

Hipersensibilidad en Equinos: Mecanismos Inmunológicos de Cuadros Clínicos Prevalentes

Adolfo Godoy P, MV, MSc, Dipl. R.V.¹; Cristóbal Dörner SM, MV, MSc (c), Dipl. M.E.¹

¹Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile, Santa Rosa 11735, La Pintana.

Email: cdorner@gmail.com

Resumen

La especie equina, presenta con relativa frecuencia diversos cuadros clínicos asociados a uno o más tipos de hipersensibilidad. Dentro de los principales cuadros que presentan signología clínica asociada a reacciones de hipersensibilidad se pueden mencionar la urticaria y anafilaxia, las generalmente producidas como respuesta frente a, mordedura o picadura de insectos, medicamentos o dermatitis atópica. También se han caracterizado los cuadros de púrpura hemorrágica y obstrucción recurrente de las vías aéreas. Adicionalmente, se mencionan los cuadros de uveítis recurrente e isoeritrolísis neonatal. Éste último, si bien es cierto la producción de anticuerpos frente al determinante antigénico de los glóbulos rojos no es propia del individuo, el mecanismo desencadenado por los anticuerpos entregados por la madre, es un ejemplo de hipersensibilidad tipo II.

Esta revisión, entrega información actualizada en los mecanismos inmunológicos involucrados y su asociación con la presentación clínica en esta especie. Es importante destacar, que en los equinos, sin duda la reacción de hipersensibilidad tipo I o alérgica es la más importante y común. Desde este punto de vista, se debe tener en cuenta la importancia de los medicamentos como factor iatrogénico en la inducción de este tipo de respuesta.

Palabras clave: Equinos, Hipersensibilidad, Mecanismos Inmunológicos.

1. Introducción

El sistema inmune es parte de los mecanismos biológicos destinados a mantener la organización estructural y funcional de los individuos, para cumplir esta función debe reaccionar agresivamente contra todo aquello extraño al organismo y contra células, tejidos y órganos propios envejecidos, alterados o transformados, de esta manera entendemos por: **inmunidad** la respuesta agresiva de eliminación, **tolerancia** a la no respuesta inmunológica e **hipersensibilidad** a la respuesta que implica inflamación y daño tisular inespecífico, secundario a una respuesta inmune exagerada o anormal contra un

antígeno o alérgeno específico. De esta manera, dicha reacción produce un daño secundario inespecífico contra tejidos normales, resultando en inflamación y falla de órganos. El término de hipersensibilidad comenzó a ser usado ya en el año 1906 por von Piquet, denominándose así a una reacción adversa en donde los mecanismos inmunes se encuentran funcionando, pero sin embargo, provocan daño tisular.

Las reacciones de hipersensibilidad en la clínica equina pueden presentarse de diferentes formas, y es necesario que el clínico sea capaz de identificarlas, de manera de poder diagnosticar adecuadamente y de esta forma establecer las medidas terapéuticas correctas y

oportunas y así evitar la muerte o secuelas importantes en el animal.

Los desórdenes de hipersensibilidad en el equino se encuentran divididos a grandes rasgos, en aquellas reacciones mediadas por anticuerpos y las por linfocitos T, lo anterior da origen a una gran variedad de cuadros clínicos.

El objetivo de esta revisión es hacer una reseña sobre las reacciones de hipersensibilidad y señalar las principales enfermedades en esta especie que se producen por este mecanismo.

2. Clasificación de las respuestas de hipersensibilidad

Las enfermedades inmunológicas dadas por respuestas de hipersensibilidad representan un grupo de enfermedades heterogéneas desde el punto de vista clínico (Abbas *et al*, 2002).

Las reacciones de hipersensibilidad corresponden a una respuesta inmunológica exagerada a un cuerpo extraño que resulta en inflamación y disfunción orgánica. Este tipo de reacciones requieren de una sensibilización previa dada por un agente inductor específico (antígeno o alérgeno) y han sido ampliamente divididas en aquellas reacciones en donde median anticuerpos o una respuesta de linfocitos T (Swiderski, 2000). La vía inflamatoria es el resultado de la unión específica antígeno-anticuerpo o antígeno-receptor de células T (TcR), causando la activación de los mecanismos involucrados para eliminar al agente extraño. Estos mecanismos incluyen la generación y liberación de citoquinas y quimioquinas junto a la atracción de leucocitos (Swiderski, 2000).

Se clasifican habitualmente en función del tipo de respuesta inmunitaria y del mecanismo efector responsable de la lesión celular y tisular, estableciéndose distintos criterios: a) mecanismo inmunológico involucrado (humoral o celular), b) tiempo entre la exposición y la expresión de la respuesta (inmediata, mediata, retardada), c) magnitud del compromiso (localizada o generalizada), d)

naturaleza de la sensibilización (hipersensibilidad propiamente tal o autoinmunidad), e) de acuerdo al mecanismo fisiopatológico, que en la actualidad se encuentran divididas en cuatro categorías (Coombs y Gell,):

2.1. Hipersensibilidad Tipo I

Este tipo de hipersensibilidad es también conocida como reacción anafiláctica o hipersensibilidad inmediata (ocurre entre 15-30 minutos) y es la más común e importante entre las reacciones de hipersensibilidad. Se caracteriza por una respuesta inmune mediada por IgE y degranulación de mastocitos / basófilos y liberación de mediadores inflamatorios (Warrington y Silviu-Dan, 2011; Baldo y Pham, 2013). Estas células tienen en su membrana IgE específica gracias a que su región Fc se encuentra unida a receptores de membrana. Luego de una primera exposición al antígeno (fase de sensibilización) estas células al encontrarse nuevamente con el alérgeno (reconocido por la IgE), liberan mediadores solubles provocando una reacción inflamatoria tisular induciendo edema, broncoespasmo, vasodilatación o anafilaxia (Quezada y Norambuena, 2002). Los mediadores inflamatorios liberados por el mastocito son la Prostaglandina A₂, Tromboxanos y Leucotrienos (Quezada y Norambuena, 2002).

2.2. Hipersensibilidad Tipo II

Este tipo de reacción se caracteriza por la presencia de anticuerpos (IgG o IgM) (Warrington y Silviu-Dan, 2011) dirigidos contra antígenos celulares o tisulares (Quezada y Norambuena, 2002). Se han descrito diferentes mecanismos para este tipo de hipersensibilidad: El primero de ellos se caracteriza por la denominada Citotoxicidad Celular Dependiente de Anticuerpos (ADCC) (Baldo y Pham, 2013), en donde linfocitos, macrófagos y/o células NK son las efectoras que liberan componentes que destruyen el tejido (Quezada y Norambuena, 2002). Los anticuerpos también puede producir la activación de la vía clásica del complemento produciendo la muerte celular. Finalmente, los anticuerpos que se unen a un antígeno en un tejido o célula, expone su región Fc, que al ser reconocido por las células fagocíticas liberan los mediadores que dañan al tejido (antígeno en membranas basales) (Quezada y Norambuena, 2002).

