fagocitos mononucleares y sus receptores que identifican los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). De igual forma, la lesión tisular generada por el microorganismo invasor puede desencadenar la activación de los receptores que interactúan con los patrones moleculares asociados a daño/peligro (DAMPs) lo que potencializa la señalización de citocinas proinflamatorias, el reclutamiento de neutrófilos y una exacerbación del daño tisular (Sheats, 2019). Una vez que los PAMPs

son reconocidos por el sistema inmune innato del potro, se liberan citocinas proinflamatorias, principalmente el factor de necrosis tumoral (TNF α), induciendo la liberación de la interleuquina 1 (IL-1), para que actúen sinérgicamente y produzcan los signos clínicos asociados al SIRS (Roy, 2004; Armstrong, 2017). Estas dos citocinas inducen la transcripción de genes involucrados en el proceso inflamatorio tales como Fosfolipasa A2 (PLA2), Ciclooxygenasa 2 (COX 2), Óxido Nítrico Inducible (iNOS), moléculas de adhesión endotelial y quimioquinas, que conllevan la producción de mediadores importantes como factor activador de plaquetas (PAF), Prostaglandina E2 (PGE2), leucotrienos y Óxido Nítrico (NO), más la activación de los neutrófilos, su adhesión al endotelio y su migración al tejido lesionado, dan como resultado la inflamación, destrucción y pérdida de la función del tejido (Roy, 2004; Conway-Morris *et al.*, 2018).

La activación de la iNOS conlleva estrés oxidativo y una alteración en la producción de NO; dando como resultado destrucción de la glucocálix del endotelial vascular, especialmente por especies reactivas de Oxígeno (ROS) y Nitrógeno (RNS) (Joffre y Hellman, 2021). La glucocálix cumple con actividades biomecánicas importantes como el mantenimiento del flujo sanguíneo (siendo una nueva variable inmersa en la Ley de Starling (Vélez *et al.*, 2019)) y servir como barrera protectora; esto desencadena en un aumento en la permeabilidad capilar (edema), y la adhesión plaquetaria y de neutrófilos (Armstrong, 2017).

Por otro lado, CARS actuando como contra balance a la respuesta proinflamatoria y la liberación de todas sus citoquinas en el potro séptico, tiene la capacidad de liberar una variedad de moléculas antiinflamatorias durante el estadio de sepsis, entre las que se incluyen IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, factor de crecimiento transformante β , receptores solubles de TNF y antagonistas del receptor para IL-1, esto conlleva que se supriman la producción de TNF, IL-1, moléculas de adhesión endotelial, asegurando de esta manera que la respuesta inflamatoria del hospedador sea regulada (Roy, 2004).

Los tres mecanismos que conllevan CID durante el proceso séptico son los siguientes:

1. Aumento en la expresión del factor tisular (TF), por acción de algunas citoquinas, la más importante IL-6 que conlleva la generación de trombina a través de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación (Roy, 2004; Conway-Morris *et al.*, 2018);

2. Durante la sepsis los elementos capaces de ejercer un proceso inhibitorio en la cascada de coagulación tales como Antitrombina, sistema de proteína C, inhibidor de la vía TF, son obsoletos de ejercer su efecto (Roy, 2004); y
3. El sistema fibrinolítico que se ha activado durante un estadio temprano de sepsis, debido a una acción sostenida del inhibidor de activador de plasminógeno tipo 1, el cual es inhibido (Conway-Morris *et al.*, 2018; Pool *et al.*, 2018).

Como consecuencia de la alteración en el proceso de irrigación de la red vascular terminal de diversos tejidos de alta tasa metabólica (ej., sistema nervioso central, tejido esplénico), el potro con sepsis desarrolla MODS. Este evento clínico es el más importante durante la sepsis y se relaciona directamente con la morbilidad y mortalidad de la enfermedad (Armstrong, 2017; Pool *et al.*, 2018). Hay tres ideas relevantes referente a la forma en cómo se genera MODS:

1. Ausencia o deficiencia de la llegada de oxígeno a los tejidos;
2. No es necesario que ocurra un daño estructural a nivel celular, con el simple hecho de que se disminuyan las actividades celulares habituales puede generarse una disfunción del órgano; y
3. La forma en como el sistema inmune defiende el organismo contra patógenos invasores (capacidad de resistencia) es solo una parte de los mecanismos de defensa, se está hablando dentro del campo de la ecología y biología de la capacidad de tolerancia inmune, definida como la inmunomodulación del hospedero, capaz de limitar las lesiones celulares y tisulares derivadas de la acción inmune o patógena (Schneider, 2008; Gómez *et al.*, 2017; Pool *et al.*, 2018). En la Figura 1 se reúnen los eventos asociados al proceso fisiopatológico de la sepsis en neonatos equinos.

Alteración metabólica mitocondrial en el potro con sepsis

En el neonato con sepsis la disminución en la regulación metabólica celular promueve mecanismos adaptativos para priorizar el consumo de energía, limitando lesiones adicionales en su material genético, previniendo el daño del DNA, y preservando la composición celular (Pool *et al.*, 2018). Durante la sepsis existe un cambio en la forma de generar adenosín trifosfato (ATP) des-

