



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

La encefalopatía hipóxico-isquémica en potros neonatos

Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal foals

Autor/es

Uzuri Díaz de Alda Balza

Director/es

Antonio Romero Lasheras
Arantzazu Vitoria Moraiz

Facultad de Veterinaria

2018/2019



ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT	4
2.	INTRODUCCIÓN.....	5
3.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	6
4.	METODOLOGÍA. MÉTODOS Y MATERIAL ANIMAL	7
4.1.	Caso 1 (35053).....	8
4.2.	Caso 2 (23438)	9
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1.	Terminología	11
5.2.	Etiología	12
5.2.1.	Causas en el periparto.....	12
5.2.2.	Causas maternales y placentarias	12
5.2.3.	Causas durante el periodo neonatal	13
5.3.	Fisiopatología.....	14
5.3.1.	Fases de la lesión cerebral después de la hipoxia-isquemia.....	14
5.3.2.	Inflamación.....	16
5.3.3.	Lesiones por reperfusión.....	16
5.3.4.	Citotoxicidad	16
5.3.5.	Excitotoxicidad	17
5.3.6.	Astrocitos	18
5.3.7.	Progestágenos, esteroides neuroactivos y alteraciones cerebrales.....	18
5.4.	Signos clínicos	20
5.5.	Diagnóstico	22
5.6.	Tratamiento	24
5.6.1.	Tratamiento de soporte	24
5.6.2.	Anti-convulsionantes.....	26
5.6.3.	Control del edema cerebral y daño neuronal	26
5.6.4.	Hipotermia	27
5.6.5.	Compresión torácica (<i>Squeezing</i>).....	27
5.6.6.	Tratamiento coadyuvante	28
5.6.6.1.	Bloqueadores de los receptores NMDA	28
5.6.6.2.	Antioxidantes y eliminadores de radicales libres	29
5.6.6.3.	Otros tratamientos.....	29
5.7.	Pronóstico.....	29
6.	COCLUSIONES/ CONCLUSIONES.....	30
7.	VALORACIÓN PERSONAL.....	31
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico	Mg	Magnesio
AMPA	α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato	mGluRs	Receptores metabotrópicos
ATP	Adenosín trifosfato	MgSO₄	Sulfato de magnesio
C	Celsius	ml	Mililitro
Ca	Calcio	mmol	Milimol
Cl	Cloro	Na	Sodio
CRI	Continuous rate infusion	NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
CO₂	Dióxido de carbono	ng	Nanogramo
Cu	Cobre	NMDA	N-metil-D-aspartato
dl	Decilitro	NMS	<i>Neonatal maladjustment syndrome</i>
DMSO	Dimetil sulfoxido	NO	Óxido nítrico
EHI	Encefalopatía hipóxica isquémica	Pb	Plomo
EHV-1	Herpervirus equino tipo 1	pNF-H	Formas axonales fosforiladas de neurofilamento H
EN	Encefalopatía neonatal	PO	Posología oral
EPO	Eritropoyetina	RM	Resonanacia magnética
g	Gramo	ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
GABA	Ácido gamma-aminobutírico	s1	Sigma 1
GGT	Gamma glutamil trasferasa	SAP	Síndrome de asfixia perinatal
HVUZ	Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza	SC	Subcutáneo
IgG	Inmunoglobulina G	SNC	Sistema nervioso central
iGluRs	Receptores ionotrópicos	SNG	Sonda nasogástrica
IL	Interleukina	SNP	Sistema nervioso periférico
IM	Intramuscular	TFG	Trabajo fin de grado
IV	Intravenoso	TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
IVIS	<i>International Veterinary Information Service</i>	UCHL-1	Ubiquitina C-terminal hidrolasa 1
K	Potasio	UI	Unidades internacionales
Kg	Kilogramo	Zk	Zink
l	Litro	3α-HSD	3alfa-hidroxiesteroidedeshidrogenasa
mg	Miligramo		



1. RESUMEN

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) también conocida como síndrome de maladaptación neonatal (NMS según las siglas en inglés *neonatal maladjustment syndrome*), síndrome del “potro tonto” (*dummy foal*) o encefalopatía neonatal (EN) en potros, es reconocida como una de las enfermedades neonatales más comunes en el periparto, produciendo un daño cerebral en el feto maduro, como resultado de una isquemia y/o hipoxia cerebral, o como causa de desequilibrios endocrinos materno-fetales (neuroesteroídes, progestágenos...). La etiología es incierta y se conoce que puede ser de origen placentario, fetal y materno. La sintomatología es muy variable, incluyendo alteraciones comportamentales y signos neurológicos que pueden ocurrir inmediatamente tras el parto o tras unas horas o días. Además del daño producido en el sistema nervioso central (SNC), estos potros pueden manifestar síntomas compatibles con alteraciones en otros sistemas, siendo los principales afectados el sistema renal y digestivo. El diagnóstico es principalmente de exclusión, es decir, está basado en la historia clínica, ya que no hay síntomas patognomónicos para esta enfermedad. Existen controversias sobre su fisiopatología e incluso sobre algunos tratamientos específicos. Sin embargo, hay consenso en que el tratamiento debe dirigirse a paliar los síntomas clínicos y sus posibles complicaciones, siendo la principal de ellas la septicemia neonatal. El pronóstico de estos potros es favorable cuando reciben la terapia de soporte adecuada, pero se reduce cuando existe un compromiso neurológico marcado o los animales permanecen en estatus convulsivo.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado es realizar una revisión exhaustiva de la bibliografía relevante sobre la EHI centrándonos en la etiología, fisiopatogenia, diagnóstico, tratamientos y pronóstico de la misma; además de describir y analizar dos casos clínicos de potros con EHI atendidos en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ).

Palabras claves: “potro”, “hipoxia”, “isquemia”, “encefalopatía”, “neonatología”, “asfixia”, “maladaptación”, “potro tonto”.

Hypoxic-ischaemic encephalopathy (HIE) also known as neonatal maladjustment syndrome (NMS), dummy foal syndrome, or neonatal encephalopathy (NE) in foals, is recognized as one of the most common neonatal diseases in the peripartum, producing brain damage in the mature fetus as a result of cerebral ischemia and/or hypoxia or as a cause of maternal-fetal endocrine imbalances (neurosteroids, progestagens...). The etiology is uncertain and it is known that it can be of placental, fetal and maternal origin. The symptomatology is variable, including behavioural alterations and neurological signs that can occur immediately after a few hours or days. In addition to the damage produced in the central nervous system (CNS) these foals can



manifest symptoms compatible with alterations in other systems, being the renal and digestive system the main affected. The diagnosis is mainly exclusionary, it is based on clinical history, as there are no pathognomonic symptoms for this disease. There are controversies about its physiopathology and even about some specific treatments. However, there is consensus that treatment should be aimed at alleviating clinical symptoms and their possible complications, the main one being neonatal septicaemia. The prognosis of these foals is favourable when they receive adequate supportive therapy, but it is reduced when there is a marked neurological compromise or the animals remain in convulsive status.

The aim of this End of Degree Project is to carry out an exhaustive review of literature, focusing on aetiology, pathogenesis, diagnosis, treatments and prognosis. Another objective is to describe and analyse two clinical cases of foals with HIE treated in the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza.

Keywords: "foal", "hypoxia", "ischemia", "encephalopathy", "neonatology", "asphyxia", "maladjustment", "dummy foal".

2. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hipóxica-isquémica (EHI) también conocida como síndrome de maladaptación neonatal (NMS según las siglas en inglés *neonatal maladjustment syndrome*), síndrome del "potro tonto" (*dummy foal*) o encefalopatía neonatal (EN) es una manifestación sistémica del síndrome de asfixia perinatal (SAP) (Wilkins, 2003). Es reconocida como una de las enfermedades neonatales más comunes asociada a sucesos en el parto, produciendo un daño cerebral en el feto maduro resultado de una asfixia uterina producida por una reducción aguda de la circulación uterina o umbilical. Los potros desarrollan una variedad de signos neurológicos no infecciosos inmediatamente tras el parto, unas horas después del nacimiento o hasta las 24/72 horas de vida (Wong, Wilkins, Bain, & Brockus, 2011)

Reynolds en 1930 describe por primera vez la encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) como una alteración en el comportamiento de los potros neonatos. Los síntomas observados incluyen convulsiones, ceguera, vocalizaciones, deambulación, contracciones tónico-clónicas y pérdida del reflejo de succión (Gold, 2017). En 1968, Rossdale describe la afección como NMS, refiriéndose a potros con alteraciones de conducta y de las respuestas adaptativas necesarias para la supervivencia. Entonces se pensó que el daño causado por la isquemia y la hipoxia en el cerebro era la causa del NMS (Rossdale, 1968). Este mismo autor, además de introducir el concepto de NMS, también propuso una clasificación de los trastornos de los potros recién



nacidos en cuatro grupos, de los cuales el grupo dos incluía las alteraciones del comportamiento de naturaleza no infecciosa (Rossdale, 1972).

Durante los últimos 15-20 años la EHI se ha convertido en un término más descriptivo porque reconoce tanto los trastornos neurológicos y comportamentales; como las anomalías cardiopulmonares, endocrinas, gastrointestinales, hepáticas y renales. Sin embargo, se observa una controversia con respecto a la terminología a utilizar en la clínica equina.