2.3. Hipersensibilidad Tipo III

Se caracteriza por la formación de complejos inmunes (Warrington y Silviu-Dan, 2011; Baldo y Pham, 2013), los cuales no son correctamente eliminados provocando daño tisular (Quezada y Norambuena, 2002). Estos inmunocomplejos al no poder ser eliminados, se depositan en los tejidos, principalmente en los vasos sanguíneos, provocando lesiones mediadas por la activación de la vía clásica del sistema del complemento, la cual produce reclutamiento y activación de células inflamatorias, principalmente neutrófilos. (Abbas *et al*, 2002). Estos neutrófilos activados, fagocitan los inmunocomplejos y liberan enzimas lisosomales produciendo también, daño tisular (Quezada y Norambuena, 2002).

2.4. Hipersensibilidad Tipo IV

La reacción tipo IV se encuentra mediada por la acción de linfocito T (antígeno-TcR), esta reacciones ocurren entre 48 a 72 horas después de la exposición al antígeno y por lo tanto también es conocida como respuesta retardada (Baldo y Pham, 2013). Las respuestas inflamatorias de este tipo son importantes en la eliminación de agentes infecciosos intracelulares, pero pueden dirigirse contra sustancias ambientales normalmente inocuas y causar enfermedad (Quezada y Norambuena, 2002). El mecanismo radica en la activación de linfocitos T y liberación de citoquinas con la consecuente expansión clonal de LTh1 lo que secretan IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-3 y GM-CSF, como principales mediadores del daño tisular (Quezada y Norambuena, 2002), sin embargo, en algunos casos también es posible observar la expresión de mRNA que codifica para IL-4 e IL-5 (Tsicopoulos *et al*, 1992). Se han descrito 4 tipos de reacción de Hipersensibilidad tipo IV: sensibilidad de contacto, reacción tipo tuberculina, reacción granulomatosa y la reacción de Jones Mote.

3. Cuadros clínicos en equinos asociado a reacciones de hipersensibilidad

3.1. Urticaria y Anafilaxis

La urticaria, ya sea con o sin prurito es una lesión bastante común en caballos (Bartol, 2006). La patogénesis de la urticaria equina aún no se encuentra

totalmente dilucidada, no obstante, en el humano se ha asociado con mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que llevan a la liberación de varios mediadores por las células cebadas (Fadok, 1990; Rüfenacht *et al*, 2005). Recientemente se ha descrito que linfocitos T auxiliares 2 (Th2), neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, también cumplen un rol importante en desarrollo de las reacciones de urticaria. (Fadok, 1990; Quezada y Norambuena, 2002; Hinden *et al*, 2012)

Las reacciones de urticaria se presentan en el equino característicamente con edema subcutáneo y dermis (pápulas), que pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo pero especialmente en el cuello y en los costados del animal (Imagen 1) (Bartol, 2006). Las causas pueden provocar urticaria con una base inmunológica son, mordeduras o picaduras de insectos, drogas, infecciones, plantas, alimentación, mientras que las que no tienen una base inmunológica pueden deberse a estrés fisiológico, anomalías genéticas, calor o frío, entre otras. Sin embargo, se ha descrito que las causas más comunes son las reacciones alérgicas a medicamentos, picadura de insectos, alimento y reacciones atópicas (Bartol, 2006). En opinión de los autores, este tipo de cuadro puede tener causas desencadenantes múltiples, como es lo que ocurre en equinos Fina Sangre de Carrera (FSC), donde factores alimentarios, farmacológicos, sumado a la condición de estrés a la que son sometidos estos ejemplares, jugarían un rol importante.

Se ha descrito que se encontraría involucrada una respuesta mediada por una reacción tipo I o anafiláctica (IgE), ya que estudios en equinos han demostrado que los caballos con urticaria recurrente, presentan significativamente una mayor cantidad de IgE en la superficie de células de la dermis subepidérmica, en comparación con grupos control (pénfigo foliáceo, hipersensibilidad por picadura de insectos y caballos con piel sana). No obstante, en este mismo estudio, los ejemplares afectados con urticaria presentaron una menor cantidad de células cebadas teñidas con azul de toluidina, en comparación a los grupos pénfigo foliáceo e hipersensibilidad por picadura de insectos (Rüfenacht *et al*, 2005). Adicionalmente, otro grupo de investigadores ha encontrado que en equinos que

presentan urticaria recurrente, en las lesiones presentan una mayor cantidad de eosinófilos, linfocitos B, macrófagos y células cebadas en relación con caballos sanos, además de detectar un aumento en la expresión de IL-4, IL-13, linfopoyetina estromal tímica y del receptor α para IL-4 (Hinden *et al*, 2012), hallazgos que sugieren un rol importante de una respuesta Th2 en la fisiopatología de la urticaria en la especie equina.

Si la reacción de hipersensibilidad es más severa, adquiere una connotación sistémica, involucrando varios sistemas orgánicos, denominándose anafilaxia. La anafilaxia se caracteriza por presentarse con eritema, angioedema, broncoespasmo y colapso cardiovascular (Baldo y Pham, 2013), la cual si no es tratada oportunamente puede ser fatal.

3.1.1. Hipersensibilidad por picada o mordedura de insecto

La hipersensibilidad a la picadura o mordedura de insectos es una de las causas que ocurren con más frecuencia en los casos en que se presenta urticaria en equinos (Bartol, 2006). Se ha establecido como una entidad que se presenta de manera estacional (verano) y con una dermatitis pruriginosa (Anderson *et al*, 1988; Barbet *et al*, 1990). Estudios han determinado que su prevalencia es de aproximadamente un 26% (Canadá) y que la edad en que se afectan por primera vez es menor a los 9 años. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el sexo, color o raza de los equinos afectados (Anderson *et al*, 1988).

Hace algunos años, se determinó que la capacidad de producir una respuesta alérgica por parte del insecto *Culicoides nubeculosus* radica en su glándula salival la que contiene al menos 10 potenciales alérgenos capaces de generar la respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE (Hellberg *et al*, 2006). Adicionalmente se ha investigado las reacciones de hipersensibilidad en base a inyección intradérmica de extractos alergénicos obtenidos de insectos, gramíneas y moho, siendo los extractos obtenidos desde insectos del género *Culicoides* los que provocan una reacción más intensa (Fadok y Greiner, 1990).

