



Universidad Cooperativa
de Colombia

**Rhodococcus equi ¿Un enemigo conocido o desconocido? Aspectos Claves de la
Enfermedad Aplicados a la Medicina Interna de Equinos**

**Rhodococcus equi A known or unknown enemy? Key aspects of the disease applied to
equine internal medicine**

Daniel Esteban Diaz Monsalve

ID 505266

Modalidad de Grado Revisión Sistemática de Literatura

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia

Ibagué, Tolima

2022



Resumen

Rhodococcus equi es una bacteria intracelular facultativa Gram-positiva que es comúnmente encontrada en los alojamientos equinos, esta tiene la capacidad de replicarse en los macrófagos infectados del animal. Es un cocobacilo aerobio estricto, inmóvil, catalasa positivo, oxidasa negativo, no esporulado, con capsula polisacárida delgada y débilmente ácido alcohol resistente. En la medicina interna de equinos, uno de los principales agentes causales de bronconeumonías en potros es esta bacteria, la cual tiene altas tasas de morbilidad y mortalidad en zonas endémicas lo que conlleva a un gran impacto en la producción y en la economía de la actividad equina. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad se encuentran variedad de signos respiratorios, fiebre, polisinovitis, entre otros. Su diagnóstico se basa en el conjunto de examen clínico, analítica sanguínea, cultivos, citologías e imágenes diagnósticas. El tratamiento se ha basado tradicionalmente en el uso combinado de macrólidos junto a Rifampicina, aunque en los últimos años se ha evidenciado cepas resistentes a esta combinación, es por ellos que se buscan nuevos y mejores tratamientos. Este estudio buscó determinar los aspectos más relevantes de la enfermedad que todo clínico dedicado a medicina equina debe conocer, por ello se realizó una búsqueda en la base de datos de la universidad cooperativa de Colombia, Google académico, Pubmed entre otros; en los cuales se escogieron 51 publicaciones entre los años 1986 y 2021 para recopilar la información necesaria con el fin de esclarecer los puntos más importantes de esta enfermedad y generar un documento guía para el clínico dedicado a la medicina de equinos.



Palabras claves: Bronconeumonía, antimicrobianos, tratamiento, potros, citología, ecografía.

Abstract

Rhodococcus equi is a Gram-positive facultative intracellular bacterium that is frequently found in equine housing, it has the ability to replicate in the animal's elaborated macrophages. It is a strict aerobic coccobacillus, nonmotile, catalase positive, oxidase negative, non-sporulating, with a thin polysaccharide capsule and weakly acid-alcohol resistant. In equine internal medicine, one of the main causal agents of bronchopneumonia in foals is this bacterium, which has high rates of morbidity and mortality in endemic areas, which has a great impact on the production and economy of the equine activity. Among the most common clinical manifestations of the disease are a variety of respiratory signs, fever, polysynovitis, among others. Its diagnosis is based on the set of clinical examination, blood tests, bacterial cultures, cytology and diagnostic images. Treatment has traditionally been based on the combined use of macrolides with Rifampicin, although in recent years strains resistant to this combination have been found, and it is for them that new and better treatments are sought. This study sought to determine the most relevant aspects of the disease that every clinician dedicated to equine medicine should know, for this reason a search was made in the database of the cooperative university of Colombia, academic Google, Pubmed, among others; in which 51 publications were chosen between the years 1986 and 2021 to collect the necessary information in order to clarify the most important points of this disease and generate a guide document for the clinician dedicated to equine medicine.

Key words: Bronchopneumonia, antimicrobials, treatment, foals, cytology, ultrasound.



Introducción

El género de bacterias *Rhodococcus* tiene las características de ser aeróbicas estrictas, gram-positivas, parcialmente ácido-resistentes, catalasa-positivas, inmóviles y que carecen de endosporas. (1). Puede crecer fácilmente en medios ordinarios como agar sangre a 30-37°C a un rango de pH de 7.0–8.5 (óptimo 7.5)(2). *Rhodococcus equi* es un patógeno intracelular que causa infecciones granulomatosas en una amplia gama de especies animales, incluidos potros, perros, cerdos, ganado vacuno, ovino y caprino. Además, *R. equi* puede infectar a humanos inmunodeprimidos causando una bronconeumonía piogranulomatosa fatal (3).

En los equinos jóvenes una de las principales causas de morbilidad y mortalidad son las enfermedades respiratorias, dentro de estas se encuentran las neumonías bacterianas que son una de las principales causas de muerte de potros en USA (4–6). La neumonía por *Rhodococcus equi* es una enfermedad infecciosa de gran preocupación para la industria de la cría de equinos (7). La infección por *Rhodococcus equi* fue descrita por primera vez en caballos en 1923, Este organismo se conocía anteriormente como *Corynebacterium equi* y solo se incluyó definitivamente en el género *Rhodococcus* en 1987 basado en análisis de genes (8), hoy en día es reconocida mundialmente como una de las principales causas de enfermedad en potros de tres semanas a seis meses de edad (9).

Las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad son caracterizadas por una inflamación piogranulomatosa crónica en forma de bronconeumonía, otras manifestaciones



clínicas son enteritis, bacteriemia y artritis. Aún son muchos los agentes patógenos que pueden causar neumonías en potros, el *Rhodococcus equi* virulento se considera la causa más común de neumonía grave (10). Estudios epidemiológicos han demostrado que *R. equi* avirulento está ampliamente extendida en los equinos y su entorno. En las granjas con infección endémica por *R. equi*, se ha demostrado una fuerte contaminación en las heces de potros y su entorno con *R. equi* virulento, convirtiéndose en una de las principales fuentes de contaminación por *R. equi* virulento. Lo que sugiere que los potros criados en granjas con enfermedad endémica están expuestos con mayor frecuencia a *R. equi* virulento en su entorno que los potros de una granja sin infección endémica (11). En un estudio hecho por Huber et al. (12) buscaron cuantificar las excreciones de *R. equi* en yeguas y potros después de inocularlos experimentalmente con este patógeno. Allí se determinó que las concentraciones de *R. equi* total y virulenta en las heces del potro fueron significativamente más altas el día 14 después de la infección en comparación con el día 0, independientemente del tamaño del inóculo. La concentración de *R. equi* total en las heces de la yegua fue significativamente mayor en los días 3, 7 y 14 en comparación con el día 0, independientemente del tamaño del inóculo, mientras que la eliminación de *R. equi* virulenta solo aumentó el día 14 después de la infección.