La incidencia de este síndrome está entorno al 1-2% de todos los potros nacidos (Aleman, Weich, & Madigan, 2017; Bernard, Reimer, Cudd, & Hewlett, 1995). Sin embargo, según un estudio realizado en 2017 sobre la incidencia y letalidad en 393 potros de menos de 10 días de edad en la Universidad Justus Liebig Giessen (Alemania), se observa que un 18,8% de los potros referidos al hospital presentan EHI (Graßl, Ulrich, & Wehrend, 2017). Este síndrome también está descrito en la especie humana donde se detalla que afecta a 1,5-2 de cada 1000 nacimientos en países desarrollados y a 26 de cada 1000 en países no desarrollados (Greenwood, Evans, & Smit, 2018).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Desde que Reynolds describió la EHI en potros neonatos por primera vez en 1930 se han realizado diferentes estudios y revisiones en torno a este síndrome. Asimismo, durante décadas ha habido una tendencia a agrupar a los potros neonatos con signos neurológicos al nacimiento o hasta las veinticuatro/setenta y dos horas de vida bajo la terminología de EHI, SAP, EN, NMS o "potros tontos" siendo este último una adaptación de la terminología inglesa *dummy foal*, ignorando una serie de procesos fisiopatológicos que alteran diferentes sistemas del organismo como el renal, endocrino, cardiovascular, etc. La EN o NMS son términos clínicamente amplios basándose en la sintomatología neuronal o comportamental del potro recién nacido. Sin embargo, el término EHI debería restringirse exclusivamente a potros que muestran esta sintomatología pero cuya etiología se deba a procesos hipóxico-isquémicos y no a otros procesos patológicos que se explicarán a lo largo de este trabajo.

En gran medida la etiopatogenia de la EHI en potros ha sido extrapolada de modelos de diversas especies animales y de la especie humana; ya que en esta última especie se han realizado multitud de estudios y de gran calado científico sobre esta patología (Dickey, Long, & Hunt, 2011). Por ello, es de especial interés realizar una revisión más exhaustiva para comprender tanto la terminología, como la fisiopatología y entender de forma más profunda, los mecanismos bioquímicos patológicos y compensatorios a nivel celular en los distintos órganos dañados cuando se produce un fenómeno hipóxico/isquémico y así poder expandir el abanico de estrategias terapéuticas en los neonatos afectados por este síndrome.



Dentro de la clínica neonatológica equina, la EN es un síndrome importante al cual se asocian muchas bajas durante el periparto. Así, en un estudio realizado en Irlanda con 343 potros en los que se realiza un seguimiento desde el nacimiento hasta los doce meses de vida se afirma que un 18% de las muertes en los primeros treinta días, se deben a la EHI (Galvin & Corley, 2010).

Así pues los objetivos de este Trabajo Fin de Grado son:

- Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la EHI haciendo hincapié en la etiología, aspectos recientes de la fisiopatología, los signos clínicos, el diagnóstico y los distintos tipos de tratamientos en potros neonatos.
- Proporcionar una visión clara sobre los mecanismos fisiopatológicos y los diversos tipos de terapias específicas para la EHI, basadas en la información obtenida de esta revisión bibliográfica abarcando en la búsqueda tanto la especie equina como la especie humana.
- Describir y analizar dos casos clínicos de potros con EHI atendidos en el HVUZ aprovechando mi estancia como interna.

4. METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos deseados se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura científica disponible acerca de la EHI en potros neonatos, incluyendo libros de editoriales científicas reconocidas, artículos publicados en bases de datos como PubMed o Science Direct, buscadores académicos como Google Scholar y repositorios con contenido científico como ivis.org (*International Veterinary Information Service*). También, se han consultado libros especializados en neonatología equina.

La búsqueda de información se realizó utilizando diversas palabras clave como “foal”, “hypoxic”, “ischemic”, “encephalopathy”, “neonatology”, “asphyxia”, “maladjustment”, “dummy foal” combinadas para la búsqueda de la bibliografía relacionada con la especie equina.

Debido a que el principal objetivo de este trabajo fin de grado (TFG) es realizar una revisión bibliográfica actualizada, únicamente se han incluido artículos en español o inglés posteriores al año 2000. A excepción, se ha consultado un estudio en alemán pues presenta datos relevantes para este trabajo.

Como se ha mencionado en anteriores apartados, la EHI es un síndrome que no sólo afecta a la especie equina, por lo que una gran parte de los estudios realizados en potros se han basado en la extrapolación de los estudios en la especie humana. Por ello, se ha llevado a cabo una revisión



de los principales artículos que tratan de esta patología en esta última especie en un intento de poder comparar aspectos diagnósticos y de tratamientos entre las dos especies.

Una vez recopilados los artículos que se ajustaron a los criterios de búsqueda y que, en principio contenían información acerca de la etiología, fisiopatología, diagnóstico y posibles tratamientos, se llevó a cabo una primera selección de artículos en base a su título y resumen; eliminando así aquellos que en realidad no profundizaban en lo mencionado anteriormente.

La gestión de las referencias bibliográficas se ha llevado a cabo mediante el uso del programa “RefWorks”.

Aprovechando mi estancia de prácticas en el HVUZ, este TFG se ha completado realizando un estudio de dos casos clínicos con un diagnóstico de EHI atendidos en dichas instalaciones, en los que se realizaron distintas terapias de soporte. Esto, permitió contrastar toda la información obtenida en la revisión bibliográfica y así realizar un análisis exhaustivo de los procedimientos empleados en ambos casos clínicos.

4.1 CASO 1 (35053)

Un potro tordo Pura Raza Española con cinco días de edad ingresó en el HVUZ. Según los datos recabados del propietario, el animal se adelantó quince días de la fecha programada del parto. En las primeras horas de vida, según el veterinario referente, el potro presentaba una sintomatología compatible con EHI observando, alteraciones comportamentales, letargia, ausencia del reflejo de succión, debilidad, así como protrusión de la lengua. Éste procedió al encalostramiento nueve horas tras el nacimiento con una sonda nasogástrica (SNG) manteniéndola durante cinco días, debido a la indiferencia que mostraba el potro hacia la madre (Figura 1). Al no observar una mejoría se procedió a remitir al paciente al HVUZ.

Se realizó un seguimiento intensivo diario desde la llegada del animal hasta el alta, observándose que los parámetros fisiológicos estaban dentro de un rango normal. Esto se complementó con análisis laboratoriales y se observó que los parámetros como el hematocrito, las proteínas totales y la glucosa estaban dentro del rango normal. Se decidió retirar la SNG para observar si por sí solo podría mamar o ingerir leche mediante un cubo o biberón. Al observar que el potro presentaba buen reflejo de succión y no parecía tener alteraciones en el aparato digestivo se le proporcionó leche materna cada tres horas aumentando el volumen progresivamente. Además, se le administró durante seis días una terapia antibiótica de amplio espectro a base de sulfato de cefquinoma intramuscular (IM) dos veces al día y se le desinfectó el ombligo tres veces al día con una solución yodada para prevenir posibles complicaciones como la septicemia neonatal.



A las 48h de su ingreso, se realizaron compresiones torácicas durante veinte minutos para complementar el tratamiento, sin observar ninguna mejora en cuanto a los signos neurológicos y comportamentales (Figura 2).

A los catorce días de su ingreso, se apreciaron unas lesiones costrosas de color blanco grisáceo en la lengua posiblemente a causa de un hongo, *Candida spp*. Por ello, se le instauró un tratamiento a base de ácido acético una vez al día por posología oral (PO) durante siete días.

Durante las tres semanas en el HVUZ, se observó una adecuada evolución del cuadro neurológico y de las alteraciones comportamentales de forma que el potro se encontraba en estado de alerta y podía mantenerse y ponerse de pie sin dificultad.

A los tres tras el alta hospitalaria, los propietarios nos comunicaron la muerte del potro por causas desconocidas.



Figura 1. Fotografía del potro de dos días de vida con la SNG (Fuente propia).



Figura 2. Fotografía del potro a los seis días de vida con un dispositivo de sujeción de cuerdas para simular el canal del parto y producirle un estado de somnolencia durante veinte minutos en el HVUZ (Fuente propia).

4.2 CASO 2 (23438)

Un potro tordo de 48 horas de vida ingresó en el HVUZ. Como ocurre en el caso 1, según los datos recabados del propietario parece que el animal se adelantó varios días de la fecha programada del parto. El veterinario referente observó estupor, letargia, hiporreflexia, débil reflejo de succión, postración, ceguera, indiferencia hacia la madre y alteraciones neurológicas severas. En el momento de su ingreso, el animal llevaba colocada una SNG desde el momento del nacimiento para administrar calostro tras las primeras horas del parto (Figura 3).

A su llegada se instauró fluidoterapia intravenosa (IV) y oxigenoterapia intranasal para tratar la deshidratación moderada que presentaba en la primera exploración, así como los desequilibrios electrolíticos (Figura 4). Asimismo, se procedió a darle soporte nutricional a base de pequeños



volúmenes de leche materna y lactorreemplazantes mediante la SNG. Tras comprobar que tenía un índice bajo de inmunoglobulinas plasmáticas se llevó a cabo una trasfusión de plasma debido a un fallo de transferencia pasiva de inmunidad. Debido al alto riesgo de que se produjera una septicemia neonatal se le administró preventivamente, durante diez días, una terapia antibiótica de amplio espectro (ceftiofur dos veces al día IM y amikacina una vez al día IV) y omeprazol (una vez al día por la SNG) para prevenir las úlceras gástricas. Una vez estabilizado al animal, se le administró vitamina E, debido a sus efectos neuroprotectores en el SNC.