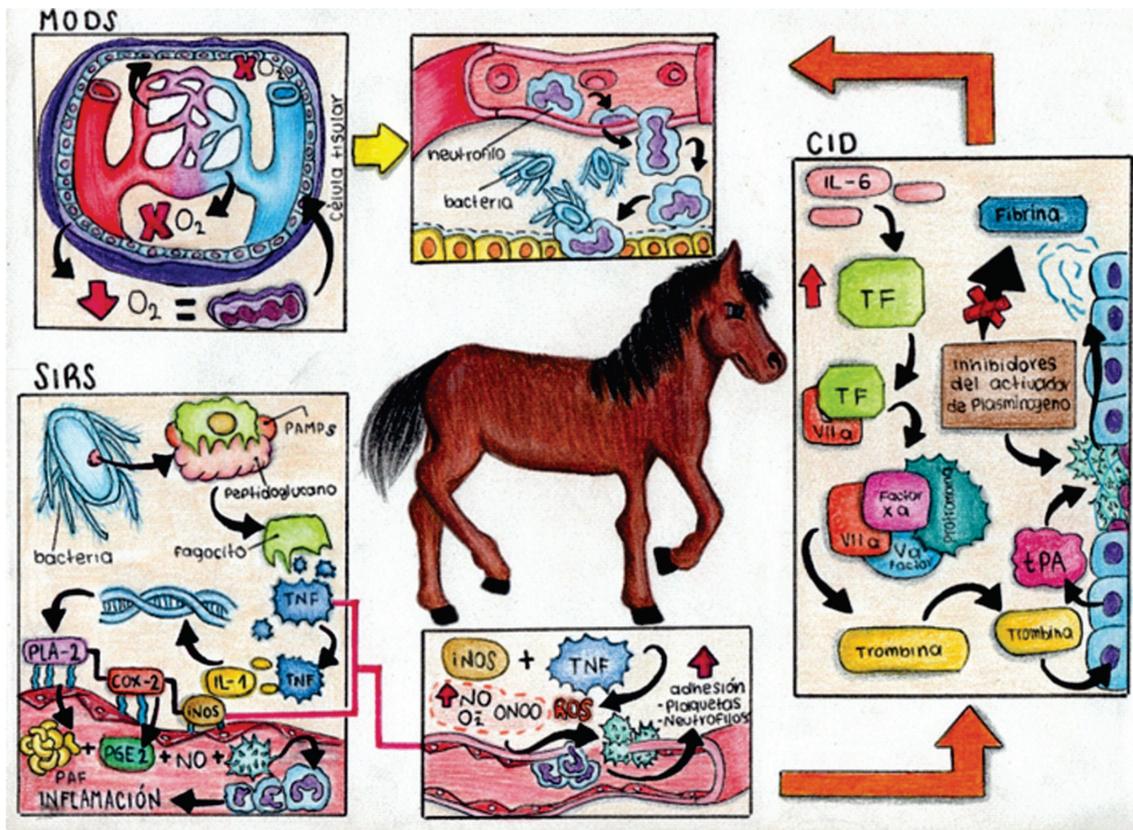


Figura 1. Generalidades de la fisiopatología de la sepsis en neonatos equinos: SIRS, CID y MODS. SIRS puede tener su origen pos-exposición a la bacteria y su respectiva interacción infecciosa con el hospedero, el peptidoglucano presente en la superficie de la bacteria (cuando es Gram-) es reconocido por los receptores de fagocitos mononucleares (ej. TLR) que interactúan con esta clase de PAMPs, liberando las citocinas TNF α e IL-1, dando lugar a la transcripción de genes en donde se incluye la expresión y síntesis de las enzimas PLA2, COX 2 y iNOS. Esto conlleva a la producción del PAF, PGE2 y leucotrienos, más la activación de los neutrófilos dando como resultado el proceso inflamatorio. Por otro lado, al estar activada iNOS, se genera estrés oxidativo por producción sin control de ROS y de nitrógeno y alteración en la producción de NO, dando como resultado destrucción de la glucocálix endotelial vascular y el aumento de la adhesión plaquetaria y de neutrófilos en el endotelio vascular. Estos fenómenos concatenados generan la posibilidad de desarrollo de CID en consecuencia a la liberación de la IL-6 y por el aumento de TF liberado desde el endotelio lesionado, generando así la activación de la hemostasis alterada, desde el factor VII y este a su vez activa al factor X, la protrombina junto con los factores VII y X activan por consiguiente al factor V generando de esta forma la trombina, la cual ejerce su acción sobre el tPA en las células epiteliales; afectando de forma directa el sistema fibrinolítico, inhibiendo la producción de fibrina y así contrarrestando la adhesión de plaquetas y neutrófilos en el endotelio. En consecuencia a la CID se origina el MODS, principalmente por la alteración en el proceso normal de irrigación existente en la red vascular terminal (microcirculación) de diferentes órganos de alta irrigación (ej., tejido esplénico), generando una deficiencia de oxígeno en las células tisulares provocando la alteración metabólica irreversible de las diversas células que sostienen el funcionamiento de estos órganos conllevando a la muerte del hospedero. CID: Coagulación intravascular diseminada; COX 2: Ciclooxigenasa 2; iNOS: Óxido nítrico inducible; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; MODS: Síndrome de disfunción multiorgánica; NO: Óxido nítrico; PLA2: Fosfolipasa A2; PAF: Factor activador de plaquetas; PAMPs: Patrones moleculares asociados a patógenos; PGE2: Prostaglandina E2; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; ROS: Especies reactivas de Oxígeno; TLR: Receptor tipo Toll, TNF α : Factor de necrosis tumoral; TF: Factor tisular; tPA: Activador del plasminógeno tisular.

de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) a la glucólisis; aunque energéticamente la glucólisis es mucho menos eficiente que la OXPHOS, se plantean dos ventajas de activar la glucólisis en la sepsis: 1. La producción de componentes estructurales esenciales, como ácidos grasos, aminoácidos y nucleótidos, todo esto mientras produce la energía suficiente para la supervivencia de

la célula; y 2. El incremento en la producción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), clave para la reducción del estrés oxidativo. Por otro lado, una falla en la restauración de la OXPHOS en estadios largos de sepsis a nivel experimental ha mostrado una perpetuación del estado inflamatorio limitando la fun-

ción orgánica y la supervivencia del paciente (Vander Heiden *et al.*, 2009; Patra, 2014).

Tanto en modelos animales como en humanos existe evidencia del efecto directo de la sepsis sobre el metabolismo mitocondrial, específicamente sobre las alteraciones en la cadena de transporte de electrones, donde hay reducción de la actividad de los complejos I y IV, acción asociada a baja de la producción de ATP; estos complejos son susceptibles a la nitrosilación facilitada por RNS que se elevan en estadios de sepsis (Pool *et al.*, 2018); esto va a desencadenar una autofagia de la mitocondria consecuencia de la poca cantidad de ATP, debido a que hay una respuesta de los receptores tipo *Toll* 4 (TLR-4), se genera un estrés oxidativo y una despolarización de la membrana mitocondrial. Esta autofagia es importante clínicamente porque una falta en la respuesta autofágica se asocia con una enfermedad crítica prolongada y la falta de recuperación de la disfunción orgánica, además se sugiere ser un mecanismo integral de reprogramación metabólica, en respuesta a la inflamación debido a que disminuye el daño causado por los ROS y OXPHOS, particularmente en el cambio agudo hacia la glucolisis (Nevière, 2008; Yin *et al.*, 2019).

La mitocondria al estar involucrada en el ciclo celular, un daño en ella induciría un arresto en una de las fases del ciclo celular como mecanismo de protección, este arresto se da en la fase G1-S ya que es el punto que más necesita energía para que pueda haber la replicación del ADN en la fase G2; si en este punto la célula no está lista para pasar de una fase a otra, el ciclo celular se detiene previniendo un alto costo en la replicación y la muerte celular en el contexto de un daño celular (Pool *et al.*, 2018). A esta acción de homeorrexis se le conoce como pérdida de función transitoria, siendo un mecanismo de acción conservado que puede explicar la disfunción orgánica temprana en estadios de sepsis (Piel *et al.*, 2007; Gómez *et al.*, 2017).

Por estas razones ultraestructurales, en el intestino del potro séptico hay una pérdida del balance en la inducción de las células a la apoptosis, conllevando una reducción de la efectividad de la barrera intestinal y también una alteración del medio local por inflamación, resultando en un incremento de la permeabilidad de la mucosa y translocación bacteriana, desencadenando rápidamente una propagación sistémica de la enfermedad (Fay *et al.*, 2017). Finalmente, la forma de manifestación clínica de MODS puede incluir laminitis (evidencia de coagulopatía); disfunción pulmonar (hipoxemia arterial, taquipnea, dificultad respiratoria);

disfunción gastrointestinal (íleo, distensión, reflujo, diarrea); disfunción renal (oliguria, incremento en la creatinina, sobrecarga de fluidos, desbalances electrolíticos); disfunción cardiovascular (hipotensión, acidosis láctica, taquicardia, arritmias), alteración de la función adrenal (Roy, 2004; Palmer, 2014), arteritis o sinovitis séptica, y fisisis/osteomielitis séptica (disfunción musculoesquelética) (Glass, 2017).