Agente etiológico

Rhodococcus equi es una bacteria intracelular facultativa Gram-positiva que es saprofita en el suelo (6,13) y tiene la capacidad de replicarse en los macrófagos infectados (8,9). Es un cocobacilo aerobio estricto, inmóvil, catalasa positivo, oxidasa negativo, no esporulado, con capsula polisacárida delgada y débilmente ácido alcohol resistente (algunas



cepas) (14). Puede crecer fácilmente en medios ordinarios (figura 1) como agar sangre a 30-37°C a un rango de pH de 7.0–8.5 (óptimo 7.5)(2).



Figura 1

Aspecto mucoso típico de las colonias de *R. equi* (agar LB incubado a 30 ° C durante 48 h). Tomado de Vázquez y Meijer en el 2019 (15).

Una de las características más importantes de *R. equi* es su envoltura celular distinta, la cual es rica en lípidos que contienen ácidos micólicos, esta envoltura celular única de *R. equi* es clínicamente significativa porque se cree que juega un papel en la supervivencia de la bacteria bajo condiciones duras, como dentro de los macrófagos (figura 2) y puede también influir en los patrones de susceptibilidad a los antibióticos (9).

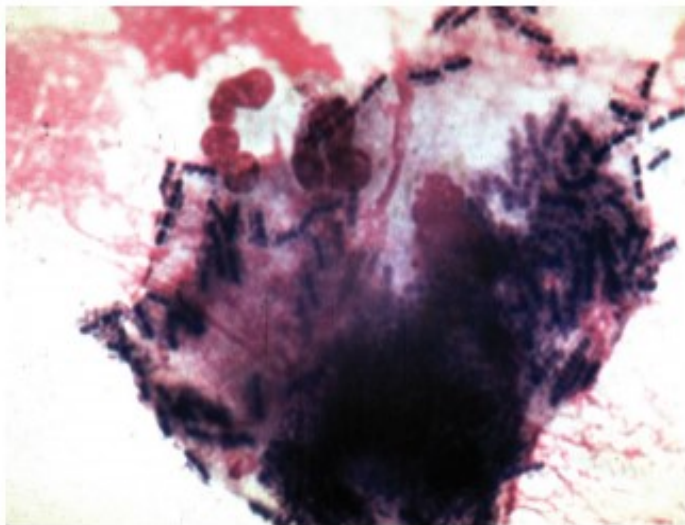


Figura 2

Se observa una microfotografía donde se ilustra como *Rhodococcus equi* es capaz de replicarse y sobrevivir dentro de los macrófagos equinos, debido este factor de virulencia que le permite alojarse allí. Tomado de Hines en el 2013 (9).

la Rodococosis es causada por un patógeno intracelular facultativo que infecta principalmente a macrófagos y monocitos. *R. equi* avirulento se replica pobremente en el interior de los macrófagos, mientras que *R. equi* virulento es capaz de persistir, replicarse dentro de aquellos macrófagos y en algunos casos destruirlos. Todas las cepas de este patógeno, tanto las virulentas y avirulentas, son capaces de inhibir la fusión del fagosoma al lisosoma, esto por medio de un mecanismo aún desconocido (16).

Esta bacteria se considera ubicua en entornos de alojamiento equino, donde comúnmente pueden aislarse de las heces, suelo o superficies. La exposición de potros se cree que ocurre durante el período posparto temprano, en granjas donde esta bacteria es



endémica. Las cepas aisladas de caballos afectados por Rodococosis típicamente contienen un plásmido que codifica una proteína asociada con la virulencia (VapA), que se cree que permite que las bacterias se multipliquen dentro de los macrófagos (10)

Patogenia

Según Cabrera en el 2016 (17) los caballos adultos inmunocompetentes desafiados con *R. equi* virulento, desarrollan un incremento de linfocitos CD4+ y CD8+ y un aumento en la producción de interferón gamma (IFN- γ); los mismos no presentan un aumento de interleuquina-4 (IL-4), típicamente asociada a una respuesta Th-2 o humoral que implica una respuesta inmune menos efectiva contra infecciones bacterianas intracelulares. La eliminación del microorganismo de los pulmones o “clearance” pulmonar, está asociada a un incremento de linfocitos T-CD4+ productores de IFN- γ , característicos de una apropiada respuesta celular o Th-1. La producción de IFN- γ estimula la fusión de fagolisosomas y aumenta la producción de especies reactivas al oxígeno. El balance de respuesta Th-1/Th-2 sería crítico para el desarrollo de la enfermedad en potros, en los cuales un aumento de la respuesta Th-2 predispone a la infección clínica. En ratones esto mismo se ha demostrado, los ratones desnudos que reciben una línea celular CD4 + Th1 transferida de ratones inmunes pueden expresar IFN- γ y eliminar *R. equi* de sus pulmones. Por otro lado, los ratones que reciben células Th2 CD4 + pero no reciben células Th1 expresan IL-4 pero no IFN- γ , no logran eliminar la infección y desarrollan granulomas grandes con eosinófilos en el pulmón. Por tanto, la respuesta Th1 que actúa a través de IFN- γ parece suficiente para efectuar el aclaramiento pulmonar de *R. equi* mientras que la respuesta Th2 no es protectora (18).



Las condiciones secundarias e inmunosupresoras pueden interactuar en la patogenia de la enfermedad en los potros. En ocasiones, la infección pulmonar por el hongo *Pneumocystis* se asocia con la infección por *R. equi* en potros (19).