Durante el seguimiento que se realizó al potro en el HVUZ, no se observaron alteraciones graves de sus constantes vitales, a excepción de la frecuencia cardiaca que estuvo aumentada durante los primeros tres días de hospitalización, así como las proteínas totales que se mantuvieron por debajo del umbral fisiológico durante este periodo. Igualmente, se realizó un seguimiento de los niveles de glucosa manteniéndose en un rango adecuado los primeros días de vida.

Como complicación añadida al cuadro neurológico, el potro también presentó uraco persistente y retracción de tendones, por lo que, se llevaron a cabo curas periódicas del ombligo, así como rehabilitación pasiva para solventar la retracción tendinosa. No fue necesario realizar ningún tratamiento quirúrgico pues el uraco se corrigió durante la estancia del potro en el HVUZ.

El animal estuvo ingresado un total de dieciocho días teniendo una evolución satisfactoria en cuanto a los síntomas neurológicos y comportamentales, pudiendo levantarse y mantenerse de pie por sí solo. Sin embargo, un mes después de darle el alta los propietarios nos comunicaron la muerte del animal por causas desconocidas.



Figura 3. Fotografía del potro con cinco días de vida en el HVUZ. Se observa que presenta una SNG para una correcta alimentación diaria (Fuente propia).



Figura 4. Fotografía del potro con tres días de vida. Se observa que presenta un catéter IV para llevar a cabo la fluidoterapia indicada en el HVUZ (Fuente propia).



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez recopilados los trabajos científicos que se ajustaban a las estrategias de búsqueda y a los criterios de inclusión, se procedió a la comparación entre los títulos con el objetivo de descartar aquellos de temática muy similar. Así, se han obteniendo un total de 50 trabajos científicos habiendo un total de 43 publicaciones periódicas, 3 libros y 4 de actas de congresos internacionales.

De esta recopilación de literatura científica, 32 publicaciones tratan sobre la especie equina y el resto (18) sobre la especie humana.

5.1 TERMINOLOGÍA

Como se ha mencionado anteriormente, existe una controversia con respecto a la terminología empleada en la clínica equina; pues se emplean diversos términos como PAS, EHI, EN, NMS o “potros tontos” (*dummy foal*) indistintamente para referirse a los potros neonatos que presentan alteraciones comportamentales y neurológicas en la primera semana de vida.

La EN es un síndrome neurológico neonatal con características clínicas compatibles con un trastorno cerebral (Volpe, 2012). Por lo tanto, tanto EN, NMS y “potros tontos” (*dummy foals*) se consideran aceptables porque se basan únicamente en los procesos clínicos y no asumen procesos fisiopatológicos específicos (Toribio, 2019).

Sin embargo, EHI y SAP hacen referencia solamente a algunos de los mecanismos de acción que ocurren en dicho síndrome como es la hipoxia y/o la isquemia (Molloy & Bearer, 2018). Por ello, es correcto emplear el término EHI y SAP sólo cuando el potro presenta hipoxia, isquemia o ambas, observando una sintomatología típica, consecuencia de un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y privación de energía (Toribio, 2019).

Hay que destacar que hasta la actualidad, parece que la mayor parte de los potros neonatos que presentan signos en el SNC durante los primeros días de vida, han sufrido una falta de oxígeno cerebral debido a una falta de flujo sanguíneo (isquemia) o a una disminución de la difusión de oxígeno en los tejidos y células (hipoxia). Por lo tanto, el término EHI en la mayor parte de los casos, está bien empleado (Bernard, 2003). En humana algunos autores afirman que la EHI es la causa de la EN en el 50-80% de los casos (Molloy & Bearer, 2018; Volpe, 2012).

No obstante, hoy en día no se conoce con claridad la fisiopatogenia de dicha enfermedad. Por lo que, debido a que EN no implica una etiología o fisiopatología subyacente específica, es considerado como el término más amplio y apropiado para referirse a potros con alteraciones comportamentales y neurológicas no infecciosas en el periparto (Toribio, 2019).



En medicina humana se ha establecido un argumento similar con respecto a la terminología (Molloy & Bearer, 2018; Volpe, 2012). Sin embargo, algunos autores afirman que el EN no es específico y afirman que es importante usar el término que mejor caracterice el síndrome; sugiriendo que debemos hablar de EHI o SAP siempre y cuando los pacientes presenten lesiones cerebrales compatibles con alteraciones hipóxicas y/o isquémicas claramente definidas (Volpe, 2012).

Anteriormente, los editores de Pediatric Research, Olaf Dammann y Pierre Gressens, sugirieron que se aclarara la definición de dichos términos. Sin embargo, esta aclaración no se ha reflejado en la literatura con total claridad (Molloy & Bearer, 2018).

5.2 ETIOLOGÍA

La etiología de esta enfermedad es muy variada, ya que se incluyen desde alteraciones que tienen lugar durante la gestación o el parto, hasta alteraciones producidas durante las primeras horas de vida, siendo las causas más frecuentes la distocia, la separación prematura de la placenta y la obstrucción de vías aéreas (Monreal, Taracón, Antequera, & Jordá, 2007).

Un estudio retrospectivo de los historiales de 78 potros neonatos con un diagnóstico primario de EN, reveló la presencia de alteraciones placentarias en un 55% de los potros, problemas gestacionales en un 21%, separación prematura de la placenta en un 14% y distocias en un 10% (Wong et al., 2011).

5.2.1 Causas en el periparto

Durante el periparto, causas como la distocia, la separación prematura de la placenta, la cesárea, la inducción del parto con oxitocina, etc. pueden provocar la EHI en los potros (Tabla 1) (Wilkins, 2003). El daño cerebral del potro en el periparto generalmente es resultado de la asfixia uterina severa debida a una reducción aguda de la circulación uterina o umbilical (Wilkins, 2003). Las distocias provocan una hipoxia aguda o crónica a través de una variedad de mecanismos que incluyen entre otros la compresión del cordón umbilical y el trauma torácico (Gold, 2017). La cesárea pone en riesgo la perfusión útero-placentaria debido a la depresión cardiovascular inducida por la anestesia general y a la posición de la yegua en decúbito dorsal durante la cirugía (Gold, 2017).

5.2.2 Causas maternales y placentarias

Además de las causas durante el periparto, hay numerosas causas maternales y placentarias que pueden provocar EHI (Tabla 1). Entre las más frecuentes se encuentran la placentitis, el edema



de placenta, la gestación prolongada, la insuficiencia placentaria y las gestaciones gemelares (Gold, 2017). También, puede producirse por enfermedades maternas severas, contracciones uterinas anormales, distribución sanguínea fetal inadecuada o por una hipovolemia fetal (Wilkins, 2003). Las alteraciones en la placenta afectan a la oxigenación/perfusión uteroplacentaria provocando hipoxia aguda o crónica en el feto (Gold, 2017).

5.2.3 Causas durante el periodo neonatal

Por último, la EHI puede darse durante el periodo neonatal, en el caso de que el potro sea prematuro, dismaduro, presente anomalías congénitas o contraiga alguna enfermedad grave como por ejemplo, septicemia neonatal, neumonías por aspiración de meconio, calostro y/o leche o anemia por isoeritrolisis neonatal (Tabla 1) (Gold, 2017). En los casos descritos en este trabajo, los propietarios comunicaron una posible prematuridad del potro, por lo que puede que ésta sea la causa de la EN, ya que no se observaron ninguna otra alteración durante el periparto o la gestación.

Tabla 1. Causas de la hipoxia en el feto y en el potro neonato (Adaptación de Montreal et al., 2007; Wilkins, 2003).

<p>CAUSAS MATERNALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción del aporte materno de oxígeno <ul style="list-style-type: none"> ◦ Anemia materna ◦ Enfermedad pulmonar con hipoxemia ◦ Enfermedad cardiovascular maternal • Disminución del flujo sanguíneo uterino <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hipotensión (endotoxemia/cólico) ◦ Hipertensión (laminitis/dolor) ◦ Contracciones uterinas anormales ◦ Cualquier causa que aumente la resistencia vascular uterina 	<p>CAUSAS PLACENTARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Separación prematura de la placenta • Insuficiencia Placentaria • Alteración de la placenta <ul style="list-style-type: none"> ◦ Toxicidad por festuca ◦ Gestación prolongada ◦ Placentitis ◦ Edema de la placenta • Disminución del flujo sanguíneo umbilical <ul style="list-style-type: none"> ◦ Anestesia general en la yegua ◦ Enfermedad cardiovascular congénita ◦ Hipovolemia fetal
<p>CAUSAS DURANTE EL PARTO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Distocia • Separación prematura de la placenta • Inercia uterina • Inducción del parto con oxitocina • Cesárea <ul style="list-style-type: none"> ◦ Anestesia general ◦ Irrigación sanguínea uterina deficiente debida a la postura de la yegua ◦ Vaciado cardíaco maternal disminuido ◦ Flujo sanguíneo umbilical reducido ◦ Efectos de los fármacos anestésicos en el feto 	<p>CAUSAS DURANTE EL PERÍODO NEONATAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Decúbito <ul style="list-style-type: none"> ◦ Enfermedad músculo-esquelética ◦ Sepsis ◦ Prematuro • Alteraciones respiratorias <ul style="list-style-type: none"> ◦ Aspiración de meconio y/o leche ◦ Hipertensión pulmonar persistente ◦ Neumonía séptica ◦ Síndrome de estrés respiratorio agudo o daño pulmonar agudo • Shock séptico • Anemia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Isoeritrolisis neonatal ◦ Hemorragia umbilical excesiva ◦ Fractura de costillas (hemotorax) o fractura de huesos largos • Enfermedad cardiovascular congénita



5.3 FISIOPATOLOGÍA

Existen diversas teorías para describir la fisiopatología de la EN. Como hemos mencionado anteriormente, tanto la especie humana como la especie equina presentan similares mecanismos de acción. Por ello, muchos procesos fisiopatológicos son extrapolados de la especie humana (Toribio, 2019).