Se ha demostrado mediante inmuno histoquímica que la reacción de hipersensibilidad producida por la

mordedura o picadura de insectos se caracteriza por la presencia de una mayor cantidad de IgE, además de una mayor cantidad de células IgE-mRNA (+) al comparar animales afectados con animales sanos (Van der Haegen *et al*, 2001).

Adicionalmente a la reacción de hipersensibilidad tipo I (IgE), descrita anteriormente, en donde se encontrarían involucrados diversos tipos celulares en la fisiopatogenia de la reacción alérgica (principalmente eosinófilos y linfocitos Th2), investigadores han buscado determinar la relación entre el antígeno leucocitario equino (ELA) y la hipersensibilidad a la mordedura de insectos, en donde han encontrado que ciertos animales pueden transferir hereditariamente, una susceptibilidad para la hipersensibilidad por la mordedura de insectos a su descendencia, situación que estaría determinada por una familia del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC II), específicamente ELA-W23, confirmando que este tipo de reacción se produce por causas multifactoriales, incluyendo un factor genético hereditario (Marti *et al*, 1992).

3.1.2. Reacción de hipersensibilidad a medicamentos

Las reacciones alérgicas a los medicamentos, también se caracterizan por ser una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE. Las manifestaciones clínicas incluyen la presentación de urticaria, pero además, dependiendo de la severidad de la reacción alérgica, se puede presentar una reacción anafiláctica en donde se incluye, eritema, angioedema, broncoespasmo y colapso cardiovascular (Baldo y Pham, 2013). En los casos de hipersensibilidad por medicamentos, la urticaria comúnmente se encuentra asociada a angioedema y anafilaxis a diferencia de lo descrito para la hipersensibilidad por la picadura de insectos.

Los medicamentos generalmente implicados en las reacciones adversas a drogas con base inmunológica (hipersensibilidad) y que comúnmente se relacionan con urticaria/angioedema son los antibióticos β -lactámicos (ej.: penicilina), algunos bloqueadores neuromusculares y AINE's (anti inflamatorios no esteroideos) (Warrington y Silviu-Dan, 2011; Baldo y Pham, 2013).

La hipersensibilidad a la penicilina o a los componentes del medicamento (excipientes), pueden estar implicados en los mecanismos detrás del shock por la administración de penicilina (Bremer, 2010), sin embargo, se ha encontrado que la mayoría de los casos no son consistentes a la hipersensibilidad por esta droga (Olsen et al, 2007), poniendo en duda si realmente se deben a una reacción alérgica, ya que una premisa se debe cumplir en las reacciones de hipersensibilidad: la exposición a un alérgeno en forma consecutiva debe producir una reacción similar o más severa (Davis, 1987). Por lo tanto, en muchas ocasiones, más que una reacción de hipersensibilidad a la penicilina, se trata de reacciones medicamentosas adversas, ya sea por toxicidad al fármaco o por inyección endovenosa involuntaria, con la consecuente formación de émbolos (Bremer, 2010). No obstante a lo anterior, en los casos confirmados de hipersensibilidad, se ha evidenciado que la respuesta alérgica a β -lactámicos si se encuentra mediada por anticuerpos IgE, además de la liberación de histamina y mediadores inflamatorios vasoactivos inmediatamente posterior a la interacción anticuerpo-hapteno (Torres et al, 2003). Por otro lado, se ha establecido en el equino que la penicilina también es capaz de producir anemia hemolítica debido a una reacción de hipersensibilidad tipo II producto a su unión a eritrocitos y la producción de anticuerpos IgG anti penicilina, provocando la destrucción de los eritrocitos. Interesantemente, muchos equinos poseen anticuerpos anti penicilina del isotipo IgM, que no desencadenan destrucción eritrocitaria (Lunn y Horohov, 2004).

En humanos se ha estudiado exhaustivamente la hipersensibilidad a medicamentos y los mecanismos fisiopatológicos implicados en los diferentes cuadros clínicos que se producen. De esta manera, se han implicado reacciones de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, hipersensibilidad tipo II mediada por IgG o IgM, reacciones tipo III (complejos inmune) (Warrington y Silviu-Dan, 2011) y también reacción de hipersensibilidad retardada (Tipo IV) (Kowalski et al, 2011; Warrington y Silviu-Dan, 2011).

Se ha propuesto en humanos, que frente a una inducción de urticaria/angioedema mediada por varios AINE's en conjunto, la inhibición de la ciclooxigenasa-

1 (COX-1) mediada por ellos, conduce a una disminución de la producción de prostaglandinas protectoras, llevando a la activación de mediadores inflamatorios en las células de la piel (Kowalski et al, 2011), esta hipótesis no ha sido estudiada en la especie equina hasta la fecha. Este mismo grupo de investigadores proponen que frente a una reacción inducida por un solo AINE's, los síntomas y patrones clínicos sugieren fuertemente una reacción mediada por IgE. Se ha encontrado a su vez, una fuerte asociación entre la hipersensibilidad a las pirazolonas (ej.: fenilbutazona y dipirona) con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ y HLA-DR (Kowalski et al, 2011).

3.1.2. Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA), casi siempre se encuentra relacionada con cierto alérgenos ambientales y al igual que en las entidades mencionadas anteriormente, la inmunoglobulina IgE juega un rol importante en su fisiopatogenia y por lo tanto, la respuesta inmune Th2, con una producción no controlada de IL-4 se ha sugerido que tiene un rol primordial en este tipo de reacción alérgica (Thepen et al, 1996). No obstante a ello, Thepen et al. (1996), investigaron la relación de las subpoblaciones de linfocitos Th en individuos con dermatitis alérgica mediante una prueba cutánea utilizando ácaros del polvo, encontrando que en la etapa inicial, predomina la producción de IL-4 (respuesta Th2), mientras que en estadios crónicos, predomina la producción de interferón- γ (IFN- γ) (respuesta Th1). Esta información, es importante al momento de evaluar una correcta estrategia terapéutica con la finalidad de modular la respuesta inmune y de esta manera manejar la dermatitis atópica.

Es así, que el uso de una inmunoterapia alérgeno específica ha sido estudiada en equinos, sugiriéndose que este tipo de terapia es segura y efectiva, disminuyendo los signos clínicos en el 84% de los equinos tratados, además de lograr la resolución del cuadro en aproximadamente el 50% de los caballos tratados con inmunoterapia (Stepnik et al, 2012). Adicionalmente, se han evaluado los resultados de la prueba intradérmica en equinos con dermatitis atópica, urticaria recurrente (UR) y caballos sanos, encontrándose una reacción significativamente mayor

en caballos que cursan con DA y UR al compararlos con los ejemplares sanos para distintos alérgenos ambientales (Lorch *et al*, 2001a).