La bacteria no puede multiplicarse en el ambiente anaerobio de intestino grueso del caballo adulto, pero sí lo hace en el intestino del potro hasta los tres meses de edad. Cuando el potro neumónico deglute esputo contaminado con *R. equi*, este se multiplica en su intestino, alcanzando altas concentraciones, razón por la cual los excrementos de potros infectados son fuente importante de contaminación ambiental con cepas virulentas (20).

***Rhodococcus equi* en otras especies**

Perros, gatos, otros animales domésticos y salvajes, también son susceptibles a esta bacteria. La rodococosis en gatos es una condición extremadamente rara pero parece ser una enfermedad emergente en Malasia (2).

La infección por *R. equi* en perros y gatos, contrariamente a la presentación clínica en caballos, tiene una presentación clínica extrapulmonar. En perros, *R. equi* rara vez se ha cultivado a partir de heces, piel, mucosa nasal y conjuntiva de perros sanos; en ellos, la presentación de signos clínicos varía ampliamente, están incluidos distress cardiopulmonar, ulceración corneal, endoftalmitis, gingivitis y ulceración de la piel (21).



Manifestaciones Clínicas

La manifestación más común de la infección por *R. equi* en potros es bronconeumonía piogranulomatosa crónica con abscesos y linfadenitis supurativa asociada. Los signos clínicos más frecuentes son tos, letargo, fiebre, aumento del esfuerzo respiratorio, taquipnea, taquicardia, membranas mucosas cianóticas y las descargas nasales son un hallazgo inconsistente. En la enfermedad crónica se puede encontrar pérdidas de peso y retraso en el crecimiento (9,22).

Algunas alteraciones extrapulmonares son difíciles de detectar antemortem, estas alteraciones pueden afectar negativamente el pronóstico del potro, aunque este respondiendo positivamente al tratamiento de la neumonía. La polisinovitis puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad, detectada incluso antes de que los signos respiratorios aparezcan. (22). Las lesiones abdominales se identifican en aproximadamente 50% de los potros con neumonía por *R. equi* que se presentan para necropsia e incluyen cualquiera de los siguientes hallazgos: enterotifilocolitis piogranulomatosa; linfadenitis piogranulomatosa de los ganglios linfáticos mesentéricos o colónicos; grandes abscesos intraabdominales y peritonitis (23). En las imágenes 3 y 4 se observan algunos de los hallazgos comúnmente encontrados en las necropsias de animales que padecían la enfermedad.





Figura 3

Imagen de una necropsia realizada a un potro el cual presentaba abscesos multifocales producidos por la bronconeumonía purulenta de *Rhodococcus equi*. Tomado de Vázquez y Meijer en el 2019 (15)

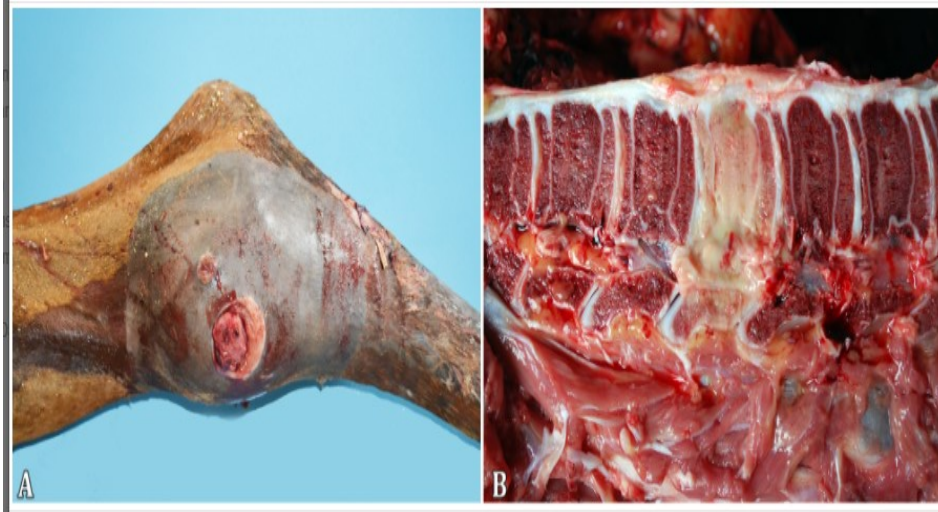


Figura 4

Imágenes de necropsia de un potro infectado por *Rhodococcus equi* en la cual se encontró: A) Inflamación de la articulación tibio-tarsiana con un exudado espeso que drena a través de una fistula. (B) Destrucción del cuerpo de la segunda vértebra lumbar.

Tomado de Oliveira et al en el 2019 (19)

Los abscesos hepáticos y renales asociados con *R. equi* se han observado en potros con y sin concurrencia respiratoria o enfermedad entérica. En el caballo adulto la neumonía o enteritis se ha documentado en individuos inmunodeprimidos, en estos, *R. equi* ha estado ocasionalmente implicado en abortos equinos y placentitis (24).

Diagnóstico

En la anamnesis el clínico debe de realizar preguntas claras y objetivas al propietario del animal o cuidador a cargo del mismo, esto con el fin de recolectar información de gran relevancia clínica. Datos como la edad del animal, cantidad de animales afectados, inicio de signos clínicos, velocidad de la enfermedad, factores que



puedan incrementar la presentación de signos clínicos, raza, antecedentes clínicos, ambiente en que convive, llegada de animales nuevos al criadero, entre otros; jugarán un papel fundamental para afianzar un posible diagnóstico de rodococosis, cabe recordar que datos como la edad, son de vital importancia, debido a que la edad de presentación de la enfermedad en su mayoría es en animales jóvenes.

La forma clásica de la neumonía por *R. equi* viene acompañado de fiebre alta, neutrofilia y descargas respiratorias mucopurulentas que durante la inhalación y la espiración, dan origen al término coloquial 'Estertores o sonajeros'(24).