Hay varios mecanismos fisiopatológicos que explican la EHI como son la isquemia, la hipoxia, la lesión por reperfusión, los radicales libres, la inflamación, la hemorragia, el edema, la trombosis, los desequilibrios metabólicos y electrolíticos y, más recientemente, las alteraciones endocrinas (Wong et al., 2011).

Cuando se observan problemas en el periparto, la patogenia de la EHI en potros se produce como consecuencia de la hipoxia e isquemia cerebral. No obstante, se dan casos de EN en los que la gestación y el parto se desarrollaron sin incidentes. En estos casos, la explicación al padecimiento de este síndrome estaría causado por los fenómenos retardados de reperfusión o los desequilibrios metabólicos y endocrinos que se explicaran en los posteriores apartados. Éstos son los que mayoritariamente provocan el desarrollo y la progresión de la enfermedad (Alemán et al., 2013).

En cuanto a los desequilibrios endocrinos, las vías a considerar incluyen desequilibrios de los esteroides neuroactivos sistémicos y cerebrales y la reducción retardada de los progestágenos endógenos al final de la gestación, lo que lleva a un estado latente similar al intrauterino (Liu & McCullough, 2013).

5.3.1 Fases de la lesión cerebral después de la hipoxia-isquemia

El daño cerebral durante el periparto es resultado de la asfixia uterina severa, debida a una reducción aguda de la circulación uterina o umbilical (Wilkins, 2003). Esto produce una hipoxia e isquemia cerebral severa; ya que el cerebro utiliza un 20% del oxígeno y un 25% de la glucosa consumida por el organismo (Toribio, 2019; Wong et al., 2011).

Cabe destacar que la isquemia cerebral es más fácil de reconocer que la isquemia en otros órganos con altas demandas de oxígeno como son los riñones, el hígado y el corazón. Por lo tanto, las anomalías en estos órganos pueden ser pasadas por alto en potros con EHI o puede que presenten alteraciones en dichos órganos con o sin signos neurológicos (Toribio, 2019).

Después de producirse un estado hipóxico-isquémico, el daño cerebral ocurre en tres fases siendo las dos primeras reversibles y la última irreversible (Greenwood et al., 2018).



En la primera fase (muerte neuronal primaria; ocurre en las primeras seis horas), las neuronas carecen de energía y oxígeno, por lo que llevan a cabo un metabolismo anaeróbico. Esto produce un aumento de lactato y una reducción de adenosin trifosfato (ATP) (Allen & Brandon, 2011; Toribio, 2019). El agotamiento del ATP, incluso durante episodios leves de hipoxia-isquemia, puede iniciar una cascada de eventos provocando finalmente la muerte neuronal (Wong et al., 2011). La bomba de sodio (Na)-potasio (K) no puede mantener los gradientes iónicos adecuados, pues depende de la cantidad de ATP para funcionar correctamente (Wilkins, 2003). Por ello, el Na queda dentro de las células despolarizando la membrana, el calcio (Ca) fluye hacia el interior de la célula y entra el agua, produciendo un aumento drástico de la osmolaridad intracelular causando edema intracelular. Debido a este proceso, se produce liberación de citoquinas proinflamatorias, lesión por reperfusión inicial y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS según las siglas en inglés *Reactive Oxygen Species*), produciendo finalmente la muerte celular (Toribio, 2019).

En la segunda fase (muerte neuronal secundaria; ocurre de seis a cuarenta y ocho horas después de la lesión inicial), los mecanismos para regular la concentración de Ca intracelular continúan siendo ineficientes, produciendo un aumento del glutamato, daño mitocondrial y otros procesos de citotoxicidad provocando una apoptosis celular (Toribio, 2019; Wilkins, 2003; Wong et al., 2011). En esta fase, la apoptosis celular continúa incluso cuando el flujo de oxígeno cerebral ha sido restaurado debido a la reperfusión (Wong et al., 2011). Esta segunda fase se convierte en el objetivo diana de las estrategias terapéuticas de neuroprotección (Greenwood et al., 2018).

La tercera fase (lesión cerebral irreversible; ocurre después de semanas a años desde la lesión inicial) está reconocida en la especie humana, pero no en los animales. En ésta se describen procesos de inflamación, multiplicación celular alterada, escasa mielinización, modificaciones epigenéticas, astrogliosis, muerte celular retardada y remodelación y reparación de tejido neuronal (Nair & Kumar, 2018).

Pese a todo lo mencionado anteriormente, algunos casos de EN en potros no muestran evidencia de un evento hipóxico-isquémico. Una teoría con respecto a este tipo de EN apunta a la posible implicación de la respuesta inflamatoria sistémica fetal, en la cual las citoquinas proinflamatorias (Interleukina [IL]-1, IL-6, factor de necrosis tumoral α [TNF- α]) son producidas por el sistema inmunitario fetal debido a infecciones intrauterinas como la placentitis (Gold, 2017; Wong et al., 2011).



5.3.2 Inflamación

La lesión hipóxico-isquémica en niños neonatos se caracteriza por una activación de la microglia y respuesta inflamatoria. La microglia de un individuo en desarrollo, en comparación con los adultos, responde rápidamente a la hipoxia e isquemia, liberando citoquinas proinflamatorias, enzimas proteolíticas, radicales libres, glutamato, óxido nítrico (NO) y ROS. Estas sustancias, además de causar alteraciones neuronales, gliales y endoteliales, también alteran la barrera hematoencefálica y provoca un agravamiento de la inflamación y citotoxicidad (Liu & McCullough, 2013; Wong et al., 2011).

En potros neonatos con EHI se ha propuesto que las citoquinas proinflamatorias, como la IL-1 β , IL-6, e IL-18, así como el TNF- α , sean las responsables de las lesiones y los signos neurológicos observados (Wong et al., 2011). Sin embargo, la información obtenida es escasa, a pesar de encontrar un estudio sobre varios biomarcadores en lesión cerebral (Ringger, Giguere, Morresey, Yang, & Shaw, 2011).

5.3.3 Lesiones por reperfusión

En un principio, con el restablecimiento de la reperfusión, parecería lógico pensar que se consigue la normalización del metabolismo celular y la fisiología del tejido. Paradójicamente, este retorno circulatorio no corrige ni interrumpe de inmediato las lesiones debidas a la isquemia; sino que al contrario de lo que podría parecer, se intensifican a causa de la reperfusión (Rivas López & Mantilla Olivella, 2009).

Una vez restaurada la irrigación, se desencadenan reacciones bioquímicas, celulares y enzimáticas, activadas en el periodo isquémico. Con el retorno del oxígeno, esas enzimas dan origen a la formación de radicales libre; es decir, moléculas extremadamente reactivas e inestables que producen peroxidación de lípidos de membrana, oxidación de proteínas citoplasmáticas y degradación del adenosín trifosfato (ADN) y de organelos celulares (Rivas López & Mantilla Olivella, 2009; Toribio, 2019; Wong et al., 2011).

Por lo tanto, la restauración de la perfusión provoca daño y estrés oxidativo por la producción de radicales libres y síntesis de NO, lo que se traduce en procesos inflamatorios que conducen a la muerte celular (Wilkins, 2003).

5.3.4 Citotoxicidad

El término de citotoxicidad hace referencia al daño o muerte celular a causa de sustancias endógenas y exógenas (Toribio, 2019).



Por lo tanto, en el caso de la EHI la citotoxicidad puede ser consecuencia de los desequilibrios de los neurotransmisores excitatorios como el glutamato (excitotoxicidad), de la privación de energía y oxígeno por la hipoxia y/o la isquemia, de las citoquinas proinflamatorias y/o de los radicales libres (lesiones por reperfusión). Como consecuencia de la acción de estas sustancias, las células sufren necrosis y apoptosis celular. La necrosis celular es debido a una citotoxicidad rápida con respuesta inflamatoria por agotamiento del ATP, pérdida de la integridad de membrana, lisis celular y fagocitosis. Sin embargo, la apoptosis es consecuencia de una acción citotóxica lenta con ausencia de una respuesta inflamatoria (Toribio, 2019).