La prueba intradérmica es la “prueba de oro” para la detección de este tipo de alergias, ya que se han estudiado diferentes pruebas serológicas no siendo confiables para detectar hipersensibilidad con la sensibilidad y especificidad que si posee la prueba intradérmica (Lorch *et al*, 2001b). Esta información resulta útil al momento de identificar un alérgeno correctamente y formular una estrategia terapéutica adecuada.



Imagen 1, Equino FSC que presenta pápulas en la región de cabeza, cuello y cuerpo concordantes con un cuadro de urticaria. (Foto Dr. A. Godoy).

3.2. Púrpura Hemorrágica (Vasculitis Inmuno-mediada)

Púrpura hemorrágica es una enfermedad aguda no contagiosa del caballo caracterizada por vasculitis resultando en edema subcutáneo en pies y cabeza, hemorragias petequiales en mucosas (Imágenes 2 y 3), musculatura (Valberg, 2006), vísceras (Gunson y Rooney, 1977) (Imagen 4) y en algunas ocasiones glomérulo nefritis. La mayoría de los casos ocurren posterior (2-4 semanas) a los cuadros de influenza o gurma (Ress, 2004). Se ha asociado a infecciones por *Streptococcus equi* debido a la formación de complejos inmunes que contienen la proteína-M (antígeno de superficie de *S. equi*) ((Heath *et al*, 1991; Newton *et al*, 2004). Sin embargo, también se han descrito casos de púrpura posterior a infecciones con

Corynebacterium pseudotuberculosis y en caballos vacunado con la proteína M de *S. equi* (Pusterla *et al*, 2003).

La formación de complejos inmunes ocurre siempre que existe una respuesta humoral mediada por anticuerpos, sin embargo, estas son generalmente inofensivas para el individuo. Por lo tanto, deben presentarse ciertas condiciones específicas para que ocurra una reacción hipersensibilidad tipo III: formación de inmunocomplejos de bajo peso molecular frente a un exceso de antígenos solubles que no son correctamente eliminados de la circulación (Lunn y Horohov, 2004). Como los complejos inmunes no son eliminados, se depositan en la pared de los vasos y en tejidos. Los leucocitos son capaces de reconocer la región Fc de los anticuerpos causando una respuesta inflamatoria, aumento de la permeabilidad vascular y daño tisular (Lunn y Horohov, 2004), además de la activación del sistema del complemento. Por lo tanto, la vasculitis es producida por una reacción inflamatoria en la pared de los vasos sanguíneos, la cual puede ser de tipo leucocito clástica (núcleo de neutrófilos con cariorrexis) o no leucocito clástica. Al ser una patología que se produce debido al depósito de complejos inmunes en la pared de vasos sanguíneos, su mecanismo patogénico radica en una reacción de hipersensibilidad tipo III (Newton *et al*, 2004). No obstante, también estaría implicada una reacción de tipo I, desarrollándose comúnmente urticaria concomitantemente a la vasculitis (Rees, 2004).

Se ha encontrado en suero de caballos afectados con *S. equi*, inmuno complejos antígeno-IgA (Lunn y Horohov, 2004), concordante con caballos recientemente infectados (Heath *et al*, 1991). Por otro lado, en los casos de glomérulo nefritis, se han encontrado complejos inmunes asociados a IgG (Lunn y Horohov, 2004). Adicionalmente, también se ha detectado un aumento en los títulos de IgG (antígeno específico) en caballos con púrpura concordante con la recuperación clínica (Heath *et al*, 1991).



Imagen 2, Equino que cursa con púrpura hemorrágica y presenta hemorragias petequiales en la mucosa bucal. (Foto Dr. A. Godoy).



Imagen 3, Equino que cursa con púrpura hemorrágica y presenta hemorragias petequiales en la mucosa ocular (Foto Dr. A. Godoy).



Imagen 4, Equino que fue eutanasiado por un cuadro severo de púrpura hemorrágica y que presentó cólico concomitante. Intestino presenta múltiples zonas hemorrágicas bien delimitadas (Foto Dr. A. Godoy).

3.3. Obstrucción recurrente de las vías aéreas

En los equinos, las enfermedades del tracto respiratorio se encuentran en segundo lugar de las consultas en la clínica de equinos después de las afecciones músculo esqueléticas (Ainsworth y Hackett, 2004). Las reacciones de hipersensibilidad en las vías respiratorias, se presentan mayoritariamente en el tracto respiratorio bajo. Las patologías del tracto respiratorio bajo han sido comúnmente divididas en *enfermedad inflamatoria de las vías aéreas* (IAD: Inflammatory Airway Disease) y en *obstrucción recurrente de las vías aéreas* (ORVA) (Robinson, 2008).

La obstrucción recurrente de la vías aéreas (ORVA), conocida en inglés como RAO (Recurrent Airways Obstruction) es una entidad relativamente común en los equinos, consiste en un proceso inflamatorio no infeccioso de las vías respiratorias bajas (bronquitis y bronquiolitis) (Rose y Hodgson, 1995; Derksen, 1998), acumulación de mucus y una obstrucción reversible como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a agentes alérgenos (Morán *et al*, 2006).

Clínicamente, se aprecia un cuadro respiratorio en el cual los ejemplares pueden cursar con disminución del rendimiento deportivo, dificultad respiratorio (reflejado en demarcación de la parrilla costal en el denominado “tiraje supra esternal” (Imagen 5) y protrusión anal en espiración, ollares dilatados, tos, reflejo tusígeno positivo, secreción mucosa y por lo general son animales afebriles que pueden presentar una frecuencia respiratoria normal o aumentada (Dörner *et al*, 2011). Se ha descrito que esta patología se presenta con mayor frecuencia en animales adultos (nueve años promedio) (Rush y Mair, 2004; Kutasi *et al*, 2007), no obstante a ello, en el medio chileno, se presenta en animales de una edad promedio de 12 años (Dörner *et al*, 2011). Antiguamente, este cuadro era conocido como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC o COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease), término extrapolado desde el cuadro producido en humanos en individuos fumadores (Rush y Mair, 2004; Morán *et al*, 2006). Hoy en día se sabe que la respuesta celular y el curso de la enfermedad son diferentes en el humano y el equino, por lo que en estos últimos no es

correcto usar el término EPOC (Rush y Mair, 2004; Robinson, 2008).