Actualmente, no existe una única herramienta de diagnóstico que esté fácilmente disponible y que sea de alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de la neumonía por *R. equi* . El diagnóstico se basa en la presentación clínica, anomalías hematológicas y proteicas, como leucocitosis neutrofílica e hiperfibrinogenemia, evidencia radiográfica y / o ecográfica de lesiones pulmonares, evidencia citológica de cocobacilos Gram positivos o acidorresistentes intracelulares y recuperación o detección de *R. equi* virulento de aspirados traqueales (25).

Para el diagnóstico de bronconeumonía causada por *R. equi* debe basarse en el cultivo bacteriológico o la amplificación del gen vapA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de un aspirado traqueobronquial obtenido de un potro con signos clínicos de enfermedad del tracto respiratorio inferior, evidencia citológica de inflamación de las vías respiratorias o evidencia radiográfica o ecográfica de bronconeumonía (26).





En un estudio realizado por Madrigal et al en el 2016 (27) se tuvo como objetivo evaluar la precisión de la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) para vapA en muestras fecales recolectadas en serie como prueba de detección de la neumonía por *R. equi* en potros. Allí se determinó que, en la población estudiada, la qPCR en serie en las heces carecía de la precisión adecuada como prueba de detección de la neumonía clínica por *R. equi* en potros.

La PCR del líquido de lavado traqueal es más sensible y específica para el diagnóstico de neumonía por *R. equi* que otras pruebas de diagnóstico disponibles (28). Sin embargo, no se recomienda la obtención de un aspirado traqueobronquial para potros que presentan dificultad respiratoria grave y la técnica no es práctica para el diagnóstico de rutina en granjas grandes donde la enfermedad es enzoótica y se deben tomar muestras de varios potros (29).

Según Giguère et al en el 2011 (26) encontraron que los leucocitos > 20.000 células / μl , la concentración de fibrinógeno > 700 mg / dl y la evidencia de absceso pulmonar fueron más probables en potros con neumonía causada por *R. equi* que en potros con neumonía causada por otras tipo bacterias.

El lavado broncoalveolar es un procedimiento bastante sencillo que se puede realizar en el campo con un equipo mínimo requerido. Se ha informado diferencias significativas en la composición celular del lavado broncoalveolar que se pueden utilizar para diferenciar los potros con bronconeumonía por *R. equi* de aquellos con otras





neumonías bacterianas, mientras se esperan los resultados del cultivo (30) según este mismo autor los, potros positivos a rodococosis presentaron un recuento total de células nucleadas y un porcentaje de neutrófilos estadísticamente más altos que los potros negativos a la enfermedad; los macrófagos estuvieron en menor número en los potros *R. equi* positivos que en los potros *R. equi* negativos.

En la inflamación las proteínas de la fase aguda son sintetizadas en el hígado tras un daño tisular, infecciones o procesos inflamatorios, estas tienen como función la mediación en el aumento del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular, la migración de leucocitos entre otras; dentro de estas proteínas se encuentra el amiloide sérico A (SAA) el cual se ha demostrado ser uno de los marcadores más sensibles y se considera como la proteína de la fase aguda más importante en equinos. Debido a la corta vida media de SAA, los cambios en su concentración en sangre reflejan de cerca el inicio de la inflamación y, por lo tanto, la medición de SAA es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y la respuesta al tratamiento(31).

Un estudio realizado por Passamonti et al en el 2015 (10) determinó que la medición semanal de la concentración de amiloide sérico no representa un marcador temprano confiable de rodococosis cuando las concentraciones plasmáticas se analizan semanalmente. Sin embargo, cuando hay signos clínicos de neumonía por *R. equi*, las concentraciones de SAA pueden permitir a los médicos obtener indicaciones oportunas sobre el progreso de la infección y la eficacia de la terapia, al indicar la evolución del proceso inflamatorio.



Se ha recomendado el cribado ecográfico para detectar la consolidación pulmonar o la formación de abscesos como método para reducir la mortalidad asociada con *R. equi* (32).

La época del año en que se da la mayor cantidad de casos es en primavera y continúa en verano con temperaturas superiores a 20° C, vientos moderados a fuertes donde el medio ambiente natural se torna polvoriento con abundancia de pólenes y semillas voladoras, que irritan las vías respiratorias y favorecen la entrada del patógeno (14).

Ecografía

Uno de los métodos de detección precoz para la visualización de abscesos pulmonares es la ecografía, esta técnica permite detectar anomalías en el parénquima pulmonar periférico y es el indicador más sensible de presentaciones subclínicas en potros de esta enfermedad(4).

Para los exámenes ecográficos se pueden realizar con un transductor lineal multifrecuencia de 5,0 o 7,5 MHz. El de 7,5 MHz podrá mostrar una profundidad de 4 a 12 cm, lo que es ideal para el examen torácico de un potro. Se aplica copiosamente alcohol isopropílico al pelaje para proporcionar un contacto superficial entre el transductor y el potro. El alcohol ayuda a reducir el aire atrapado que interviene. (33). El examen debe comenzar aproximadamente a la tercera espacio intercostal y proceda caudalmente hasta el



17 espacio intercostal, examinando de dorsal a ventral del margen del campo pulmonar (34).

Cabe mencionar que otros organismos bacterianos como *Streptococcus sp.* y bacterias anaeróbicas también pueden producir abscesos; es por esto que la visualización de pulmones con abscesos no es patognomónico de *R. equi*. En potros 1-3 meses de edad los abscesos pulmonares pueden sugerir *R. equi*. sin embargo, en potros mayores de 3 meses, el *Streptococcus sp.* es también una posibilidad. Por lo tanto, para el diagnóstico definitivo, la aspiración transtraqueal y el aislamiento del agente causal están justificados en potros con lesiones sugestivas (34).

Citología y Cultivo

La tasa de cultivo de *R. equi* de las secreciones del tracto respiratorio de potros con absceso en subpleura con evidencia en la ecografía varía de 52% en una endémica granja y al 9% de potros en granjas donde la enfermedad era raro o esporádico según (24); la presencia intracelular de organismos bacterianos pleomórficos dentro de las secreciones del tracto respiratorio son muy sugestivas de infección por *R. equi*.