5.3.5 Excitotoxicidad

La excitotoxicidad es un proceso patológico por el cual la neurona se daña y destruye por la sobreestimulación prolongada de los neurotransmisores excitatorios (Dickey et al., 2011; Toribio, 2019). El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más frecuente en el SNC (Stobart & Anderson, 2013). Hay dos tipos de receptores de glutamato como son los receptores ionotrópicos (iGluRs) y los metabotrópicos (mGluRs); incluyendo dentro de este último el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), el receptor tipo kainato y el receptor α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA) (Toribio, 2019).

El glutamato se libera continuamente por las neuronas y se elimina por los astrocitos en un equilibrio constante. Este proceso puede ser interrumpido por un suministro reducido de ATP (Stobart & Anderson, 2013; Wilkins, 2003). Durante el proceso isquémico se produce un agotamiento de ATP alterando el equilibrio iónico intracelular y aumentando por una parte, la liberación de glutamato intraneuronal y por la otra, reduciendo su recaptación por los astrocitos (Toribio, 2019).

Los altos niveles de glutamato activan dichos receptores haciendo que el Ca fluya hacia el interior de la célula (Pasantes-Morales & Vázquez-Juárez, 2012). La entrada de Ca en las células activa una serie de enzimas, incluyendo las fosfolipasas, las fosfatases, las endonucleasas, y las proteasas produciendo finalmente daño y/o muerte celular (Wong et al., 2011). Además, los iGluRs activados promueven la afluencia de Na, Ca y agua, por lo que, la acumulación de productos metabólicos con gran actividad osmótica en el interior de la célula, provoca elevaciones severas de la osmolaridad intracelular, que se acompañan de edema osmótico (Xing, Arai, Lo, & Hommel, 2012).

Se cree que tanto los receptores NMDA como los receptores AMPA juegan un papel muy importante en la EHI (Tang & Xing, 2013). Por ello, dichos receptores están siendo objeto de estudios para mejorar los tratamientos neuroprotectores; ya que por ejemplo, el receptor



NMDA puede ser bloqueado por Zink (Zn), Plomo (Pb), cobre (Cu), magnesio (Mg) y ketamina (Tang & Xing, 2013). No obstante, aún no se han demostrado beneficios con terapias basadas en sulfato de magnesio ($MgSO_4$) o ketamina tanto en la especie humana como en la especie equina; pero si en animales de laboratorio (Toribio, 2019).

5.3.6 Astrocytos

Las neuronas y las células gliales en condiciones normales están acopladas presentando distintas vías de metabolización de la glucosa (acoplamiento metabólico neuronas-astrocytos) y por lo tanto, de la obtención de energía como ATP. La mayor parte de esta energía es utilizada por las bombas iónicas para mantener los gradientes electroquímicos, así como los potenciales de acción y la sinapsis (Toribio, 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, los astrocytos son relevantes para el equilibrio del glutamato, pues presentan unas proteínas activas de transporte siendo estas las principales vías de eliminación del glutamato (Stobart & Anderson, 2013). Estas proteínas dependen del gradiente electroquímico de sodio, mantenido por la actividad de la Na/K-ATPasa. Asimismo, las bombas Na/K-ATPasas requieren ATP para su correcto funcionamiento (Stobart & Anderson, 2013). Por lo tanto, en situaciones en las que el suministro de oxígeno y energía es limitado, no se puede eliminar el exceso de glutamato pues es una acción costosa energéticamente, lo que podría conllevar efectos negativos en la función y supervivencia neuronal (Busl & Greer, 2010). Además, los astrocytos pueden producir neurosteroides en respuesta a la privación de energía u oxígeno. Esta información podría tener implicaciones terapéuticas en el manejo de potros con EHI (Brunton, Russell, & Hirst, 2014).

5.3.7 Progestágenos, esteroides neuroactivos y alteraciones cerebrales en potros neonatos

Como ya se ha mencionado, la EN se asocia comúnmente a alteraciones neurológicas debido a la hipoxia e isquemia durante el parto. No obstante, en ocasiones la lesión hipóxica e isquémica no siempre se identifica en la evaluación histopatológica de los potros (Madigan et al., 2012). Por lo tanto, se ha sugerido que los desequilibrios de progestágenos y glucocorticoides en la última etapa de gestación pueden jugar un papel importante en la patogénesis de la EN en niños y potros neonatos. De hecho, en los últimos años se ha publicado un estudio en el que se afirma que hay un aumento de la concentración de progesterona en potros con este síndrome (Diesch & Mellor, 2013; Fowden, Forhead, & Ousey, 2012). Además, otro estudio afirma que la infusión de alopregnanolona a potros sanos produce efectos en el SNC dando signos de sedación y una menor capacidad de respuesta a los estímulos. Por lo que, ambos trabajos apoyarían la



hipótesis de la relación entre EN y los desórdenes de progestágenos durante la última etapa fetal (Madigan et al., 2012).

Los esteroides neuroactivos (neuroesteroides) son esteroides que se sintetizan en el SNC y en el sistema nervioso periférico (SNP) por las neuronas y las células gliales a partir del colesterol. Asimismo, las hormonas esteroideas del tejido periférico (glándula suprarrenal, gónadas y placenta) producen neurosteroides que alcanzan el sistema nervioso a través del torrente sanguíneo. Su producción está regulada por la expresión de enzimas específicas como por ejemplo, la 5α -reductasa y la 3α -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3α -HSD) (Martín-García, Darbra, & Pallarés, 2007).

Los progestágenos como la progesterona, la 5α -dihidroprogesterona, la alopregnanolona, la pregnanolona y la deoxicorticosterona son neurosteroides alostéricos positivos del receptor ácido gamma-aminobutírico (GABA) tipo A y, en menor grado, de los receptores de glutamato (NMDA, AMPA y Kainate), glicina, serotonina y sigma 1 (s1) (Toribio, 2019). La activación de los receptores GABA desempeñan un papel importante en la modulación de la excitabilidad del feto y en la protección del cerebro fetal contra la excitotoxicidad (Brunton et al., 2014).

En la yegua gestante, las concentraciones de progesterona y 17α -hydroxyprogesterona aumentan y permanecen elevadas hasta la semana veinticinco, donde disminuyen hasta tener unos valores insignificantes en el potro (Gold, 2017). A medida que avanza la gestación, otros progestágenos como la pregnenolona, la 5α -dihidroprogesterona y la alopregnanolona aumentan de manera constante hasta los cuatro/cinco días antes del parto atenuando la respuesta fetal al estrés durante la gestación y protegiendo el feto contra los efectos adversos del exceso de glucocorticoides en el desarrollo cerebral (Conley, 2016; Toribio, 2019).

Los progestágenos son los principales productos de la glándula suprarrenal del feto equino durante la gestación; sin embargo, cinco/siete días antes del parto, se produce un cambio enzimático en la síntesis de progestágenos. A consecuencia de este proceso, disminuyen los progestágenos y aumentan las concentraciones de corticotropina fetal y cortisol (Fowden et al., 2012). Alteraciones placentarias, fetales o maternales podrían mantener elevadas las concentraciones de progestágenos por el bloqueo de la 5α -reductasa, lo que retrasaría la respuesta sensorial del potro después del parto, produciendo una mala adaptación a la vida extrauterina, así como alteraciones mentales. Esto es debido a que algunos neurosteroides como la alopregnanolona y la pregnanolona, tienen propiedades neuromoduladoras, anestésicas y ansiolíticas importantes para la inhibición tónica de la actividad del SNC fetal y la amortiguación del movimiento fetal para prevenir el daño materno (Aleman et al., 2013).



Además, inducen un estado de sueño para reducir la demanda de energía (Madigan et al., 2012). Al suprimir la excitabilidad, el cerebro fetal también está protegido de las lesiones hipóxico-isquémicas y de las convulsiones; por lo que, potros con EHI presentan un daño cerebral más severo cuando los niveles de neurosteroides están bajos (Hirst, Kelleher, Walker, & Palliser, 2014).

5.4 SIGNOS CLÍNICOS

Basándose en los antecedentes de gestación y partos, así como en el momento en que se desarrollan los signos clínicos, los potros con EHI se han clasificado en dos grupos (MacKay, 2005).

En el primer grupo se incluyen los potros que presentan un comportamiento normal después del parto, con signos clínicos que se desarrollan entre las seis y veinticuatro horas después del nacimiento. Estos presentan un buen pronóstico (MacKay, 2005).

En el segundo grupo, se encuentran los potros que presentan un comportamiento anormal al nacer, debido a una gestación o parto accidentado, placentitis, insuficiencia placentaria, etc. Estos pueden presentar procesos septicémicos y peor pronóstico (MacKay, 2005). Ambos casos analizados anteriormente, se podrían clasificar dentro de este segundo grupo, pues presentaron alteraciones neurológicas y comportamentales inmediatamente tras el parto según el veterinario referente.

Además de la clasificación de Mackay, Monreal et al. (2007) proponen otra clasificación de esta enfermedad según la gravedad y los signos neurológicos del paciente observando tres categorías.

La forma clínica más leve y más habitual de la EHI suele verse en potros menores de cuarenta y ocho horas de vida (Cobos & Cuervo, 2015; Monreal et al., 2007). Estos animales nacen sin mostrar ninguna anomalía, pero a las pocas horas empiezan a presentar una alteración en el comportamiento, como la pérdida de afinidad o de interés por la madre, la desaparición o disminución del reflejo de succión así como la exteriorización de la lengua (Katz, 2006).