Metodología diagnóstica clásica para la sepsis neonatal equina “sepsis score”

Un rápido y efectivo diagnóstico de la sepsis en potros es de vital importancia para iniciar precozmente el plan terapéutico con el fin de tener una respuesta favorable y recuperación satisfactoria (Palmer, 2014; Fielding, 2015; Weber, 2015). Brewer y Koterba (1988) diseñaron un sistema para identificar la sepsis en los pacientes neonatos equinos llamado “sepsis score” (Tabla 1), este sistema colecta información y la aglomera en cuatro puntos generales:

1. Cuadro hemático,
2. Otros datos de laboratorio,
3. Examen clínico, y
4. Historia del paciente (anamnésicos y catamnésicos). En cada punto hay unos parámetros específicos a los que se les da un valor de 0 a 4, siendo 4 asignado al factor que este más relacionado a sepsis y 0 asignado a lo menos semejante; los desarrolladores del “sepsis score” proponen que una puntuación ≥ 12 predice correctamente la sepsis en el 93% de las veces, por otro lado, una puntuación de ≤ 11 predice correctamente la ausencia de sepsis en el 88% de las veces. Mientras que otros procesos de validación de este sistema de diagnóstico difieren, proponiendo que puntajes ≥ 15 son un fuerte indicador de sepsis y puntajes ≤ 10 apuntan a una ausencia de sepsis; así mismo sugieren que si el puntaje esta entre 11 y 14 es necesario realizar nuevamente el procedimiento diagnóstico 24 horas después; esta interpretación de resultados mejora considerablemente la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico a porcentajes propuestos clásicamente por los autores Brewer y Koterba (1988) (Naylor, 2006; Orsini, 2011; Fielding 2015).

Esta metodología de diagnóstico clásica de la sepsis en potros tiene su fundamento en los eventos históri-

Tabla 1. Sistema clásico de puntuación para el diagnóstico de sepsis en potros propuesto por Brewer y Koterba (1988) “*Sepsis score*”.

Variable	Puntuación**				
	4	3	2	1	0
Conteo celular y PFA					
1. Conteo Neutrófilos (x10 ⁹ Cel/L)		< 2.0	2.0-4.0	8.0-12	Normal
2. Conteo Neutrófilos en banda (x10 ⁹ Cel/L)		> 0.2	0.05-0.2		< 0.05
3. Cambios tóxicos en neutrófilos	Marcado	Moderado	Leve		No hay
4. Fibrinógeno (g/L)			> 6	4.1-6.0	< 4.0
Otros datos de laboratorio					
1. Hipoglicemia (mmol/L)			< 2.7 (< 49 mg/dL)	2.7- 4.4 (49-79 mg/dL)	> 4.4 (> 79 mg/dL)
2. Test turbidez de sulfato de Zinc (IgG g/L)*	< 2.0	2.0-4.0	4.1-8.0		> 8.0
3. Oxígeno arterial (Torr)		< 40	40-50	51- 70	> 70
4. Acidosis metabólica				Si	No
Examen Clínico					
1. Petequias o esclerótica inyectada sin enfermedad secundaria del ojo o trauma		Marcado	Moderado	Medio	No hay
2. Fiebre (°C)			> 38.9	< 37.8	Normal
3. Hipotonía, coma, depresión, convulsiones			Marcado	Medio	Normal
4. Uveítis anterior, diarrea, desordenes respiratorios, inflamación articular, heridas abiertas		Si			No
Anamnésticos					
1. Prematurez		< 300	300-310	311-330	>330
2. Placentitis, descarga vulvar antes al nacimiento, distocia, enfermedades de la yegua, parto inducido		Si			No

* Si un potro tiene más de 12 h de nacido, calcular la puntuación del Test turbidez de Zinc que se obtuvo. Si el potro tiene menos de 12 h de nacido y tiene antecedentes de consumo de un buen calostro, sume +2 para a la puntuación del Test turbidez de Zinc obtenida. Por otro lado, si el potro tiene menos de 6 horas de nacido y no existe historial de amamantamiento puede sumar +4 a la puntuación del Test turbidez de Zinc obtenida.

** Una puntuación de 12 o más predice correctamente la sepsis en el 93% de las veces. Una puntuación de 11 o menos predice correctamente la ausencia de sepsis en el 88% de las veces.

Cel: Células; IgG: Inmunoglobulina clase G; PFA: Proteína de la fase aguda de la Inflamación

cos (anamnésticos y catamnésicos) asociados al potro que funcionan como factores de riesgo (Carr, 2014; Palmer, 2014; Fielding, 2015); estos factores pueden dividirse en: A) Previo al parto: Lactación prematura, incremento de la descarga vaginal, signos tempranos de parto; B). Durante el parto: Segunda etapa del parto prolongada, apariencia anormal de los fluidos fetales, aspiración de meconio, apariencia anormal de la placenta; y C). Posterior al parto: Tiempo prolongado para pararse o mamar, disminución en la frecuencia de mamar, comportamiento anormal, FTIP (Fielding, 2015; Shane, 2017).

Por otro lado, el examen clínico completo, ordenado y sistemático del potro y su madre generan informa-

ción relevante dentro del proceso de investigación médica, donde según Fielding (2015) y Carr (2014) un neonato equino debe de ponerse en pie dentro de las dos primeras horas y amamantarse entre la segunda y tercera hora después de su nacimiento. Así mismo, las membranas mucosas y la esclera pueden mostrar hemorragias petequiales e incluso equimóticas debido a la presión ejercida a través del paso en el canal del parto, el tiempo de llenado capilar puede estar entre dos a tres segundos, igual que en un caballo adulto (Glass, 2017); seguidamente los potros deben orinar dentro de las primeras 24 horas de vida, la orina debe ser más diluida conforme consume su dieta líquida, la expulsión de meconio en sus primeras heces debe ha-

cerse entre las 12 a 24 horas después del nacimiento, su color es café oscuro y es de consistencia pastosa o dura, a medida que consume leche, las heces se van volviendo más amarillas y de consistencia más suave (Brewer y Koterba, 1988; Carr, 2014). Los potros deben tener un reflejo de succión fuerte y deben tomar leche por breves periodos de tiempo, mínimo 8 veces por hora (Carr, 2014; Palmer, 2014).

Esta misma metodología de diagnóstico clásica de sepsis en potros sustenta su sistema a través de marcadores de laboratorio dispuestos y estudiados para la década de los 80, los parámetros de laboratorio asociados con sepsis se distinguen entre variables de uso predictivo a la presencia de sepsis y aquellas de usos pronóstico para la supervivencia frente a la sepsis (Fielding, 2015). Aunque el hemocultivo puede ser eficaz en determinar la sepsis y el posterior antibiograma vislumbrar la correcta terapia antibacteriana específica; la técnica habitual de hemocultivo tiene limitaciones, desde el tiempo en la entrega de resultados (48 a 72 horas) hasta la baja probabilidad de aislamiento de algunos patógenos (Hackett *et al.*, 2015).

Dentro de los valores predictivos importantes está el conteo de leucocitos y neutrófilos, donde valores de $>6.0 \times 10^9/L$ y $>4.0 \times 10^9/L$, respectivamente, se asocian positivamente a supervivencia (Axon, 2008; Fielding, 2015). En potros hay un aumento normal de células blancas después del nacimiento atribuido a un incremento en el conteo de neutrófilos, estos neutrófilos son funcionalmente maduros al nacimiento, sin embargo, su capacidad fagocítica es limitada en potros menores a 3 semanas de edad debido a la capacidad opsonizadora del suero del potro (Axon, 2008). El potro puede presentar neutropenia debido a infecciones que se hayan presentado a nivel del útero, o puede presentar neutrofilia por infecciones en el útero o postparto, además de eso si las células presentan cambios tóxicos como cuerpos de Dhoele, vacuolización citoplasmática, granulación toxica y citoplasma basofílico, es útil para establecer una endotoxemia o una infección bacteriana que son las causantes de estos cambios a nivel celular (Axon, 2008; Palmer, 2014; Fielding, 2015).