Tratamiento

La necesidad mundial de regímenes antimicrobianos efectivos ha alentado un esfuerzo de investigación cada vez mayor para un enfoque combinatorio para el tratamiento de condiciones específicas que afectan tanto a los animales como a los seres humanos. El enfoque se ha vuelto esencial para las terapias actuales para tratar el aumento de





infecciones resistentes a los medicamentos, como en el caso de enfermedades similares a las micobacterias en medicina humana y veterinaria (35).

El *R. equi* al ser un microorganismo intracelular facultativo que se replica y sobrevive en el interior de los macrófagos, provoca lesiones granulomatosas con contenido caseoso(17), en consecuencia a esto, la determinación del antibiótico a elegir se verá influenciado por su capacidad lipofílica que sea capaz de penetrar abscesos y membranas celulares; es por esto que aunque existe una amplia gama de antibióticos que tienen efecto sobre *R. equi* in vitro, la mayoría de ellos no tienen los efectos deseados en vivo, haciendo que el abanico de antibióticos a utilizar se vea limitado(25).

Los fármacos con la mayor actividad in vitro contra *R. equi* según las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) son claritromicina, rifampicina, imipenem, telitromicina, eritromicina, gentamicina, vancomicina, azitromicina, gamitromicina, doxiciclina, enrofloxacin y linezolid (36).

La familia de los macrólidos junto con la rifampicina es uno de los agentes antibióticos más eficaces para el tratamiento de las infecciones rodocócicas (1). Ambos fármacos son bacteriostáticos contra *R. equi*, pero el uso de ambos da como resultado un sinergismo tanto in vitro como in vivo; además, al usar estos dos antibióticos se previene el desarrollo de resistencia antimicrobiana. La eritromicina con rifampicina al ser usadas en conjunto, se convirtió en el tratamiento de preferencia desde 1980, esto produjo una importante disminución de las tasas de mortalidad; sin olvidar que esta combinación puede





traer efectos secundarios asociados a la administración de macrólidos incluyen hipertermia y diarrea (17,37).

Se ha demostrado que las combinaciones que incluyen un macrólido (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y rifampicina o doxiciclina; la combinación de la doxiciclina-rifampicina fueron sinérgicas. Combinaciones que contienen amikacina y eritromicina, claritromicina, azitromicina o rifampicina y la combinación gentamicina rifampicina fueron antagonistas. (36,38).

Se ha encontrado que la azitromicina inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, posee un efecto anti-apoptótico en el epitelio bronquial y tiene la capacidad de mejorar la reepitelización posterior a la lesión. Por lo tanto, se recomienda el uso de azitromicina para el tratamiento de enfermedades respiratorias (35).

El maltolato de galio (GaM) es un compuesto semimetálico que tiene actividad antimicrobiana. GaM tiene actividad contra *R. equi* in vitro, incluida la capacidad bactericida frente a *R. equi* dentro de los macrófagos. GaM puede administrarse de manera segura a potros en dosis de 25-30 mg / kg (39), estos mismos autores llegaron a la conclusión de que GaM no era inferior al tratamiento estándar. Potros con lesiones ecográficas relativamente pequeñas consistentes con neumonía pueden tratarse con éxito con maltolato de galio (40).





En el estudio realizado por Venner et al en el 2012 (41) demostraron que muchos potros con abscesos pulmonares se recuperan sin tratamiento antimicrobiano. Además el tratamiento de los potros subclínicamente afectados con agentes antimicrobianos no aceleraron significativamente la recuperación. Aunque diversos autores recomiendan no tratar con antimicrobianos a potros con lesiones pulmonares evidentes en ecografía, pero sin signos clínicos, estos animales aunque no se inicie el tratamiento pertinente, se deben de realizar un monitoreo con examen clínico y ecográfico regularmente para verificar el progreso de la enfermedad, para que si en algún punto la salud del paciente empeora, se pueda instaurar el tratamiento oportunamente. En un estudio realizado por Burton et al 2013 (42) documentaron que a potros con lesiones pulmonares subclínicas a los cuales se les había estipulado un tratamiento con macrólidos y rifampicina, se lograron aislar cepas resistentes de *R. equi* siete años después de iniciar el tratamiento.

Es motivo de gran preocupación el hecho de que algunas cepas de *R. equi* ya son resistentes a los antibióticos de uso común, algunos de estos se enlistan en la tabla 1 (43).

La resistencia a macrólidos en la Rodococosis es típicamente el resultado de la expresión del gen *erm*, que confiere resistencia a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B. La resistencia a la rifampicina en *R. equi* es el resultado de mutaciones en el gen *rpoB* y no se conocen mecanismos de resistencia cruzada entre macrólidos y rifampicina. La presión de selección causada por el uso combinado de rifampicina con macrólidos para la prevención y el tratamiento de la infección por *R. equi* en potros podría haber sido seleccionada para la adquisición de *erm* junto con mutaciones *rpoB* (44).



Un estudio realizado por Schlusshuber et al en el 2013 (45) evaluó, mediante experimentos *in vitro* y *ex vivo*, la capacidad del péptido antimicrobiano equino alfa helicoidal eCATH1 para matar células bacterianas intracelulares. Además, se evaluó el potencial terapéutico del péptido en rodococosis experimental inducida en ratones, mientras que la toxicidad *in vivo* se evaluó mediante análisis conductual e histopatológico; el estudio reveló que eCATH1 redujo significativamente la cantidad de bacterias dentro de los macrófagos. También, el potencial bactericida del péptido se mantuvo *in vivo* a dosis que parecían no tener efectos deletéreos visibles para los ratones incluso después de 7 días de tratamiento.

El uso de plasma enriquecido con anticuerpos específicos para la opsonización de *R equi* aumentó la activación de fagocitos y disminuyó viabilidad bacteriana en el espacio extracelular. Aunque *R equi* opsonizado aumentó TNF- α secreción y explosión oxidativa en los macrófagos, pueden ser necesarios factores adicionales para la destrucción bacteriana intracelular eficaz (46).