La ORVA es una patología que afecta a todos los equinos por igual sin distinción por sexo, raza ni edad. (Derksen, 1998; Rush y Mair, 2004). Se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias bajas, broncoconstricción y producción de mucus (Voss y Seahorn, 2004, Robinson, 2008; Ainsworth, 2010), originados por una hipersensibilidad debida a la inhalación de agentes alérgenos (Robinson, 2006; Ainsworth, 2010). El proceso inflamatorio involucra la activación de mastocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos que liberan una serie de mediadores, que a su vez son responsables de los cambios fisiopatológicos de las vías aéreas (Morán *et al*, 2006). Los mecanismos inmunológicos exactos que contribuyen a la presentación de estos sucesos no están completamente conocidos (Robinson, 2008), pero se presume que se debe principalmente a una típica reacción de hipersensibilidad inmediata o tipo I (IgE) (Morán *et al*, 2006; Pirie *et al*, 2008). No obstante, también se describe la participación de hipersensibilidad tipo III caracterizada por la formación de complejos antígeno-anticuerpo, responsable de la bronquiolitis neutrofílica y la subsecuente activación de la cascada del complemento, que genera C5a y C3a, péptidos quimiotácticos para polimorfos nucleares, causando por esta vía la característica acumulación de neutrófilos en el árbol bronquial, presentes siempre en esta enfermedad (Derksen, 1998; Morán *et al*, 2006). Recientemente, se ha estudiado la participación de los factores quimiotácticos y su relación con la migración de neutrófilos en equino con ORVA, encontrándose que el PI3K (fosfoinositol-3-quinasa) y MAPK (proteína quinasa mitógeno-activada) son elementos preponderantes en la quimiotaxis de los neutrófilos a las vías respiratorias ya que su inhibición disminuye significativamente la llegada de estos polimorfos nucleares (Bullone *et al*, 2013)

La IgE se une a receptores específicos de membrana presentes en las células cebadas y basófilos, que al ser estimuladas por el agente alérgeno liberan sustancias bioactivas que inducen el desarrollo del cuadro alérgico (Ainsworth y Hackett, 2004). Este evento también

puede ser provocado por algunas subclases de IgG y participar en reacciones de hipersensibilidad tipo I, pero los receptores para esta inmunoglobulina son menos por lo que la importancia de la IgG en estos cuadros es menor (Morán *et al*, 2006).

Una parte importante en la modulación de la respuesta inmune, es el rol que cumplen las células T auxiliares (Th) (Ainsworth y Heckett, 2004). Las células Th son las células T auxiliares que secretan las citoquinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, las cuales favorecen la proliferación de las células B y consecuente liberación de inmunoglobulinas, entre ellas la IgE (Morán *et al*, 2006). La IL-4, incrementa la actividad y atracción de los eosinófilos (Ainsworth y Heckett, 2004). La IL-8, es otra citoquina que juega un rol importante en la modulación del cuadro alérgico. Esta citoquina es liberada por macrófagos, monocitos, linfocitos, eosinófilos, células epiteliales, células de la musculatura lisa y células endoteliales y tiene como función favorecer la atracción y activación de neutrófilos (Morán *et al*, 2006; Ainsworth, 2010). Estudios han demostrado que un sub grupo de células T (Th17), productoras de IL-17, además de IL-21, IL-22 y TGF- β , también juegan un rol importante en el cuadro ya que favorecen la atracción de neutrófilos al tracto respiratorio y con ello, la respuesta inflamatoria (Robinson, 2006; Ainsworth, 2009).

La broncoconstricción que presentan los caballos con ORVA, se debe primordialmente a la liberación de histamina en las fases iniciales de la enfermedad. A nivel de la musculatura lisa bronquial existen receptores H1 y H2 con predominio de los receptores H1. El broncoespasmo se produce cuando la histamina se une a los receptores H1 y bloquea los receptores H2 (encargados de la broncodilatación), iniciándose una cascada de reacciones bioquímicas que resultan en la contracción de la musculatura lisa bronquial. Por otro lado, la histamina también favorece la producción de mucus y la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria (Morán *et al*, 2006). La broncoconstricción también está mediada por la acetilcolina (Robinson, 2008), secretada en los nervios terminales postganglionares, la cual se une a los receptores muscarínicos M3 de la musculatura lisa bronquial favoreciendo la contractibilidad muscular (Morán *et al*, 2006).

Recientemente se ha descrito que la ORVA, tiene un componente genético importante. Estudios han encontrado que los equinos descendientes de padres sin historia de esta enfermedad tienen significativamente una menor incidencia de presentar la enfermedad en comparación con aquellos descendientes de un padre o ambos padres con historia de haber sido afectados con la enfermedad (Marti *et al*, 1991). Por otro lado, Robinson en el 2008 y Gerber *et al*. en el 2009 demostraron que existía una predisposición genética de ORVA teniendo una mayor posibilidad de presentar el cuadro aquellos animales cuyos padres también lo habían cursado. También se ha identificado que en algunas familias la heredabilidad corresponde a un gen autosomal dominante mientras que en otras corresponde a un gen autosomal recesivo (Gerber *et al*, 2009). Se postula la presencia del gen IL4R en caballos con ORVA, esto fue posible observar al trabajar con marcadores micro satelitales cercanos a este gen. Situación similar a lo ocurrido en humanos, en donde el gen IL4R se asocia a las defensas contra el asma, alergia y parásitos, se ha observado en equinos que aquellos animales que presentan el cuadro de ORVA (gen IL4R) además presentan una carga parasitaria menor que aquellos sin la patología (Gerber *et al*, 2009).



Imagen 5, Equino de polo con ORVA. Se marcan las costillas por esfuerzo respiratorio realizado en espiración, “tiraje supra esternal” (Foto Dr. C. Dörner).

4. Otras patologías asociadas a reacciones de hipersensibilidad

4.1. Uveítis recurrente equina

La uveítis recurrente equina es una patología ocular que se presenta con cierta frecuencia en esta especie, caracterizándose por presentar un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad tipo IV o retardada en su fisiopatogenia. Si bien es cierto, existe poca información relacionada con condiciones patológicas mediadas por hipersensibilidad retardada, la uveítis recurrente ha sido bien caracterizada en esta especie (Lunn y Horohov, 2004).