Una forma clínica moderada es aquella en la que, además de la clínica descrita anteriormente, los potros presentan también una respuesta exagerada (hiperexcitación) a los estímulos externos, posturas anormales, movimientos anormales de la mandíbula, rigidez de extremidades y cuello, ausencia de reflejo de succión, deshidratación, giro de la cabeza y ceguera; además de otras disfunciones intracraneales (Cobos & Cuervo, 2015; Katz, 2006). Esta forma clínica indica que el daño neuronal ha sido más extenso y, por ello, aparecen síntomas



encefálicos más difusos (Monreal et al., 2007). Los dos casos descritos en este trabajo se pueden clasificar, según la gravedad y los signos neurológicos, en esta segunda categoría pues presentan una forma clínica moderada observando signos clínicos como la ausencia de reflejo de succión, giro de la cabeza, deambulación, etc. Sin embargo, cabe destacar que el caso 2 presentó un cuadro más severo con respecto al caso 1, ya que a la llegada al HVUZ, el animal presentaba estupor, hiporreflexia, ceguera y estaba en estado comatoso.

La forma clínica más grave es aquella en la que se manifiestan signos graves intracraneales asociados a la lesión neuronal primaria desde el nacimiento, como por ejemplo convulsiones generalizadas y recurrentes con postración del animal, pataleo, estupor, letargia y coma; además de presentar un patrón respiratorio alterado caracterizado por la hipoventilación y/o aparición de apnea (Monreal et al., 2007; Toribio, 2019). Los potros prematuros que experimentan hipoxia prolongada en el útero, son más propensos a desarrollar hipotensión y una actividad convulsiva persistente (Wilcox, Calise, Chapman, Edwards, & Storts, 2009). El estado mental y el patrón respiratorio alterados, junto con alteraciones en los movimientos óculo-cefálicos fisiológicos, son indicadores de un incremento de la presión intracranial y de la muerte del potro si no recibe un tratamiento eficaz de urgencia (Cobos & Cuervo, 2015).

Además del daño producido a nivel del SNC, estos potros también pueden manifestar síntomas compatibles con alteraciones en otros sistemas y órganos, siendo los principales afectados el sistema renal y el digestivo, como consecuencia de la hipoxia y/o isquemia. La isquemia puede afectar al riñón produciendo una necrosis tubular aguda renal, la cual a su vez se manifiesta en forma de una marcada oliguria (<1 mililitro [ml] de orina/kilogramo [kg]/h) e incluso anuria (Toribio, 2019). Asimismo, la isquemia intestinal puede provocar una enterocolitis necrotizante, siendo los signos clínicos en estos casos los siguientes: íleo paralítico, cólico, letargia, anorexia, distensión abdominal, disminución del vaciado gástrico, reflujo gástrico y diarrea (Galvin & Collins, 2004). En cuanto al sistema cardiaco, se puede observar, hipertensión pulmonar persistente, estrés respiratorio con taquipnea y disnea marcada, hipotensión e infartos miocárdicos (Katz, 2006). También puede afectar al sistema hepático provocando una necrosis hepática difusa y al sistema endocrino (Galvin & Collins, 2004). Sin embargo, estos últimos han sido poco descritos en la bibliografía.

Entre las complicaciones descritas, la septicemia neonatal secundaria a una mala trasferencia de inmunidad pasiva y a una translocación bacteriana, es la más frecuente e importante (Toribio, 2019). Un estudio realizado en 2009, citó que el 40% de los potros diagnosticados con EHI tenían septicemia (Wilcox et al., 2009).



En una revisión de la EHI en la especie humana, se pudo observar que la disfunción que se daba con mayor frecuencia (82%) era la del SNC, seguida de la alteración del sistema renal (42%), cardíaco (29%), gastrointestinal (29%) y pulmonar (26%). Estos porcentajes se pueden extraer a la clínica equina pues el mecanismo de la EHI es el mismo en ambas especies (Wong et al., 2011).

5.5 DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial de un potro neonato, con alguno de los cuadros descritos anteriormente, hay que incluir tanto las causas neurológicas como las no neurológicas siendo fundamental diferenciarlo de procesos sépticos (Tabla 2) (Monreal et al., 2007).

Tabla 2. Representa las causas neurológicas y no neurológicas que pueden cursar con un cuadro compatible con EN. Adaptación de *Bernard & Barr, 2011; Monreal et al., 2007*.

Causas neurológicas	Causas no-neurológicas
Meningitis bacteriana	Herpesvirus equino tipo 1 (EHV-1)
Alteraciones metabólicas (Hiponatremia, hipocalcemia, hipoxemia, hipoglucemias...)	Miodegeneración nutricional (Enfermedad del músculo blanco)
Traumatismo cráneo-encefálico	Septicemia
Epilepsia idiopática	Inmadurez
Alteraciones en el desarrollo (Hidrocefalia, abiotrofia cerebelosa)	
Hepatoencefalopatía	

El diagnóstico de la EHI es principalmente un diagnóstico de exclusión, el cual se basa en una historia clínica completa y en un examen clínico, puesto que no hay cambios clínico-patológicos patognomónicos (Galvin & Collins, 2004; MacKay, 2005; McSloy, 2008). Cabe destacar que la necrosis, el edema y la hemorragia del SNC son hallazgos *post-mortem* característicos en potros con EHI (MacKay, 2005).

En los casos descritos en este trabajo, el diagnóstico se basó en una historia completa y un examen clínico exhaustivo. Sin embargo, debido a la alta incidencia que presentan los potros con EHI en padecer una septicemia neonatal, en ambos casos, se procedió a realizar varias pruebas laboratoriales con el fin de descartarla.

La EHI puede presentarse desde una forma leve y con signos neurológicos muy sutiles, hasta una forma más evidente. No obstante, el comportamiento anormal o las alteraciones neurológicas graves como las convulsiones, son las que ayudan a incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial citado anteriormente (Tabla 2) (Monreal et al., 2007). En las formas más leves de EHI, estos potros presentan una analítica sanguínea normal (hematología, bioquímica, gases



sanguíneos). Sin embargo, la falta de afinidad para reconocer a su madre y alimentarse hace que pueda presentar signos de desnutrición leves/moderados, con un aumento del lactato plasmático ($>2,5$ milimol [mmol]/litro [l]), hipoglucemia (<80 miligramo [mg]/decilitro [dl]) y una mala transferencia de inmunoglobulinas G (IgG) debido a una falta de ingestión de calostro en las primeras horas de vida. El líquido cefalorraquídeo en cambio, puede ser normal o xantocrómico, con una mayor concentración de glóbulos rojos y proteínas (MacKay, 2005). En las formas clínicas más graves, las pruebas laboratoriales suelen verse alteradas a consecuencia de las complicaciones asociadas, como por ejemplo la septicemia. En estos casos, se pueden observar alteraciones características en el hemograma como la leucopenia y neutropenia, hipoglucemia y bajos niveles de IgG (cuando el potro no ha sido encalostrado adecuadamente dentro de las primeras horas de vida), desequilibrios ácido-básicos y alteraciones en la cascada de coagulación entre otras (Bernard & Barr, 2011; Galvin & Collins, 2004). En los casos más graves, donde hay una depresión respiratoria y desequilibrios electrolíticos graves, podremos observar acidosis metabólica grave, hipoxemia e hipercapnia (Galvin & Collins, 2004).

Debido a la redistribución del flujo sanguíneo a los órganos centrales, provocado por una hipoxia/isquemia, se pueden dar signos clínicos asociados a otros sistemas, como el tracto gastrointestinal y renal, complicando el diagnóstico (McSloy, 2008). Un estudio realizado por Wong, Jeffery, Hepworth-Warren, Wiechert, & Miles (2017), revela que el 32% de los potros con EN tiene una mayor concentración de creatinina sérica, mientras que el 61% de los potros afectados tiene una mayor actividad de creatín kinasa sérica. Sin embargo, dicho aumento puede estar asociado con otros procesos secundarios de la enfermedad. En la especie humana se ha demostrado que el daño renal es un indicador muy sensible de la asfixia en el periparto (Furr & Reed, 2008). A nivel laboratorial se observa un aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) en la orina; y desequilibrios electrolíticos como la hipocalcemia, hipomagnesemia e hipo/hipernatremia debido al daño en los túbulos renales (Galvin & Collins, 2004; Toribio, 2019; Wong et al., 2011).

Algunos autores señalan la utilidad de los biomarcadores de lesión cerebral, ubiquitina C-terminal hidrolasa 1 (UCHL-1) y las formas axonales fosforiladas de neurofilamento H (pNF-H), como potenciales biomarcadores de diagnóstico *ante-mortem* de la EN (Wong et al., 2011). En este estudio retrospectivo, se compararon estos dos biomarcadores plasmáticos entre treinta y un potros diagnosticados de EN, con diecisiete potros sanos; llegando a la conclusión de que la UCHL1 es mejor indicador que las pNF-H con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 94%. La UCHL1 presenta una media de 2,53 nanogramos (ng)/ml en potros sanos y una media de 6,57ng/ml en potros neonatos con EHI siendo un parámetro útil para el diagnóstico de estos



potros (Ringger et al., 2011). Sin embargo, la medición de este biomarcador únicamente se ha realizado a nivel experimental y es necesario realizar más estudios para determinar su utilidad; ya que se incluyeron pocos casos (Gold, 2017; Ringger et al., 2011; Wong et al., 2011).