En la tabla 1 se muestra una lista de los antibióticos más usados para tratar esta enfermedad, allí se exponen sus posologías, las características y algunas recomendaciones para el uso adecuado de estos.

Tabla 1

Antimicrobianos usados con frecuencia en el tratamiento de R. equi, también se exponen algunas características de ellos. Tomado de Crespo en el 2019 (40).

Antimicrobiano	Dosis	Nota
Azitromicina	10mg/kg VO c24 – 48h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede causar enterocolitis
Ceftiofur	2mg/kg IV c12h	
Claritromicina	7.5mg/kg VO c12h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede causar enterocolitis
Cloranfenicol	50mg/kg VO c6 – 12h	
Doxiciclina	10mg/kg VO c12h	
Eritromicina	25mg/kg VO c6 – 8h	Puede causar hipertermia y taquipnea Puede causar colitis en la madre
Gamitromicina	6mg/kg IM c24h	Puede provocar signos leves de cólicos
Gentamicina	6.6mg/kg IV c24h	Nefrotóxico
Imipenem	10 – 15mg/kg IV O IM	Solo para uso con bacterias resistentes a todos los demás medicamentos
Oxiciclina	10mg/kg IV c12h	
Rifampicina	5 – 10mg/kg PO c12h	No usar solo
SulfaTrimetroprim	30mg/kg VO c12h	
Telitromicina	15mg/kg c12h	
Vancomicina	4.5 – 7.5mg/kg IV c8h	Diluir y dar más de 1h. Solo para uso con bacterias resistentes a todos los demás medicamentos

Prevención

El estudio realizado por Hooper-McGrevy en el 2001 (47) el cual tuvo como objetivo determinar si la inmunoglobulina equina purificada específica para las proteínas A y C asociadas a la virulencia de *Rhodococcus equi* (VapA y VapC) tienen la capacidad de conferir protección pasiva contra la neumonía inducida por *R. equi* en potros. Allí se concluyó que el grado de protección contra la neumonía inducida por *R. equi* proporcionado por inmunoglobulina purificada específica para VapA y VapC fue similar al proporcionado por el plasma hiperinmune equino (HIP) comercialmente disponible. Los resultados no solo sugieren que la inmunoglobulina es el componente principal de la HIP que confiere protección contra la neumonía inducida por *R. equi* en potros, sino que también indican que los anticuerpos contra *R. equi* VapA y VapC son protectores.

Las vacunas contra *R. equi* son muy esperadas y a menudo, se consideran una forma de profilaxis. Desafortunadamente, a pesar de muchos ensayos, ninguno de ellos concluyó ser lo suficientemente eficaz como para estar disponible comercialmente. Hasta ahora no hay vacunas disponibles ni para las yeguas ni para los potros; en algunos países se utilizan diferentes tipos de vacunas autógenas. Hasta ahora se han utilizado muchos métodos diferentes para la inmunización de yeguas y potros, algunos de ellos proporcionaron resultados incluso alentadores durante el estudio preliminar en un pequeño grupo de investigación (48).

El uso de la presentación disponible comercialmente de plasma hiperinmune, ha mostrado ser seguro y eficaz al contener altas concentraciones de anticuerpos anti-*R. equi*;



sin embargo en los caso en que su uso es para el control de *R. equi* en granjas con infecciones endémicas, la administración de este producto siempre debe de usarse en conjunto con otras estrategias de control, como intentos de reducir el tamaño del desafío infeccioso e identificación y tratamientos tempranos de potros infectados (49).

La transfusión de plasma hiperinmune ha demostrado que reduce la gravedad y la incidencia de neumonía por *R. equi*, pero este procedimiento aun no es completamente efectivo y tiene riesgos inherentes. Tampoco hay un agente quimioproláctico aceptable ni una vacuna eficaz disponible en la actualidad. (50).

El reconocimiento clínico temprano y el tratamiento de la neumonía por *R. equi* en potros de granjas afectadas endémicamente, pueden ser una forma eficaz de prevenir las muertes debidas a esta infección (51).

Discusión

La rodococosis es una enfermedad con una alta importancia en zonas endémicas donde su morbilidad y mortalidad hacen que sea una de las enfermedades de origen infeccioso de mayor relevancia para la producción equina como lo reportó Muscatello en el año 2012 (7), debido a que es una de las principales causas de neumonía grave en potros. La resistencia a diversos antibióticos ha sido uno de los principales problemas para tratar esta enfermedad, características propias de la bacteria como su envoltura celular rica en lípidos, le han permitido que esta sea capaz de sobrevivir en duras condiciones y tenga un papel importante en la resistencia a los antibióticos como lo reportó Hines en el año 2013





(9), es por esto que la elección de estos medicamentos deben de basarse en su capacidad lipofílica y de penetración de membranas celulares. Aunque la ecografía juega un papel fundamental en el diagnóstico precoz de la enfermedad, al encontrar en este examen resultados compatibles con abscesos pulmonares, esto no determinará el inicio de una terapia antimicrobiana como lo reportó Venner et al en el año 2012 (41) quienes demostraron que muchos potros con abscesos pulmonares pero sin signos clínicos, superaban la enfermedad sin necesidad del uso de antibióticos, lo cual previene el desarrollo de cepas multirresistentes. La prevención es la clave evitar el desarrollo de esta compleja enfermedad que en muchos casos es mortal, aunque ya existen diversos estudios de vacunas para este patógeno, desafortunadamente como lo menciona Rakowska en el año 2020(48), aun no hay una vacuna completamente efectiva y se espera que a futuro el desarrollo de esta lleve a reforzar la prevención de esta enfermedad y finalmente salvar la vida de muchos animales.