La uveítis recurrente es una inflamación crónica del tracto uveal anterior, siendo la causa más importante de ceguera en los caballos, pudiendo dejar secuelas como sinequias, cataratas, opacidad del cristalino y glaucoma (Gilger *et al*, 1999). Los ojos de caballos afectados presentan un alto título de IgG y linfocitos T autorreactivos principalmente LT CD4⁺ por auto antígenos presentes en la retina, describiéndose el antígeno-S (S-Ag) y el inter fotoreceptor proteico ligador-retinoide (IRBP) (Deeg *et al*, 2001). Recientemente, dos nuevos auto antígenos han sido detectados, malato deshidrogenasa (MDH) y proteína ligadora de retinaldehído celular (CRALBP) (Deeg, 2008). La respuesta linfocitaria implicada en las lesiones oculares es de tipo Th1 con aumento de IL-2 e IFN α coexistiendo con bajos niveles de IL-4 (Gilger *et al*, 1999). Así mismo, existe un aumento en la expresión de moléculas de histocompatibilidad MHC II en las células oculares, aportando más datos que corroboran

el rol central de la respuesta inmune celular en la patogénesis de la enfermedad (Romeike *et al*, 1998). Aparentemente, la expresión de la quimioquina RANTES producida en el epitelio ciliar, tendría un rol importante en el reclutamiento y activación leucocitaria en esta enfermedad (Deeg, 2008).

No se ha determinado fehacientemente la causa de porque se generan linfocitos T autorreactivos, pero se ha postulado que el tejido es sensibilizado previamente por agentes patógenos, en particular *Leptospira* spp (Lunn y Horohov, 2004). Estos postulados se deben probablemente a que en un gran porcentaje (70%) de

caballos que cursan con uveítis recurrente, presentan *Leptospira* spp. en el humor acuoso (Faber *et al.*, 2000).

4.2. Isoeritrolisis neonatal equina

La isoeritrolisis neonatal es una condición común en equinos neonatos, de carácter inmunológico, debido a un fenómeno de isoimmunización de la madre, la cual produce anticuerpos contra eritrocitos del feto durante la preñez, que luego, después de la ingesta de calostro por parte del potrillo, se desencadena el cuadro clínico caracterizado principalmente por anemia hemolítica e ictericia (Ríos, 1987). Estos anticuerpos ingeridos desde el calostro materno, son capaces de reconocer a determinantes antigénicos en los eritrocitos del potrillo, principalmente de los factores Aa y Qa heredados desde el padre. El reconocimiento anticuerpo (IgG) - Ag eritrocitario produce anemia por la remoción de glóbulos rojos por parte del sistema retículo endotelial y de manera menos común, por lisis del sistema del complemento (Lunn y Horohov, 2004; Sellon y Wilkins, 2010).

Para que se produzca un cuadro de isoeritrolisis, el potrillo debe heredar entonces, los antígenos eritrocitarios desde el padre. Generalmente, existe incompatibilidad entre el grupo sanguíneo de la madre y el potrillo, sin embargo, gran parte de los grupos sanguíneos de los equinos no son fuertemente antigénicos bajo las condiciones dadas durante la preñez (Sellon y Wilkins, 2010). Los equinos presentan ocho sistemas genéticos de grupos sanguíneos: A, C, D, K, P, Q, T y U, siendo los factores Aa y Qa de los sistemas A y Q respectivamente, los involucrados en más del 85% de los casos de isoeritrolisis neonatal (Ríos, 1987). La producción de anticuerpos por parte de la madre contra los antígenos de los eritrocitos del potrillo, se produce principalmente por hemorragia transplacentaria durante una preñez previa en la cual, ese potrillo posee el mismo factor sanguíneo incompatible (Sellon y Wilkins, 2010).

Estudios muestran que el 10% de yeguas Fina Sangre Inglés y el 20% de yeguas Standarbred tienen anticuerpos para el determinante antigénico Ca sin tener previa exposición a eritrocitos, sugiriendo que estos anticuerpos naturales actúan suprimiendo la respuesta inmune frente a antígenos de otros grupos

sanguíneos, ya que se ha visto que yeguas negativas para Aa que tienen anticuerpos anti Ca, comúnmente no producen anticuerpos anti Aa contra los eritrocitos del potrillo que a su vez también contiene el antígeno Ca (Bayley *et al.*, 1988; Sellon y Wilkins, 2010).

Si bien es cierto, esta patología no es desencadenada por la producción de anticuerpos por el propio individuo, el mecanismo inmunológico que se pone en marcha, es un claro ejemplo de una reacción de hipersensibilidad tipo II, comandada por IgG contra determinantes antigénicos presentes en los glóbulos rojos.

5. Conclusiones

Como se puede apreciar, la especie equina no se encuentra libre de presentar reacciones de hipersensibilidad, compartiendo a su vez, estrecha relación en varios de los mecanismos inmunológicos desencadenados en cada una de ellas al compararlos con las respuestas producidas en otras especies, incluyendo al hombre.

Es importante destacar, que en los equinos, sin duda la reacción de hipersensibilidad tipo I o alérgica es la más importante y es a la que comúnmente los veterinarios se deben enfrentar. Desde este punto de vista, se debe mencionar la importancia de los medicamentos como factor iatrogénico en la inducción de este tipo de respuesta, ya que gran parte de los cuadros de urticaria y “shock anafiláctico” se presentan, por lo menos en nuestro medio, posterior al uso (muchas veces indiscriminado) principalmente de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Sumado a esto, en la gran mayoría de las oportunidades, es el dueño o el encargado del animal el que administra las drogas y por lo tanto, el veterinario debe ser capaz de dilucidar si lo que se está presentando es realmente un shock anafiláctico o un shock tóxico a una determinada droga producto de una incorrecta administración (vía inadecuada como la administración arterial, entre otras).

Los cuadros de Gurma (*Streptococcus equi* o *S. equisimilis*) son relativamente frecuentes y por ende, conociendo las posibles implicancias que pueden

existir posterior a este cuadro infeccioso (desarrollo de púrpura hemorrágica), se deben tomar las medidas necesarias durante su tratamiento para evitar el desarrollo de una respuesta secundaria exacerbada contra tejidos propios que pueden ser fatales si no son manejados correctamente. Es importante destacar que en el caso de esta enfermedad estos cuadros de hipersensibilidad también se observa posterior a la vacunación con bacterina contra *Gurma*.

Lamentablemente, en nuestro medio, las condiciones de estabulación son en muchas oportunidades deficientes, situación que favorece en gran medida la presentación de afecciones respiratorias. Es así, que en la práctica, es común encontrarse con cuadros respiratorios obstructivos en respuesta a alérgenos ambientales. Los casos de ORVA, pueden ser eficientemente tratados mediante terapia farmacológica, sin embargo, un correcto manejo de las pesebreras (manejo de las camas, ventilación y alimentación), es también siempre necesario.

Finalmente, se mencionaron dos patologías que se presentan con menor frecuencia en relación a las mencionadas anteriormente, no obstante, es importante conocerlas y saber cuál o cuáles son los mecanismos fisiopatogénicos que se encuentran involucrados en su desarrollo y de esta manera, poder adoptar las medidas necesarias para su prevención además de tener toda la información necesaria al momento de plantear un plan terapéutico que sea lo más efectivo posible.