Otro de los valores predictivos en la sepsis es el fibrinógeno, esta globulina presenta concentraciones más bajas en potros al nacimiento que en adultos y llega a su valor máximo cuando el potro tiene 5 meses de edad. Cuando un potro de 2 días de edad presenta una hiperfibrinogenemia se asume que ha sufrido de una infección en el útero (Axon, 2008). Las concentra-

ciones de fibrinógeno se ven incrementadas en procesos de inflamación e infección, donde hasta el 86% de potros con complicaciones sépticas como la meningoencefalitis tuvieron este marcador elevado (Viu *et al.*, 2012; Fielding, 2015). La glucosa es importante como valor predictivo, pero también tiene importancia para valorar el pronóstico del paciente, las concentraciones de glucosa al nacimiento son aproximadamente del 50% al 60% de los valores maternos y alcanzan sus valores más bajos 2 horas posterior al nacimiento. La sepsis puede generar hipoglicemia debido a la gran demanda metabólica y por reducir la gluconeogénesis, o también puede cursar con hiperglicemia debido a la disminución de la respuesta a la insulina (Axon, 2008; Wilkins, 2015). Como valor pronóstico la hipoglicemia se correlaciona con la no supervivencia del paciente, de la misma manera se correlaciona la hiperglicemia extrema con la capacidad de supervivencia (Wilkins, 2011; Wilkins, 2015).

La medición de IgG es importante como valor predictivo de la sepsis, los valores de IgG al nacimiento son muy variables y depende de la estimulación antigénica en útero. Es recomendable la medición de IgG sérica en las primeras 12 horas de vida del potro, informando sobre la eficiencia de la transferencia inmune pasiva a través del calostro, aunque es un dato paraclínico ampliamente variable (Metzger *et al.*, 2006). Algunos potros que se expusieron a una infección en el útero pueden tener valores mayores de IgG a 8 g/L (Axon, 2008). Potros sépticos pueden catabolizar sus inmunoglobulinas, lo que conlleva una disminución en las concentraciones de IgG, o determinar FTIP (Fielding, 2015).

Otro de los valores predictivos y pronósticos utilizados en este clásico sistema de diagnóstico de sepsis en potros es el L-lactato. Este metabolito tiene las concentraciones más altas al nacimiento y se normaliza 24 horas después, la hiperlactatemia mantenida en el tiempo (cuando se hace una sola medición tiene un valor predictivo de sepsis muy pobre) se asocia con el incremento del metabolismo y además con la pobre perfusión de tejidos e hipoxia que genera la sepsis asociada a CID (Borchers *et al.*, 2012). Cuando se sospecha de sepsis y tiene un aumento sostenido en el L-lactato sanguíneo > 4.8 mmol/L, la capacidad de supervivencia del potro es menor del 60% (Borchers *et al.*, 2013).

Este sistema fue recientemente revisado y actualizado por Wong *et al.* (2018), los cuales propusieron a partir del clásico "sepsis score" una serie de adiciones

sustanciales al mismo (Tabla 2). Entre las sustituciones realizadas se puede destacar la evaluación de los niveles sanguíneos de lactato, de creatinina sérica y el recuento linfocitario, siendo estos factores definitivamente asociados al proceso séptico. Sin embargo, su implementación no tuvo una repercusión significativa en la mejora de la calidad diagnóstica de este sistema de puntuación modificado dado que no existieron diferencias ($p > 0.05$) respecto a sensibilidad y especificidad respecto al sistema clásico de diagnóstico de sepsis en potros, encontrando en el mejor de los casos con un puntaje ≥ 11 una sensibilidad del 62% y especificidad del 67% para predecir sepsis en potros hospitalizados.

Adicionalmente, en este sistema fueron incluidos los criterios que encaminan a un diagnóstico de SIRS neonatal, estos pueden ser utilizados como un factor complementario para la identificación de potros con sepsis, presentando diferentes ventajas como la rapidez en la determinación de la mayoría de sus criterios, por el contrario, la limitante de mayor preocupación es su poca especificidad en el diagnóstico de la sepsis ya que el SIRS puede presentarse como respuesta a eventos traumáticos, anafilácticos, isquémicos y hemorrágicos, por ende su utilización debe estar ligada a un vasto conocimiento por parte del médico veterinario (Sheats, 2019).

Tabla 2. Aspectos de actualización del sistema clásico de diagnóstico “Sepsis score” en potros propuesto por Wong *et al.* (2018).

Variable	Puntuación*				
	4	3	2	1	0
Conteo celular y PFA					
1. Conteo neutrófilos (Cel/ μ L)	< 1000	<2000	2000-4000	8000-12000	normal
2. Conteo neutrófilos en banda (Cel/ μ L)	> 500	>200	50-200		<50
3. Cambios tóxicos neutrófilos	Marcado	Moderado	Leve		No hay
4. Conteo linfocitos (Cel/ μ L)		≤ 550			
5. Fibrinógeno (mg/dL)			>600	400-600	<400
Otros datos de laboratorio					
1. Glucosa (mg/dL)			<50	50-75	>75
2. Lactato (mmol/L)	>10 (> 90 mg/dL)	>7 (> 63 mg/dL)	>5 (> 45 mg/dL)	>2.5 (> 22.5 mg/dL)	≤ 2.5 (≤ 22.5 mg/dL)
3. IgG (mg/dL)		200-400	400-800		>800
4. Creatinina (mg/dL)		≥ 4			
Examen clínico					
1. Petequias, esclerótica inyectada, hipopion o uveítis anterior (no por trauma)		Marcado	Moderado	Leve	No hay
2. Diarrea o articulaciones inflamadas o dificultad respiratoria		Si			No
3. Hipotonía, coma, letargia, convulsiones			Marcado	Leve	No hay
Anamnésticos					
1. Prematurez		< 300	300-310	311-330	>330
2. Placentitis, descarga vulvar antes al nacimiento, distocia, enfermedades de la yegua, parto inducido, cesárea, GT >365 días		Si			No

Variable	Puntuación*				
	4	3	2	1	0
Conteo celular y PFA					
Presencia de SIRS					
A continuación, los criterios	Si				No
Presencia de al menos tres de los criterios siguientes, uno de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento de leucocitos					
	Nacimiento-3 días de edad	4- 14 días de edad			
Temperatura (°F)	>102.6 °F o <99.0 °F (> 39.2 °C o < 37.2°C)	>102.6 °F o <99.0 °F (> 39.2 °C o < 37.2°C)			
Frecuencia cardiaca (lpm)	>115	>120			
Taquipnea (rpm)	>56	>56			
Leucocitosis o leucopenia (Cel/μL)	>14.4 o <6.9	>12.5 o <4			
Lactato (mmol/L)	>5.0	>2.5			
Glucosa (mg/dL)	< 50	< 50			

* Un puntaje ≥ 11 posee una sensibilidad del 62% y especificidad del 67% para predecir sepsis en potros hospitalizados.
Cel: Células; IgG: Inmunoglobulina clase G; GT: Tiempo de gestación; PFA: Proteína de la fase aguda de la inflamación; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; °F: Grados Fahrenheit; lpm: Latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto.