Conclusiones

Al reconocer los signos clínicos de la rodococosis y el desarrollo de esta patología, permitirá a los médicos veterinarios de equinos, emplear las herramientas diagnósticas de manera precoz para confirmar la presencia de la enfermedad en el paciente; conociendo las características de la bacteria poder instaurar un uso acertado y responsable de los antibióticos, teniendo en cuenta que la envoltura celular de *R. equi* la hará resistente a una amplia gama de estos; conociendo esto, se podrá emplear una terapia antibiótica adecuada que aportará a la prevención del desarrollo de cepas multirresistente y aumentará las probabilidades de éxito del tratamiento. Este trabajo determinó varios de los aspectos



claves de la enfermedad, con el fin de mejorar el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta, sirviendo como una guía para el correcto abordaje clínico del paciente.

Bibliografía

1. Majidzadeh M, Fatahi-Bafghi M. Current taxonomy of *Rhodococcus* species and their role in infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(11):2045–62.
2. Aslam MW, Lau SF, Chin CSL, Ahmad NI, Rahman NA, Kuppusamy K, et al. Clinicopathological and radiographic features in 40 cats diagnosed with pulmonary and cutaneous *Rhodococcus equi* infection (2012–2018). *J Feline Med Surg*. 2020;22(8):774–90.
3. Mourenza Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M. A novel screening strategy reveals ROS-Generating antimicrobials that act synergistically against the intracellular veterinary pathogen *Rhodococcus equi*. *Antioxidants*. 2020;9(2):1–10.
4. Viera S, Mendiburu L, Cantón J. Examen ecográfico para la detección precoz de abscesos pulmonares por *Rhodococcus equi* en protrillos SPC. 2016;
5. Cohen ND, Bourquin JR, Bordin AI, Kuskie KR, Brake CN, Weaver KB, et al. Intramuscular administration of a synthetic CpG-oligodeoxynucleotide modulates functional responses of neutrophils of neonatal foals. *PLoS One*. 2014;9(10).
6. Olimpo j O, Castañeda R. Literature Reviews Original articles *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2013;65–75.
7. Muscatello G. *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal - Part 1: Pathogenesis and epidemiology. *Vet J* [Internet]. 2012;192(1):20–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.08.014>

8. Heidmann P, Madigan JE, Watson JL. Rhodococcus equi Pneumonia: Clinical Findings, Diagnosis, Treatment and Prevention. Clin Tech Equine Pract. 2006;5(3):203–10.
9. Hines MT. Rhodococcus equi [Internet]. Second Edi. Equine Infectious Diseases: Second Edition. Elsevier Inc.; 2013. 287-302.e11 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-0891-8.00031-2>
10. Passamonti F, Vardi DM, Stefanetti V, Marenzoni ML, Prato S, Cévese P, et al. Rhodococcus equi pneumonia in foals: An assessment of the early diagnostic value of serum amyloid A and plasma fibrinogen concentrations in equine clinical practice. Vet J [Internet]. 2015;203(2):211–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.033>
11. Takai S. Epidemiology of Rhodococcus equi infections: A review. Vet Microbiol. 1997;56(3–4):167–76.
12. Huber L, Giguère S, Berghaus LJ, Hanafi A, Ryan C. Fecal shedding of Rhodococcus equi in mares and foals after experimental infection of foals and effect of composting on concentrations of R. equi in contaminated bedding. Vet Microbiol. 2018;223(July):42–6.
13. Tirosh-Levy S, Gürbilek SE, Tel OY, Keskin O, Steinman A. Seroprevalence of Rhodococcus equi in horses in Israel. J S Afr Vet Assoc. 2017;88(1):1–7.
14. Pérez M, Agustín A, Bruni S. Evaluación de tratamientos convencionales y no convencionales para Rhodococcus equi en potrillos. 2017;
15. Vázquez-Boland JA, Meijer WG. The pathogenic actinobacterium Rhodococcus equi: what's in a name? Mol Microbiol. 2019;112(1):1–15.

16. JACKS SS. Immunity to *Rhodococcus equi* in Susceptible Foals and Resistant Adult Horses and in Vivo Expression of the *R. equi* Vap Genes. 2007;
17. CABRERA CG. Neumonía Por *Rhodococcus Equi* Potrillos: Diagnóstico, Tratamiento Y Prevención. *Resma*. 2016;2015(June):50061.
18. Weinstock DM, Brown AE. *Rhodococcus equi*: An emerging pathogen. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1379–85.
19. Oliveira LGS, Watanabe TTN, Boabaid FM, Wouters F, Wouters ATB, Bandarra PM, et al. Clinical and pathological findings of *Rhodococcus equi* infection in foals. *Pesqui Vet Bras*. 2019;39(11):849–57.
20. Estrada R, Murillo C, Razquin P, Barquero-Calvo E, Chacón-Díaz C, Estrada M. Reporte de caso clínico Primer diagnóstico de *Rhodococcus equi* confirmado, laboratorialmente, en un potrillo de Costa Rica. *Ciencias Vet*. 2020;38(1):43–52.
21. Bryan LK, Clark SD, Díaz-Delgado J, Lawhon SD, Edwards JF. *Rhodococcus equi* Infections in Dogs. *Vet Pathol*. 2017;54(1):159–63.
22. Giguère S, Cohen ND, Keith Chaffin M, Hines SA, Hondalus MK, Prescott JF, et al. *Rhodococcus equi*: Clinical Manifestations, Virulence, and Immunity. *J Vet Intern Med*. 2011;25(6):1221–30.
23. Zink MC, Yager JA, Smart NL. *Corynebacterium equi* Infections in Horses, 1958-1984: A Review of 131 Cases. *Can Vet J*. 1986;27(5):213–7.
24. Muscatello G, Leadon DP, Klay M, Ocampo-Sosa A, Lewis DA, Fogarty U, et al. *Rhodococcus equi* infection in foals: The science of “rattles.” *Equine Vet J*. 2007;39(5):470–8.
25. Muscatello G. *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal - Part 2: Diagnostics,