6. Referencia

1. Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pober, J.S.; 2002. Enfermedades causadas por respuesta inmunitarias : hipersensibilidad y autoinmunidad. En: *Inmunología celular y molecular*. 4ta Edición. McGraw-Hill Interamericana. España. Pp. 419-440.
2. Ainsworth, D.; Hackett, R. 2004. Disorders of the Respiratory System. En: *Equine internal medicine*, Second Edition. Saunders. pp. 333-338.
3. Ainsworth, D. 2009. Just how Important is IL-17 in Horses with RAO?. *Abstractbook - Proceedings of the WEVA: 4th World Equine Airways Symposium*. Berne, Suiza. pp. 100-102.
4. Ainsworth, D. 2010. Review of Recurrent Airway Obstruction (RAO, Heaves): Diagnosis and Treatment Options. *Proceedings of the AAEP: Focus on Upper and Lower Respiratory Diseases*. Salt Lake City. USA. pp. 93-99.
5. Anderson, G.; Belton, P.; Kleider, N. 1988. The hypersensitivity of horses to *Culicoides* bites in British Columbia. *Can Vet J* 29: 718-723.
6. Baldo, B.A.; Pham, N.H. 2013. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. En: *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. Springer, New York. Pp. 15-35.
7. Barbet, J.L.; Bevier, D.; Greiner, E.C. 1990. Specific immunotherapy in the treatment of *Culicoides* hypersensitive horses: A double-blind study. *EVJ* 22 (4): 232-235.
8. Bartol, J. 2006. *Hives*. New England Equine Medical & Surgical Center, Dover, New Hampshire. Pp. 2.
9. Bayley, E.; Albright, D.; Henney, P. 1988. Equine neonatal isoerythrolysis: evidence for prevention by maternal antibodies to the Ca blood group antigen. *Am J Vet Res* 49 (8): 1218-1222.
10. Bremer, H. 2010. Intramuscular administration of two dosage forms on benzylpenicillin in horse – pain assessment. *Degree in veterinary program*. Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science. Uppsala University, Sweden.
11. Bullone, M.; Moran, K.; Lavoie-Lamoureux, A.; Lavoie, J.P. 2013. PI3K and MAPK regulate neutrophil migration toward the airways in Heaves. *J Vet Intern Med* 27: 164-170.
12. Coombs, R.; Gell, P. 1975. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: *Clinical aspects of immunology*. Oxford, Blackwell. Pp 1356.
13. Couetil, L. 2009. Critical Evaluation of Treatment Efficacy for RAO and IAD. *Abstractbook - Proceedings of the WEVA: 4th World Equine Airways Symposium*. Berne, Suiza. pp. 180-182.
14. Couetil, L.; Hinchcliff, W. 2004. Non-infectious Disease of the Lower Respiratory Tract. En: *Equine Sports Medicine and*

- Surgery*. First Edition. Saunders Elsevier. Philadelphia. USA. pp. 613-656.
15. Davis, L.E. 1987. Adverse drug reactions in the horse. *Veterinary clinics of North America, Equine Practice* 3 (1): 153-179.
 16. Deeg, C.; Kaspers, B.; Gerhards, H.; Thurau, S.; Wollanke, B.; Wildner, G. 2001. Immune responses to retinal autoantigens and peptides in equine recurrent uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42 (2): 393-398.
 17. Deeg, C. 2008. Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Veterinary Ophthalmology* 11 (1): 61-65.
 18. Derksen, F. 1998. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En: *Medicina y Cirugía Equina: Vol. I*. Cuarta edición. Buenos Aires. Argentina. Editorial Intermédica. pp. 404-409.
 19. Dörner, C.; Godoy, A.; Reinares, S. 2011. Obstrucción recurrente de las vías aéreas en el equino, ORVA. *Tecnovet* 17 (ed. especial): 32-41.
 20. Faber, N.; Crawford, M.; LeFebvre, R.; Buyukmihci, N.; Madigan, J.; Willits, H. 2000. Detection of *Leptospira* spp. in the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis. *J Clin Microbiol* 38 (7): 2731-2733.
 21. Fadok, V.A. 1990. Of Horses and Men: Urticaria. *Vet Dermatol* 1 (3): 103-112.
 22. Fadok, V.; Greiner, E.C. 1990. Equine insect hypersensitivity: skin test and biopsy results correlated with clinical data. *EVJ* 22 (4): 236 - 240.
 23. Gerber, V.; Ramseyer, A.; Laumen, E.; Nussbaumer, P.; Klukowska-Rötzler, J.; Swinburne, J.; Marti, E.; Leeb, T.; Dolf, G. 2009. Genetics of Equine RAO. *Abstractbook - Proceedings of the WEVA: 4th World Equine Airways Symposium*. Berne, Suiza. pp. 34-36.
 24. Gilger, B.; Malok, E.; Cutter, K.; Stewart, T.; Horohov, D.; Allen, J. 1999. Characterization of T-lymphocytes in the anterior uvea of eyes with chronic equine recurrent uveitis. *Vet Immunol Immunop* 71 (1): 17-28.
 25. Gunson, D.; Rooney, J. 1977. Anaphylactoid purpura in a horse. *Vet Pathol* 14 (4): 325-331.
 26. Heath, S.; Geor, R.; Tabel, H.; McIntosh, K. 1991. Unusual patterns of serum antibodies to *Streptococcus equi* in two horses with purpura hemorrhagica. *J Vet Intern Med* 5 (5): 263-267.
 27. Hellberg, W.; Wilson, A.D.; Mellor, P.; Doherr, M.G.; Torsteinsdottir, S.; Zurbriggen, A.; Jungi, T.; Marti, E. 2006. Equine insect bite hypersensitivity: Immunoblot analysis of IgE and IgG subclass responses to *Culicoides nubeculosus* salivary gland extract. *Vet Immunol Immunop* 113 (1-2): 99-112.
 28. Hinden, S.; Klukowska-Rötzler, J.; Janda, J.; Marti, E.; Gerber, V.; Roosje, P. 2012. Characterization of the inflammatory infiltrate and cytokine expression in the skin of horses with recurrent urticaria. *Vet Dermatol* 23 (6): 503-599.
 29. Kowalski, M.L.; Makowska, J.S.; Blanca, M.; Bavbek, S.; Bochenek, G.; Bousquet, J.; Bousquet, P.; Celik, G.; Demoly, P.; Gomes, E.R.; Ni_Zankowska-Mogilnicka, E.; Romano, A.; Sanchez-Borges, M.; Sanz, M.; Torres, M.J.; De Weck, A.; Szczeklik, A.; Brockow, K. 2011. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 66: 818-829.
 30. Kutasi, O.; Pataki, Z.; Balogh, N.; Nagy, K.; Szenci, O. 2007. Il Ruolo del Proprietario Nella Diagnosi e Prognosi della Bolsaggine. *Proceedings of the Annual Meeting of the Italian Association of Equine Veterinarians*, Bologna, Italia. pp. 166.
 31. Lorch, G.; Hillier, A.; Kwochka, K.; Saville, W.; LeRoy, B. 2001a. Results of intradermal tests in horses without atopy and horses with atopic dermatitis or recurrent urticaria. *Am J Vet Res* 62 (7): 1051-1059.
 32. Lorch, G.; Hillier, A.; Kwochka, K.; Saville, W.; Kohn, C.; LeRoy, B. 2001b. Comparison of immediate intradermal test reactivity with serum IgE quantitation by use of a radioallergosorbent test and two ELISA in horses with and without atopy. *J Am Vet Med Assoc* 218 (8): 1314-1322.
 33. Lunn, D.P.; Horohov, D. 2004. Hypersensitivity and Autoimmunity. En: *Equine Internal Medicine*. 2^{da} ed. Saunders. Philadelphia, USA. pp 29-36.
 34. Marti, E.; Gerber, H.; Essich, G.; Oulehla, J.; Lazary, S. 1991. The genetic basis of equine allergic diseases 1. Chronic hypersensitivity bronchitis. *EVJ* 23 (6): 457-460.
 35. Marti, E.; Gerber, J.; Lazary, S. 1992. On the genetic basis of equine allergic diseases: II. Insect bite dermal hypersensitivity. *EVJ* 24 (2): 113-117.