Propuesta de actualización del sistema de diagnóstico de la sepsis en potros a partir de la utilización de nuevos biomarcadores

Los biomarcadores se definen como moléculas, genes u otras características naturales que permiten identificar procesos fisiológicos o patológicos particulares. El biomarcador ideal tiene una cinética rápida y estar presente desde el inicio del proceso fisiológico o patológico, así mismo una sensibilidad y especificidad alta, además, medirse de forma rápida y conveniente (van Engelen *et al.*, 2018). Recientemente, se han identificado gran cantidad de biomarcadores para sepsis en humanos, el biomarcador que ha mostrado valor predictivo y pronóstico alto es la procalcitonina (PCT) (Gupta *et al.*, 2019), también se han identificado otros biomarcadores que presentan cierto potencial como la proteína C reactiva, lectina de unión a manosa, lipopolisacáridos ligados a proteínas, amiloide A sérico (AAS), entre otros (Palmer, 2014; Taylor 2014; Fielding, 2015). Así mismo, el desarrollo de tecnologías ómicas (proteómica, metabolómica, transcriptómica, etc.) promete ayudar considerablemente en la búsqueda de nuevos biomarcadores útiles en la sepsis (van Engelen *et al.*, 2018).

En potros los compuestos que han sido evaluados como posibles biomarcadores sépticos son antitrombina (AT), AAS, endotelina (ET-1), IL-6, IL-10, haptoglobina, PCT, diferentes tipos de esteroides, clúster de diferenciación 14 soluble (sCD14) y triglicéridos, entre otros (Bonelli *et al.*, 2015; Giordano *et al.*, 2015; Dembek *et al.*, 2017; Sheats, 2020). La AT es el regulador más importante de la hemostasis (Levi, 2010); En la sepsis la AT disminuye debido a alteración en su síntesis y el incremento en su uso y degradación por el sistema de hemostasia alterado; este biomarcador ayuda a establecer pronóstico de supervivencia del potro, estando en mayor concentración en sangre de potros que pueden sobrevivir al proceso séptico (Panzani *et al.*, 2014). El AAS es una proteína de fase aguda inflamatoria mayoritaria en el equino, su concentración sérica puede aumentar 16 h posterior a un proceso inflamatorio con un pico dentro de las 48 horas de presentar el evento (Axon, 2008). En estudios realizados por Borba *et al.* (2017) se encontró niveles elevados de AAS en el plasma a las 24 y 48 horas de edad en potros sépticos de yeguas con placentitis ascendente inducida experimentalmente, evidenciando la utilización de este biomarcador como indicador de sepsis en potros neonatos (Paltrinieri *et al.*, 2008).

Otro de los biomarcadores de sepsis que vienen siendo investigados es la ET-1, un potente vasoconstrictor sintetizado por las células endoteliales, el cual contribuye a mantener el tono vascular basal o aumentar la presión sistémica (Giordano *et al.*, 2015). En la sepsis cuando hay un daño en las células endoteliales (ej., alteración del glucocálix), se induce una sobre producción de ET-1 (Lafon *et al.*, 2020). Giordano *et al.* (2015) encontraron que la ET-1 puede ser utilizada como un valor pronóstico cuando es monitoreada constantemente. Las IL-6 e IL-10 han sido asociadas a sepsis en potros, Burton *et al.* (2009) encontraron que las concentraciones de IL-6 fueron más altas en potros sanos que en sépticos, además hallaron que potros tuvieron FTIP, la IL-6 es indetectable. La IL-10 fue importante al relacionarla con IL-6 (IL6:IL-10), valores bajos de esta relación son asociados a potros sépticos.

La PCT es un pro-péptido hormonal inactivo de la calcitonina que en humanos con infecciones microbianas y respuestas inflamatorias severas sus niveles circulantes se ven aumentados por encima de los niveles basales rápidamente dentro de las 3 a 6 horas, cuando la infección es controlada sus niveles disminuyen a la mitad en 24 horas, haciendo de PCT un biomarcador pronóstico y diagnóstico de sepsis (Evia, 2008). Bonelli *et al.* (2015) determinó que concentraciones de PCT de 73,04 pg/mL en potros era un valor asociado fuertemente a sepsis. Así mismo, en terneros con sepsis este biomarcador fue de valor diagnóstico positivo (Bonelli *et al.*, 2018). De otra mano, Muller *et al.* (2020) evidenció la disfunción tiroidea fetal como consecuencia de infecciones placentarias en la gestación, esto reflejado en las bajas relaciones de triyodotironina (T3):cortisol y tiroxina (T4):cortisol en potros sépticos.

Así mismo, los esteroides han sido investigados como potenciales biomarcadores para la sepsis neonatal equina, debido a que la sepsis causa un fuerte estímulo del complejo Hipotalámico-Hipófisis-Adrenal, el cual se caracteriza en potros graves por un aumento en la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), cortisol, progesterona, 17 α -OH-progesterona y pregnenolona; lo mismo sucede con las relaciones ACTH/cortisol, ACTH/Aldosterona, ACTH/Progesterona, ACTH/Pregnenolona (Dembek *et al.*, 2017). Es importante resaltar que la progesterona puede ser de valor pronóstico positivo, dado que normalmente disminuye sus concentraciones plasmáticas rápidamente a las 24 horas con una media de <10 ng/mL y permanece en niveles de 2 ng/mL después de 4 días post nacimiento en potros sanos (Aleman *et al.*, 2019).

Igualmente, el aumento en las concentraciones séricas de andrógenos se relaciona con la gravedad de la enfermedad, determinándose en potros críticamente enfermos un aumento de los niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona, testosterona y dihidrotestosterona (DHT) (Swink *et al.*, 2021).

El clúster de diferenciación 14 (CD14) que se expresa en los monocitos y macrófagos del equino, tiene como función ser receptor del complejo LPS bacteriano y proteína ligada a LPS asociándose con el TLR-4 en la superficie celular. Adicionalmente a la forma que se encuentra en la membrana existe un CD14 soluble (sCD14) que se produce por la salida de CD14 desde la superficie celular y también por exocitosis que actúa como un antiinflamatorio e inhibidor del LPS bacteriano, y se utiliza como biomarcador de sepsis en humanos (Kopelainen *et al.*, 2017). Wagner *et al.*, (2013) determinó una concentración de sCD14 de 465 ng/mL, la cual está asociada a potros sépticos (potros saludables sCD14 de 298 ng/mL), sugiriendo que sCD14 puede ser utilizado como potencial biomarcador en la septicemia neonatal equina. Así mismo, en neonatos equinos sépticos han sido evidentes los hallazgos en el aumento de la resorción ósea y la eminente reducción de la actividad de formación ósea. La sepsis altera los marcadores del recambio óseo, reflejados en un telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX-I) y parathormona (PTH) elevados, acompañados de concentraciones reducidas de osteocalcina (OCN) y fosfatasa alcalina. Además, potros con niveles más bajos de OCN tienen menos probabilidad de supervivencia (Kamr *et al.*, 2020).

En los procesos sépticos en potros se ha identificado una alteración en el metabolismo de las grasas siendo una característica común en neonatos la hiperlipidemia (Barsnick *et al.*, 2014). Berryhill *et al.* (2017) hicieron mediciones seriadas de triglicéridos en suero potros con diferente edad (<24 horas, 1-2 días y 10-12 días), sanos y sépticos, encontraron diferencias significativas en la concentración de triglicéridos tanto en las diferentes edades del neonato, como entre potros sanos y sépticos; así mismo encontraron diferencias significativas entre neonatos que tuvieron cultivo bacteriano positivo (111 mg/dL) frente a aquellos que no lo tuvieron (52 mg/dL), además de eso la concentración de triglicéridos en potros que no sobrevivieron fue más alta (116 mg/dL) frente a los que sobrevivieron (55 mg/dL). De otra mano, Borba *et al.* (2020) determinó igualmente niveles más altos de colesterol y lípidos a las 12 horas de vida en potros sépticos en

comparación con sanos, además de hipoglucemia, una disminución de la actividad gamma glutamil transferasa (GGT) y un aumento en los niveles de lactato y urea.