- treatment and disease management. *Vet J* [Internet]. 2012;192(1):27–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.08.009>
26. S. Giguère ND, Cohen M, Keith Chaffin NM, Slovis MK, Hondalus SA, Hines and JFP. Diagnosis, Treatment, Control, and Prevention of Infections Caused by *Rhodococcus equi* in Foals. 2011;
 27. Madrigal RG, Shaw SD, Witkowski LA, Sisson BE, Blodgett GP, Chaffin MK, et al. Use of Serial Quantitative PCR of the *vapA* Gene of *Rhodococcus equi* in Feces for Early Detection of *R. equi* Pneumonia in Foals. *J Vet Intern Med*. 2016;30(2):664–70.
 28. Sellon DC, Besser TE, Vivrette SL, McConnico RS. Comparison of nucleic acid amplification, Serology, and microbiologic culture for diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *J Clin Microbiol*. 2001;39(4):1289–93.
 29. Giguère S, Hernandez J, Gaskin J, Prescott JF, Takai S, Miller C. Performance of five serological assays for diagnosis of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003;10(2):241–5.
 30. Vitale V, Sgorbini M, Cuteri V, Preziuso S, Attili AR, Bonelli F. Cytological Findings in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Foals With Pneumonia Caused by *Rhodococcus equi* and Other Bacteria. *J Equine Vet Sci* [Internet]. 2019;79:9–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.05.009>
 31. Witkowska-Piłaszewicz OD, Żmigrodzka M, Winnicka A, Miśkiewicz A, Strzelec K, Cywińska A. Serum amyloid A in equine health and disease. *Equine Vet J*. 2019;51(3):293–8.
 32. Cohen ND. *Rhodococcus equi* foal pneumonia. *Vet Clin North Am - Equine Pract*

[Internet]. 2014;30(3):609–22. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2014.08.010>

33. Mccracken JL, Slovis NM. Use of Thoracic Ultrasound for the Prevention of Rhodococcus equi Pneumonia on Endemic Farms. Proc 55th Annu Conv Am Assoc Equine Pract Las Vegas, Nevada, USA, 5-9 December 2009 [Internet]. 2009;55:38–44. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/prolas.2017.71.issue-1-2/prolas-2017-0002/prolas-2017-0002.xml%0Ahttp://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0224-7>
34. Ramirez S, Lester GD, Roberts GR. Diagnostic contribution of thoracic ultrasonography in 17 foals with Rhodococcus equi pneumonia. Vet Radiol Ultrasound. 2004;45(2):172–6.
35. Rampacci E, Marenzoni ML, Chiaradia E, Passamonti F, Ricci M, Pepe M, et al. In vitro performances of novel co-spray-dried azithromycin/rifampicin microparticles for Rhodococcus equi disease treatment. Sci Rep. 2018;8(1):1–12.
36. Giguère S. Treatment of Infections Caused by Rhodococcus equi. Vet Clin North Am - Equine Pract [Internet]. 2017;33(1):67–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.002>
37. Johns I. Management of Rhodococcus equi pneumonia in foals. Vet Med Res Reports. 2013;49.
38. Giguère S, Lee EA, Guldbach KM, Berghaus LJ. In vitro synergy, pharmacodynamics, and postantibiotic effect of 11 antimicrobial agents against Rhodococcus equi. Vet Microbiol. 2012;160(1–2):207–13.

39. Cohen ND, Slovis NM, Giguère S, Baker S, Chaffin MK, Bernstein LR. Gallium Maltolate as an Alternative to Macrolides for Treatment of Presumed *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals. *J Vet Intern Med.* 2015;29(3):932–9.
40. Crespo E. Efectividad de tratamientos para las distintas condiciones clínicas de *Rhodococosis* en potros. 2019;46. Available from:
<http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/8382/1/143110.pdf>
41. Venner M, Rödiger A, Laemmer M, Giguère S. Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*. *Vet J [Internet].* 2012;192(3):293–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.07.004>
42. Burton AJ, Giguère S, Sturgill TL, Berghaus LJ, Slovis NM, Whitman JL, et al. Macrolide- and rifampin-resistant *rhodococcus equi* on a horse breeding farm, Kentucky, USA. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(2):282–5.
43. Schlüsselhuber M, Jung S, Bruhn O, Goux D, Leippe M, Leclercq R, et al. In vitro potential of equine DEFA1 and eCATH1 as alternative antimicrobial drugs in *rhodococcosis* Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):1749–55.
44. Huber L, Giguère S, Slovis NM, Carter CN, Barr BS, Cohen ND, et al. Emergence of Resistance to Macrolides and Rifampin in Clinical Isolates of *Rhodococcus equi* from Foals in Central Kentucky, 1995 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(1).
45. Schlüsselhuber M, Torelli R, Martini C, Leippe M, Cattoir V, Leclercq R, et al. The equine antimicrobial peptide eCATH1 is effective against the facultative intracellular pathogen *rhodococcus equi* in mice. *Antimicrob Agents Chemother.*

2013;57(10):4615–21.

46. Dawson DR, Daryl V, Price CT, Graham JE, Cynamon MH, Divers TJ, et al. Effects of opsonization of *Rhodococcus equi* on bacterial viability and phagocyte activation. *Am J Vet Res.* 2011;72(11).
47. Hooper-McGrevy KE, Giguere S, Wilkie BN, Prescott JF. Evaluation of equine immunoglobulin specific for *Rhodococcus equi* virulence-associated proteins A and C for use in protecting foals against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia. *Am J Vet Res.* 2001;62(8):1307–13.
48. Rakowska A, Cywinska A, Witkowski L. Current trends in understanding and managing equine rhodococcosis. *Animals.* 2020;10(10):1–12.
49. Giguère S, Gaskin JM, Miller C, Bowman JL. Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;220(1):59–63.
50. Cohen ND, Chaffin MK, Martens RJ. Control and Prevention of *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2000;22(11):1062–9.
51. Prescott JF, Machang'u R, Kwiecien J, Delaney K. Prevention of foal mortality due to *Rhodococcus equi* pneumonia on an endemically affected farm. *Can Vet J.* 1989;30(11):871–5.