36. Morán, G.; Araya, O.; Folch, H., 2006. Obstrucción Recurrente de las Vías Aéreas en el Caballo. *Arch. Med. Vet.* 38 (3) : 207-216.
37. Newton, J.R.; Wood, J.; Hinchcliff, K. 2004. Bacterial infections of the respiratory tract of athletic horses. En: *Equine Sports Medicine and Surgery*. 1^{ra} Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia, USA. pp 674-696.
38. Olsen, L.; Ingvast-Larsson, C.; Broström, H.; Larsson, P.; Tjälve, H. 2007 Clinical signs and etiology of adverse reactions to procaine benzylpenicillin and sodium/potassium benzylpenicillin in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 30 (3): 201-207.
39. Pirie, R.; Cert, E.P.; Cert, E.M. 2008. Allergic Respiratory Disease: Where are we now?. *European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*, Amsterdam, Holanda. pp. 278-279.
40. Pusterla, N.; Watson, J.; Affolter, V.; Magdesian K.; Wilson, W.; Carlson, G. 2003. Purpura haemorrhagica in 53 horses. *Vet Rec* 153 (4): 118-21-
41. Quezada, A.; Norambuena, X. 2002. Hipersensibilidad. En: *Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica*. 1^o Ed. Editorial Universidad de Talca. Pp 377-387.
42. Rees, C. 2004. Disorders of the skin. En: *Equine Internal Medicine*. 2^{da} ed. Editorial Saunders. Philadelphia, USA. pp 667-720.
43. Ríos, A. 1987. Isoeritrolisis neonatal en equinos. *Monografías Med Vet* 9 (1): 40-44.
44. Robinson, E. 2006. COPD, RAO, Heaves, IAD: Sorting out the Phenotypes of Chronic Airway Disease in the Horse. *Proceedings of the Annual Meeting of the ACVP and ASVCP*. Tucson, Arizona.
45. Robinson, E. 2008. Equine COPD, RAO, Heaves, IAD: Understanding the Phenotypes of Equine Airway Disease. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA*. Barcelona, Spain.
46. Romeike, A.; Brüggmann, M.; Drommer, W. 1998. Immunohistochemical studies in equine recurrent uveitis (ERU). *Vet Pathol* 35: 515-526.
47. Rose, R.; Hodgson, D. 1995. *Manual Clínico de Equinos*. Primera edición. Editorial Mcgraw Hill Interamericana. México. 632 p.
48. Rufenacht, S.; Marti, E.; Von Tschärner, C.; Doherr, M.G.; Forster, U.; Welle, M., Roosje, P. 2005. Immunoglobulin E-bearing cells and mast cells in skin biopsies of horses with urticaria. *Vet Dermatol* 16 (2): 94-101.
49. Rush, B.; Mair, T. 2004. *Equine Respiratory Diseases*. First Edition. Blackwell Science. pp. 189-194.
50. Sellon, D.; Wilkins, P. 2010. Neonatal isoerythrolysis. En: *Equine Internal Medicine*. 3rd ed. Editorial Saunders. Philadelphia, USA. pp 3001-3006.
51. Stepnik, C.; Outerbridge, C.; White, S.; Kass, P. 2012. Equine atopic skin disease and response to allergen-specific immunotherapy: a retrospective study at the University of California-Davis (1991-2008). *Vet Dermatol* 23 (1): 29-35.
52. Swiderski, C.E. 2000. Hypersensitivity disorders in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 16 (1): 131-151.
53. Thepen, T.; Langeveld-Wildschut, E.; Bihari, I.; Van Wichen, D.; Van Reijssen, F.; Mudde, G.; Bruijnzeel-Koomen, C. 1996. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 97 (3): 828-837.
54. Tscopoulos, A.; Hamid, Q.; Varney, V.; Ying, S.; Moqbel, R.; Durham, S.R.; Kay, A.B. 1992. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, LI-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 148 (7): 2058-2061.
55. Torres, M.J.; Blanca, M.; Fernández, J.; Romano, A.; De Weck, A.; Aberer, W.; Brockow, K.; Pichler, W.J.; Demoly, P. 2003. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 58: 961-972.
56. Valberg, S. 2006. Immune-mediated myopathies. *AAEP PROCEEDINGS* 52: 354-358.
57. Van Der Haegen, A.; Griot-Wenk, M.; Welle, M.; Busato, A.; Von Tschärner, C.; Zurbriggen, A.; Marti, E. 2001. Immunoglobulin-E-bearing cells in skin biopsies of horses with insect bite hypersensitivity. *EVJ* 33 (7): 699 – 706.
58. Voss, E.; Seahorn, T. 2004. Tracheobronchoscopy. En: *Atlas of Equine Endoscopy*. First Edition. Mosby. St. Louis, USA. pp. 97-118.
59. Warrington, R.; Silviu-Dan, F. 2011. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 7 (1): S10 [en línea]
<http://www.aacijournal.com/content/7/S1/S10>
[consulta: 07-07-2013].