En la Tabla 3 se propone hipotéticamente dentro de los procesos de actualización del sistema de diagnóstico de la sepsis en neonatos equinos propuesto por Brewer y Koterba (1988) y revisado - actualizado por Wong *et al.* (2018), dar realce a la prueba de turbidez de sulfato de Zinc como mecanismo de evaluación de absorción de Ig calostrales o posiblemente FTIP. Esta prueba puede estandarizarse en campo y es de bajo costo, siendo más accesible que los diagnósticos de Ig séricas convencionales de inmunodifusión en gel propuestos por otros investigadores en el mundo (Sedlins-

ká, 2005; Axon, 2008; Wilkins, 2011). Así mismo y de cara a la medicina veterinaria basada en la evidencia la vinculación de AAS (el cual en humanos tiene un 96% de sensibilidad y 95% de especificidad para el diagnóstico de sepsis (Nakayama *et al.*, 1993; Arnon *et al.*, 2007); sacando del sistema de diagnóstico al fibrinógeno como proteína de la fase aguda de la inflamación, debido a que en potros puede tardar en generar concentraciones significativas hasta 48 horas después del proceso infeccioso - inflamatorio (Stoneham *et al.*, 2001). Por otro lado, la vinculación de la PCT dado su aumento rápido en sangre dentro de las 3 a 6 horas después del estímulo inflamatorio, además de ser un biomarcador altamente sensible 87,5% y específico

Tabla 3. Propuesta de actualización del sistema de diagnóstico de la sepsis neonatal equina “*Sepsis score*”.

Variable	Puntuación**				
	4	3	2	1	0
Conteo celular					
1. Conteo Neutrófilos (x10 ⁹ Cel/L)		< 2.0	2.0-4.0	8.0-12	Normal
2. Conteo Neutrófilos en banda (x10 ⁹ Cel/L)		> 0.2	0.05-0.2		< 0.05
3. Cambios tóxicos neutrófilos	Marcado	Moderado	Leve		No hay
Otros datos de laboratorio					
1. Hipoglucemia (mg/dL)			< 60	60-80	> 80
2. Test turbidez de Zinc (IgG g/L)Ω	< 2.0	2.0-4.0	4.1-8.0		> 8.0
3. Acidosis metabólica				Si	No
4. Amiloide A sérico (mg/L)*	>100		27-100	2.3- 26.9	< 2.2
5. Procalcitonina (pg/mL)*	> 73.04				< 26.6
6. sCD14 (ng/mL)*	> 465				< 298
7. Trigliceridos (mg/dL)*	> 111	70- 111			< 52
Examen Clínico					
1. Petequias o esclerótica inyectada sin enfermedad secundaria del ojo o trauma		Marcado	Moderado	Medio	No hay
2. Fiebre (°C)			> 38.9	< 37.9	Normal
3. Hipotonía, coma, depresión, convulsiones			Marcado	Medio	Normal
4. Uveítis anterior, diarrea, desordenes respiratorios, inflamación articular, heridas abiertas		Si			No
Anamnéscos - Catamnéscos					
1. Prematurez		< 300	300-310	311-330	>330
2. Placentitis, descarga vulvar antes al nacimiento, distocia, enfermedades de la yegua, parto inducido, Cesárea, GT>365		Si			No

Variable	Puntuación**				
	4	3	2	1	0
Conteo celular					
Presencia de SIRS					
A continuación, los criterios	Si				No
Presencia de al menos 3 de los criterios siguientes, 1 de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento de leucocitos					
	Nacimiento-3 días de edad	4- 14 días de edad			
Temperatura (°C)	>39.2 °C o <37.2 °C	>39 °C o <37.2 °C			
Frecuencia cardiaca (lpm)	>115	>120			
Taquipnea (rpm)	>56	>56			
Leucocitosis o leucopenia (x10 ⁹ Cel/L)	>1.44 o <0.69	>1.25 o <0.4			

Ω Si un potro tiene más de 12 h de nacido, hacer los cálculos con la puntuación del Test turbidez de Zinc obtenida. Si el potro tiene menos de 12 h de nacido y tiene antecedentes de consumo de un buen calostro, sumar +2 para a la puntuación del Test turbidez de Zinc obtenida. Por otro lado, si el potro tiene menos de 6 horas de nacido y no existe historial de amamantamiento, sumar +4 a la puntuación del Test turbidez de Zinc obtenida.

* Nuevo biomarcador que puede ser utilizado como herramienta predictiva y pronóstica en la sepsis neonatal equina.

** Una puntuación de ≥15 podría predecir correctamente la sepsis en potros hospitalizados.

Cel: células, IgG: Inmunoglobulina clase G; GT: tiempo de gestación; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; °C: Grados Celsius; lpm: Latidos por minuto; rpm: respiraciones pro minuto.

97,1%, en neonatos equinos sépticos (Bonelli, 2015) y manteniendo los criterios de SIRS en potros presentados por Wong *et al.* (2018) al respecto de la actualización de la metodología de “sepsis score”.

En ese orden de ideas, se han vinculado otros biomarcadores como sCD14 y triglicéridos, los cuales han mostrado tener un valor diagnóstico en la sepsis neonatal humana con una sensibilidad alta (Mussap *et al.*, 2011). Aunque los autores reconocen la falta de más estudios que puedan validar la importancia de estos biomarcadores como variables importante dentro del sistema de diagnóstico de sepsis en neonatos equinos, también son propositivos en la necesidad de contar con mayor información paraclínica posible para la toma de decisiones en la clínica al momento de encontrar un “Sepsis score” entre 11 y 14 puntos, el cual no genera un diagnóstico concluyente ni de aceptación o descarte del cuadro séptico (Naylor, 2006; Orsini, 2011; Wong *et al.*, 2018). Dentro de la hipótesis presentada se propone que tomando otros biomarcadores o la clasificación de SIRS en potros se podría mejorar considerablemente la sensibilidad de la metodología diagnóstica de sepsis, considerando que un puntaje obtenido bajo estos nuevos parámetros ≥15 podría ser un indicador importante de sepsis en potros

hospitalizados. Es de calarar que esta propuesta necesita de procesos de validación científica que aclaren o descarten lo aquí propuesto.

Conclusiones

La combinación de los hallazgos en el examen clínico, la historia médica recopilada y los datos de laboratorio (pruebas paraclínicas convencionales y nuevos biomarcadores) son requeridos para un diagnóstico tentativo de sepsis neonatal equina; la rapidez y precisión de este diagnóstico posibilita la aplicación de un plan terapéutico específico (tratamiento inmunomodulador con soporte metabólico - endocrino) disminuyendo su mortalidad generando mejores condiciones de recuperación - sobrevivencia y pronósticos favorables en potros sépticos. Esta actualización de la metodología clásica diagnóstica de sepsis neonatal equina intenta proponer el uso de otros biomarcadores recientemente estudiados en la medicina equina, los cuales podrían mejorar ostensiblemente la sensibilidad y especificidad del clásico “sepsis score” usado en la clínica neonatal y pediátrica equina.