Hoy en día, no se dispone de mucha información en cuanto a los cambios observados en la resonancia magnética (RM) en potros con EHI, debido a que se desconocen los patrones lesionales que pueden observarse. Además, para realizar esta técnica hay que someter al potro a una anestesia general con los riesgos que supone dicha intervención (Wong et al., 2017). En un estudio realizado en 2017, en una potra de cinco días diagnosticada de EHI a la cual se le realizó una RM, se observaron algunas lesiones como la hipertensión en los núcleos basales, en los polos rostrales de los ventrículos y en los ventrículos laterales (Wong et al., 2017). Sin embargo, en la especie humana la RM es el método de elección en el diagnóstico de la EHI pudiéndose observar lesiones en los ganglios basales y tálamo relacionadas con una asfixia aguda (Gold, 2017; Massaro, 2015). En los casos descritos en este trabajo no se realizó dicha prueba diagnóstica por no disponer de la maquinaria necesaria.

5.6 TRATAMIENTO

El tratamiento primario de la EHI es sintomático (Bernard & Barr, 2011). Tanto para la especie humana como para la especie equina, la terapia para la EHI se basa principalmente en el control de las convulsiones, en la corrección de las alteraciones metabólicas y en el mantenimiento de los valores normales de gases arteriales, perfusión tisular, función renal y gastrointestinal, así como en el tratamiento temprano de las infecciones secundarias (Gold, 2017).

5.6.1 Tratamiento de soporte

En las terapias de soporte el primer objetivo es mantener una buena función respiratoria del potro. En los casos en los que el animal presenta atelectasia, sepsis o aspiración de meconio, la respuesta al oxígeno será incompleta (Furr & Reed, 2008). Normalmente, a la mayoría de potros con EHI se les administra oxígeno humidificado intranasal (10 l/minuto) (Galvin & Collins, 2004; McSloy, 2008). No obstante, la ventilación mecánica puede jugar un papel importante cuando presentan una marcada hipercapnia e hipoxemia (Furr & Reed, 2008; McAuliffe & Slovis, 2008). Igualmente, un estudio donde se compara de forma retrospectiva el uso del doxapram y la cafeína como tratamiento de la EHI, sugiere que el doxapram es más efectivo que la cafeína para la corrección rápida de la hipercapnia (Giguere, Slade, & Sanchez, 2008). En los casos de marcada depresión respiratoria, el tratamiento puede incluir teofilina (5-6 mg/kg IV seguido de 1-2 mg/kg cada 12h) (Furr & Reed, 2008)



La fluidoterapia también es importante en potros con EHI; ya que el tono vascular y la perfusión cerebral pueden verse comprometidos después de una lesión hipódrica y/o isquémica (Furr & Reed, 2008). La fluidoterapia de soporte se realiza mediante la infusión de fluidos isotónicos poliiónicos para corregir la deshidratación, evitando en todo momento la sobrehidratación, pues podría exacerbar el edema cerebral o la hemorragia (Galvin & Collins, 2004). En casos de hipoproteinemia, también pueden emplearse trasfusiones de plasma o hidrocoloides que producen un aumento del tono vascular. Además, el plasma, ofrece inmunoglobulinas y otras proteínas que son importantes en aquellos potros con septicemia concurrente. En casos de acidosis metabólica debe tratarse con bicarbonato sódico (NaHCO_3) siempre y cuando el potro no presente un compromiso respiratorio severo; pues en estos casos, este suplemento puede empeorar la acidosis por la retención de CO_2 (Furr & Reed, 2008). Igualmente, hay que corregir las anomalías electrolíticas cuando sea necesario teniendo en cuenta siempre que la hipernatremia puede empeorar el cuadro neurológico del potro (Galvin & Collins, 2004). Un potro que recibe el 10% de su peso corporal en leche puede no necesitar líquidos intravenosos adicionales (Bernard & Barr, 2011). El caso 1, no necesitó fluidoterapia en el tratamiento instaurado pues no presentaba desequilibrios electrolíticos, no estaba deshidratado y toleraba correctamente la ingesta de leche por vía enteral. No obstante, a diferencia del caso 1, en el caso 2, se llevó a cabo una terapia a base de fluidos por la falta de ingestión de leche materna, por los desequilibrios electrolíticos y por la deshidratación moderada que presentó al llegar al HVUZ.

La terapia nutricional es de suma importancia y varía según la gravedad de la afección. Si el potro no se amamanta por sí solo, se puede utilizar una SNG permanente para proporcionar un aporte calórico adecuado (Bernard & Barr, 2011). Además, es de suma importancia que dentro de las seis horas de vida el potro obtenga anticuerpos a través del calostro; pues a diferencia de la especie humana, la placenta epiteliochorial de la yegua no permite la transferencia de inmunoglobulinas maternas al feto. Por ello, si no puede mamar durante las primeras horas de vida, se produce una falta de transferencia pasiva de inmunidad, complicando el cuadro. A los potros descritos en este trabajo, se les colocó una SNG para un correcto encalostrado. Sin embargo, únicamente al potro del segundo caso se le realizó una trasfusión de plasma debido a que el índice de sepsis realizado estaba alterado; ya que presentaba alteraciones en los análisis bioquímicos (Hipoglucemia), en el hemograma (Bajo hematocrito y bajas proteínas totales), así como una disminución de las IgG.

La alimentación enteral debe ser proporcionada con moderación en el potrillo estuporoso. En los casos graves, se debe evitar la alimentación enteral proporcionando una administración



continua de dextrosa intravenosa o una nutrición parenteral más completa evitando tanto la hiperglucemia como la hipoglucemias (Bernard & Barr, 2011; McSloy, 2008; Wong et al., 2011). También, hay que tener en cuenta que los potros presentan periodos normales de hipoglucemias post-parto, por lo que, no se recomienda el uso agresivo de dextrosa durante el tratamiento inicial (Katz, 2006).

En los casos analizados, la terapia nutricional ha sido de vital importancia en el tratamiento, pues se evita el fallo de trasferencia de inmunidad si se consigue encalostrar el potro antes de las seis horas de vida, además de, evitar la hipoglucemias. Ambos casos tuvieron que ser encalostrados por una SNG por su veterinario referente, manteniéndola en el caso 2 durante ocho días y retirándola en el caso 1 a la llegada al HVUZ, pues el potro presentaba reflejo de succión e ingería leche de un cubo por sí solo.

5.6.2 Anti-convulsionantes

Las convulsiones producen un aumento de la tasa metabólica cerebral, que a su vez conduce a una disminución de la glucosa en el cerebro, una disminución de ATP, un aumento del lactato y una liberación excesiva de aminoácidos excitotóxicos provocando una mayor lesión neuronal. Las convulsiones también provocan hipoventilación y apnea, lo que conduce a hipoxemia e hipercapnia (McAuliffe & Slovis, 2008). Éstas deben controlarse con una o dos dosis de diazepam (0,1-0,2 mg/kg, por vía IV), midazolán (bolos de 5 mg, luego una infusión constante [CRI de sus siglas en inglés continuous rate infusion] 2-6 mg/potro/h) o fenitoína (2,8-16,5 mg/kg PO cada 8 h), siendo el diazepam el fármaco de elección para la supresión inmediata y a corto plazo de las convulsiones (Bernard & Barr, 2011; Katz, 2006). En caso que el tratamiento a base de diazepam sea refractario, se puede utilizar fenobarbital (10-20 mg/kg, IV, durante quince minutos y luego 5 mg/kg, por PO dos veces al día) y continuar durante al menos cinco o siete días (Furr & Reed, 2008; MacKay, 2005; McAuliffe & Slovis, 2008). Se recomienda que el uso de ketamina y xilacina se evite en potros con EHI debido al posibilidad de que estos medicamentos contribuyan a aumentar la presión intracraneal (Katz, 2006). Es importante proteger al potro de las posibles lesiones durante una convulsión y también asegurarse de que las vías aéreas estén abiertas para prevenir la hipercapnia por oclusión, el edema pulmonar por presión negativa o la neumonía por aspiración (Katz, 2006; Wilkins, 2003).

5.6.3 Control del edema cerebral y el daño neuronal

Para llevar a cabo el control del edema cerebral se pueden emplear varios fármacos como el dimetil sulfóxido (DMSO) (0.25-1.0 g/kg IV cada 6-12 horas como solución al 10%), cuyos beneficios están más relacionados con su efecto como antiinflamatorio y eliminador de radicales



libres; o el manitol (0.25-1.0 g como solución al 20% cada 6-12 horas IV durante 15-20 minutos), pudiéndose emplear solo en aquellos casos en los que se ha demostrado que no hay hemorragia cerebral (Bernard & Barr, 2011; McAuliffe & Slovis, 2008). Éste último, puede conducir a diuresis osmótica y hipernatremia si se produce una sobredosis, pero se ha demostrado que disminuye el riesgo de infección intracranial (McAuliffe & Slovis, 2008). El uso del DMSO es controvertido, ya que hay estudios que afirman no haber encontrado diferencias en la recuperación de potros tratados con DMSO y los no tratados (Wilkins, 2003). Como no se han demostrado evidencias científicas, en ninguno de los dos casos descritos en este trabajo se ha instaurado una terapia con DMSO a pesar de los beneficios obtenidos en algunos estudios.