Por último, se hace necesaria la evaluación comparativa del sistema de puntuación modificado propuesto

en el presente artículo para el diagnóstico de sepsis con las diferentes versiones clásicas y actualizadas ya mencionadas, esto por medio de estudios prospectivos que ayuden a determinar si la sustitución de estas variables evidentemente asociadas a la sepsis potencializa el rendimiento en la identificación y categorización de potros sépticos, o en contraste no presenta una mejora significativa. A partir de este planteamiento, es importante el constante estudio de nuevos biomarcadores potenciales (antígenos de superficie celular y bacteriana, biomarcadores genéticos, proteínas, citocinas, quimiocinas, etc.) en la medicina humana con una posible extrapolación a la medicina veterinaria que permita una mayor síntesis en la praxis a la par de una correcta sensibilidad y especificidad a la hora del diagnóstico de sepsis neonatal equina.

Bibliografía

- Aleman M, McCue PM, Chigerwe M, Madigan JE. Plasma concentrations of steroid precursors, steroids, neuroactive steroids, and neurosteroids in healthy neonatal foals from birth to 7 days of age. *J Vet Intern Med*, 2019;33(5):2286-2293.
- Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and septic shock strategies. *Surg Pathol Clin*, 2017;97(6):1339-1379.
- Arnon, S, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfín T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. *Am J Perinatol*, 2007;27(5):297-302.
- Axon JE, Palmer JE. Clinical pathology of the foal. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2008;24(2):357-385.
- Franco-Ayala MS, Oliver-Espinosa OJ. Enfermedades de los potros neonatos y su epidemiología: una revisión. *Rev Met Vet*, 2015;(29):91-105.
- Barsnick RJ, Hurcombe SD, Dembek K, Frazer ML, Slovis NM, Saville WJ, Toribio RE. Somatotrophic axis resistance and ghrelin in critically ill foals. *Equine Vet J*, 2014;46(1): 45-49.
- Berryhill EH, Magdesian KG, Kass PH, Edman JE. Triglyceride concentrations in neonatal foals: Serial measurement and effects of age and illness. *Vet J*, 2017;227:23-29.
- Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, et al. Association of admission L-lactate concentration in hospitalised equine neonates with presenting complaint, periparturient events, clinical diagnosis and outcome: a prospective multicentre study. *Equine Vet J*, 2012;41(supplement):57-63.
- Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, et al. Sequential L-lactate concentration in hospitalized equine neonates: a prospective multicenter study. *Equine Vet J*, 2013;45(supplement):2-7.
- Bonelli F, Meucci V, Divers T, Radcliffe R, Cunilleras EJ, Corazza M, Sgorbini, M. Evaluation of plasma procalcitonin concentrations in healthy foals and foals affected by septic systemic inflammatory response syndrome. *J Equine Vet Sci*, 2015;35(8):645-649.
- Bonelli F, Meucci V, Divers TJ, Boccardo A, Pravettoni D, Meylan M, Belloli AG, Sgorbini M. Plasma procalcitonin concentration in healthy calves and those with septic systemic inflammatory response syndrome. *Vet J*, 2018;234:61-65.
- Borba LA, Curcio BR, Canisso IF, Pazinato FM, Muller V, Moraes BS, Nogueira EW. Serum amyloid A concentrations and correlations with sepsis scores in newborn foals born from mares with experimentally induced placentitis. *Clinical Theriogenology*, 2017;9(3):410.
- Borba LA, Nogueira CE, Bruhn FR, Da Silva GC, Feijó LS, Canisso IF, Curcio BD. Peripheral blood markers of sepsis in foals born from mares with experimentally induced ascending placentitis. *Vet Rec*, 2020;187(1):29-29.
- Brewer BD, Koterba AM. Development of a scoring system for the early diagnosis of equine neonatal sepsis. *J Equine Vet*, 1998;20(1):18-22.
- Burton AB, Wagner B, Erb HN, Ainsworth DM. Serum interleukin-6 (IL-6) and IL-10 concentrations in normal and septic neonatal foals. *Vet Immunol Immunopathol*, 2009;132(2-4):122-128.
- Carr EA. Enteral/Parenteral Nutrition in Foals and Adult Horses Practical Guidelines for the Practitioner. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2018;34(1):169-180.
- Carr, EA.. Field triage of the neonatal foal. *Veterinary Clinics: Vet Clin North Am Equine Pract*, 2014;30(2):283-300.
- Cohen ND. Causes of and farm management factors associated with disease and death in foals. *J Am Vet Med Assoc*, 1994;204(10):1644-51.
- Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune activation in sepsis. *Crit Care Clin*, 2018;34(1):29-42.
- Corley KTF, Furr MO. Evaluation of a score designed to predict sepsis in foals. *J Vet Emerg Crit Care*, 2003;13(3):149-155.
- Dembek KA, Timko KJ, Johnson LM, Hart KA, Barr BS, David B, Toribio RE. Steroids, steroid precursors, and neuroactive steroids in critically ill equine neonates. *Vet J*, 2017;225:42-49.
- Evia JR. Procalcitonine as a biomarker of sepsis. *Rev Mex Patol Clin*, 2008;55(3):157-167.
- Fay KT, Ford ML, Coopersmith CM. The intestinal microenvironment in sepsis. *BBA Mol Basis Dis*, 2017;1863(10):2574-2583.
- Fielding CL. Practical fluid therapy and treatment modalities for field conditions for horses and foals with gastrointestinal problems. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2018;34(1):155.
- Fielding CL, Magdesian KG. Sepsis and septic shock in the equine neonate. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2015;31(3):483-496.
- Giguère S, Berghaus LJ, Miller CD. Clinical assessment of a point-of-care serum amyloid A assay in foals with bronchopneumonia. *J Vet Intern Med*, 2016;30(4):1338-1343.

- Giordano A, Castagnetti C, Panzani S, Paltrinieri S, Freccero F, Veronesi MC. Endothelin one in healthy foals and in foals affected by neonatal diseases. *Theriogenology*, 2015;84(5):667-673.
- Glass, K, Watts AE. Septic arthritis, phylitis, and osteomyelitis in foals. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2017;33(2):299-314.
- Gómez H, Kellum J A, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*, 2017;13(3):143.
- Giguère S, Weber EJ, Sanchez LC. Factors associated with outcome and gradual improvement in survival over time in 1065 equine neonates admitted to an intensive care unit. *Equine Vet J*, 2017;49(1):45-50.
- Gupta S, Jaswani P, Sharma RK, Agrawal S, Prasad N, Sahu C, Prasad KN, Sahu, C, Gupta A, Prasad KN. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis: A tertiary care centre experience. *J Infect Public Health*, 2019;12(3):323-329.
- Hackett ES, Lunn DP, Ferris RA, Horohov DW, Lappin MR, McCue PM. Detection of bacteremia and host response in healthy neonatal foals. *Equine Vet J*, 2015;47(4):405-409.
- Hass SD, Bristol F, Card CE. Risk factors associated with the incidence of foal mortality in an extensively managed mare herd. *Can Vet J*. 1996;37(2):91-5.
- Joffre J, Hellman, J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. *Antioxidants & Redox Signaling. Antioxid Redox Signal*, 2021;0(0):1-17.
- Kamr AM, Dembek KA, Gilsenan W, Bozorgmanesh R, Hassan HY, Rosol TJ, Toribio RE. C-terminal telopeptide of type I collagen, osteocalcin, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone in healthy and hospitalized foals. *Domest Anim Endocrinol*, 2020;72:106470.
- Lafon T, Cazalis MA, Vallejo C, Tazarourte K, Blein S, Pachot A, Laterre FP, Laribi S, François B. Prognostic performance of endothelial biomarkers to early predict clinical deterioration of patients with suspected bacterial infection and sepsis admitted to the emergency department. *Ann Intensive Care*, 2020 ;10(1):1-12.
- Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hämostaseologie*, 2010;30(01):10-16.
- Metzger N, Hinchcliff KW, Hardy J, Schwarzwald CC, Wittum T. Usefulness of a commercial equine IgG test and serum protein concentration as indicators of failure of transfer of passive immunity in hospitalized foals. *J Vet Intern Med*, 2006;20(2):382-387.
- Müller V, Curcio BR, Toribio RE, Feijó LS, Borba LA, Canisso IF, Nogueira CE. Cortisol, progesterone, 17-OHprogesterone, and pregnenolone in foals born from mare's hormone-treated for experimentally induced ascending placentitis. *Theriogenology*, 2019;123:139-144.
- Müller V, Toribio RE, Dembek K, Moraes BS, Mousquer MA, Curcio BR, Nogueira CE. Serum cortisol and thyroid hormone concentrations and survival in foals born from mares with experimental induced ascending placentitis. *J Vet Intern Med*, 2020;34(3):1332-1338.
- Mussap M, Noto A, Fravega M, Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011;24 (supplement):12-14.
- Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin chem*, 1993;39(2):293-297.
- Naylor JM. Severe metabolic acidemia, hypoglycemia, and sepsis in a 3-week-old Quarter Horse foal. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2006;22(1):95-106.
- Nevière R. Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique. *Réanimation*, 2008;17(3):185-191.
- Orsini JA. A fresh look at the process of arriving at a clinical prognosis. Part 3: neonatal illness. *J Equine Vet Sci*, 2011;31(8):434-446.
- Ospina-Chirivi JC, Ronderos-Herrera MD. Fisiopatología de la septicemia neonatal equina. *Rev Med Vet*, 2014;1(28):117-125.
- Palmer J. Update on the management of neonatal sepsis in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2014;30(2):317-336.
- Paltrinieri S, Giordano A, Villani M, Manfrin M, Panzani S, Veronesi MC. Influence of age and foaling on plasma protein electrophoresis and serum amyloid A and their possible role as markers of equine neonatal septicemia. *Vet J*, 2008;176(3):393-396.
- Panzani S, Castagnetti C, Vitiello T, Pirrone A, Scarpa P, Veronesi MC. Antithrombin: Could It be a Diagnostic and Prognostic Marker in Septic Neonatal Foals? *J Equine Vet Sci*, 2014;34(10):1211-1217.
- Paradis MR. Update on neonatal septicemia. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 1994;10(1):109-135.
- Patra KC, Hay N. The pentose phosphate pathway and cancer. *Trends Biochem Sci*, 2014;39(8):347-354.
- Piel DA, Gruber PJ, Weinheimer CJ, Courtois MR, Robertson CM, Coopersmith CM, Deutschman CS, Levy RJ. Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart. *Crit. Care Med*, 2007;35(9):2120-2127.
- Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*, 2018;34(1):63-80.
- Roy MF. Sepsis in adults and foals. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2004;20(1):41-61.
- Sanchez LC. Equine neonatal sepsis. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2005;21(2):273-293.
- Schneider DS, Ayres JS. Two ways to survive infection: what resistance and tolerance can teach us about treating infectious diseases. *Nat Rev Immunol*, 2008;8(11):889-895.

- Sedlinská M, Krejčí J, Vyskočil M. Evaluation of field methods for determining immunoglobulin in sucking foals. *Acta Vet Brno*, 2005;74(1):51-58.
- Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*, 2017;390(10104):1770-1780.
- Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018;31(12):1646-1659.
- Sheats MK. A comparative review of equine SIRS, sepsis, and neutrophils. *Front vet sci*, 2019;6:1-19.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315(8):801-810.
- Sobiraj A, Herfen K, Bostedt H. Clinical symptoms and laboratory data in newborn foals with sepsis-a retrospective analysis. *Pferdeheilkunde equine medicine*, 2001;17(6):673-675.
- Stoneham SJ, Palmer L, Cash R, Rosedale PD. Measurement of serum amyloid A in the neonatal foal using a latex agglutination immunoturbidimetric assay: determination of the normal range, variation with age and response to disease. *Equine Vet J*, 2001;33(6): 599-603.
- Swink JM, Rings LM, Snyder HA, McAuley RC, Burns TA, Dembek KA, Gilsenan WF, Browne N, Toribio RE. Dynamics of androgens in healthy and hospitalized newborn foals. *J Vet Intern Med*, 2020;35(1):538-549.
- Taylor SD. Biomarkers in equine sepsis. American College of Veterinary Internal Medicine Forum 2014; [5-07-2021] URL: www.acvim.org
- Tizard I. 2018. *Veterinary Immunology*. 10th ed. Elsevier Health Sciences, Barcelona, p.552.
- Vander-Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science*, 2009;324(5930):1029-1033.
- Van Engelen TS, Wiersinga WJ, Scicluna BP, Van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Crit Care Clin*, 2018;34(1):139-152.
- Vélez JL, Montalvo M, Aguayo S, Vélez P.A, Velarde G, Jara-González FE, Barboza-Meca J. Glicocálix endotelial: relevancia clínica y enfoque traslacional. *Horiz Med*, 2019;19(4):84-92.
- Viu J, Monreal L, Jose-Cunilleras E, Cesarini C, Anor S, Armengou L. Clinical findings in 10 foals with bacterial meningoencephalitis. *Equine Vet J*, 2012;44(supplement):100-104.
- Wagner B, Ainsworth DM, Freer H. Analysis of soluble CD14 and its use as a biomarker in neonatal foals with septicemia and horses with recurrent airway obstruction. *Vet Immunol Immunopathol*, 2013;155(1-2):124-128.
- Walters E. Raising awareness for sepsis, sepsis screening, early recognition, and treatment in the emergency department. *J Emerg Nurs*, 2018;44(3):224-227.
- Weber EJ, Sanchez LC, Giguère S. Re-evaluation of the sepsis score in equine neonates. *Equine Vet J*, 2015;47(3):275-278.
- Wilkins PA. The equine neonatal intensive care laboratory: point-of-care testing. *Clin Lab Med*, 2011;31(1):125-137.
- Wilkins PA. Prognostic indicators for survival and athletic outcome in critically ill neonatal foals. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2015;31(3):615-628.
- Wohlfender FD, Barrelet FE, Doherty MG, Straub R, Meier HP. Diseases in neonatal foals. Part 1: The 30 day incidence of disease and the effect of prophylactic antimicrobial drug treatment during the first three days post partum. *Equine Vet J*, 2009;41(2):179-85.
- Wong DM, Wilkins PA. Defining the Systemic Inflammatory Response Syndrome in Equine Neonates. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2015;31(3):463-81.
- Wong DM, Ruby RE, Dembek KA, Barr BS, Reuss SM, Magdesian KG, Olsen E, Burns T, Slovis NM, Wilkins PA. Evaluation of updated sepsis scoring systems and systemic inflammatory response syndrome criteria and their association with sepsis in equine neonates. *J Vet Intern Med*, 2018;32(3):1185-1193.
- Yin X, Xin H, Mao S, Wu G, Guo L. The role of autophagy in sepsis: protection and injury to organs. *Front Physiol*, 2019;10(1071):1-11.