5.6.4 Hipotermia

La hipotermia ha sido documentada como un mecanismo de protección en múltiples procesos médicos (Gold, 2017). El mecanismo de acción de la hipotermia no sólo parece ralentizar el metabolismo neuronal, sino que tiene también la capacidad de inhibir la liberación de glutamato de las terminaciones nerviosas sináptica además de mejorar la absorción de glutamato por parte de los astrocitos y reducir la producción de radicales libres (Wong et al., 2011). Esta técnica terapéutica consiste en reducir la temperatura corporal a treinta y tres grados Celsius (C) en un plazo de seis horas y mantenerla a dicha temperatura durante setenta y dos horas. Múltiples estudios en la especie humana, muestran que la hipotermia disminuye el riesgo de mortalidad y de alteraciones durante el desarrollo neurológico (Cilio & Ferriero, 2010; Jacobs et al., 2013). Existe poca información sobre el uso de la hipotermia en potros neonatos; pero no se debe descartar la hipotermia como un posible tratamiento (Gold, 2017).

5.6.5 Compresión torácica (*Squeezing*)

Como se ha mencionado en el apartado de fisiopatogenia, recientemente se han publicado varios estudios en los cuales se ha demostrado la presencia de altos niveles de neuroesteroideos en potros neonatos con alteraciones en el comportamiento a causa de la EN (Madigan et al., 2012). Se ha formulado una hipótesis en la cual señalan que la transición del estado de inconsciencia en el útero al estado de conciencia extrauterino puede ser debido a una compresión física inducida en el parto. El Grupo de Investigación en Neurología Equina y Comparada de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de California, Davis, han investigado dicho mecanismo de acción. Tras experimentar una compresión física de veinte minutos de presión sostenida en el tórax con varios potros con EN simulando el canal del parto, han llegado a la conclusión de que este nuevo tratamiento podría acelerar la recuperación de dichos potros (Toth et al., 2012). Los investigadores sospechan que la presión ejercida



desencadena cambios de las concentraciones de neuroesteroideos que son críticos para la transición del potro de un estado de sueño en el útero a un estado de vigilia al nacer. Este procedimiento se debe emplear en potros de menos de tres días de edad y está contraindicado en aquellos que presentan fracturas costales, dificultades respiratorias o anomalías congénitas. Algunos estudios han revelado que los potros sometidos a este procedimiento se recuperaron más rápido que los que recibieron sólo una terapia médica, concluyendo que los animales a los que se sometió a la compresión torácica con o sin terapia médica tuvieron 3,7 veces más probabilidades de recuperarse que los que no recibieron dicho tratamiento (Aleman et al., 2017).

En el caso 1 presentado en este trabajo se realizó esta técnica de compresión torácica pero no se observaron cambios en la sintomatología neurológica tras su aplicación. Este resultado podría explicarse debido a que en nuestro paciente la técnica se aplicó a los 6 días de vida mientras que en los estudios publicados a este respecto se realizan siempre antes de los tres días de vida. En el caso 2, no se llevó a cabo dicha técnica, pues el año en el cual el potro ingresó en el HVUZ, era muy próximo a las primeras investigaciones realizadas en el año 2012 y no se disponía de suficiente información como para realizar las compresiones torácicas.

5.6.6 Tratamientos coadyuvantes

5.6.6.1 Bloqueadores de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)

Algunos autores recomiendan el Mg IV para el tratamiento de la EHI en potros (Galvin & Collins, 2004). Este bloquea la entrada del Ca en la célula, disminuyendo la liberación del glutamato. Se administran 50 mg/kg en un CRI durante la primera hora y luego se disminuye la dosis a 25 mg/kg/h. Sin embargo, se han publicado resultados contradictorios con respecto a la eficacia del Mg en la lesión hipóxica (Furr & Reed, 2008; McAuliffe & Slovis, 2008).

5.6.6.2 Antioxidantes/Eliminadores de radicales libres

Se han recomendado fármacos antioxidantes como el ácido ascórbico (100 mg/kg/día IV), la tiamina (5 mg/kg IV, lenta y subcutánea [SC] una vez al día) y la vitamina E (20 unidades internacionales [UI]/kg SC o PO, una vez al día), sin embargo, su penetración en el SNC es cuestionable y pueden tener poco valor cuando se administran después del daño cerebral (Furr & Reed, 2008; MacKay, 2005). No obstante, hay estudios en donde se observa que la tiamina aumenta la actividad de la bomba de sodio dependiente de ATP, regulando así la absorción de iones y disminuyendo el contenido de agua intracelular (Katz, 2006; McAuliffe & Slovis, 2008). El allopurinol es un fármaco muy barato que actúa como inhibidor de la xantina oxidasa,



eliminando radicales libres (Galvin & Collins, 2004). Hay estudios que afirman sus beneficios, pero, a día de hoy, la eficacia de este tratamiento en potros con EHI es discutible (Wong et al., 2011).

5.6.6.3 Otros tratamientos

A día de hoy, los glucocorticoides se han utilizado frecuentemente en neonatología equina pero no han demostrado ningún efecto beneficioso, sino todo lo contrario; ya que, pueden aumentar el flujo sanguíneo cerebral pudiendo contribuir al edema cerebral y provocar una supresión inmune exacerbando las infecciones secundarias (Bernard & Barr, 2011; MacKay, 2005; McAuliffe & Slovis, 2008).

En la especie humana se han investigado una serie de terapias como la administración de eritropoyetina (EPO), melatonina y desferroxamina, que podrían ser útiles en el tratamiento de la EHI en potros; ya que presentan acciones neuroprotectoras (Dickey et al., 2011). Otra de las terapias complementarias que se están investigando en medicina humana es el xenón junto a la hipotermia, los cuales se combinan para proporcionar una mayor neuroprotección (Hobbs et al., 2008). En la bibliografía consultada no se ha encontrado ningún estudio científico en las que se hayan probado estas dos últimas terapias en la especie equina.

5.7 PRONÓSTICO

Se ha observado que la mayoría de los potros que sobreviven los primeros cinco días de vida y demuestran una mejoría neurológica durante este período parecen tener un buen pronóstico. Sin embargo, el pronóstico es peor en potros que desarrollan sepsis concurrente, coma, episodios epilépticos o no muestran mejoría neurológica en los primeros días de vida (Galvin & Collins, 2004; Wilcox et al., 2009). El rendimiento deportivo futuro no está comprometido en potros que sobreviven sin complicaciones significativas (Katz, 2006; Wilkins, 2003).

En los casos descritos, el pronóstico que presentaban en el HVUZ era favorable, pues la evolución de la sintomatología neurológica y comportamental, había sido satisfactoria. No obstante, ambos potros fallecieron por causas desconocidas días después del alta hospitalaria; ya que no se pudo realizar ninguna prueba laboratorial ni ningún estudio anatomo-patológico *post-mortem*. Esto podría ser debido a las secuelas ocasionadas por la EHI, o bien por un mal manejo por parte de los propietarios.



6. CONCLUSIONES/CLONCLUSIONS

- I. La encefalopatía neonatal es un término amplio que incluye aquellos potros que desarrollan signos neurológicos no infecciosos en el período inmediatamente posterior al parto cuya etiología implica tanto procesos hipóticos isquémicos como desequilibrios endocrinos (neurosteroides).
 - II. La encefalopatía hipóxico isquémica es un síndrome incluido dentro de la encefalopatía neonatal relacionado con procesos hipóticos/isquémicos donde se producen alteraciones neuronales y trastornos en otros sistemas como el renal y el gastrointestinal.
 - III. Aparte de los procesos hipóticos/isquémicos en el desarrollo de la encefalopatía neonatal, los neuroesteroides juegan un papel importante; ya que son fundamentales para una buena adaptación del potro neonato a la vida extrauterina.
 - IV. La sintomatología de la encefalopatía neonatal presenta un cuadro neurológico que puede variar desde leve hasta muy grave y otras alteraciones comportamentales. El diagnóstico de esta enfermedad se ha de basar en la historia clínica del animal.
 - V. Las estrategias terapéuticas para este síndrome han de estar encaminadas al control de: los desequilibrios electrolíticos y ácido base, la correcta ventilación y perfusión tisular, el adecuado soporte nutricional, así como la prevención de las principales complicaciones secundarias como la septicemia neonatal.
 - VI. Los dos casos presentados en el trabajo mostraron un cuadro clínico compatible con encefalopatía neonatal. En ambos casos se aplicó una terapia de soporte según la sintomatología que presentaban evolucionando de forma satisfactoria hasta el momento de su alta hospitalaria.
 - VII. Los avances en los mecanismos fisiopatológicos y en la terapéutica en potros con encefalopatía neonatal están basados mayoritariamente en la extrapolación de estudios clínicos realizados en la especie humana.
-
- I. Neonatal encephalopathy is a broad term that includes foals that develop non-infectious neurological signs in the immediate post-partum period whose aetiology involves both ischaemic hypoxic processes and endocrine imbalances (neurosteroids).
 - II. Ischemic hypoxic encephalopathy is a syndrome included within neonatal encephalopathy related to hypoxic/ischaemic processes where neuronal alterations and disorders occur in other systems such as the renal and gastrointestinal systems.



- III. Apart from hypoxic/ischemic processes in the development of neonatal encephalopathy, neurosteroids play an important role; they are fundamental for a good adaptation of the newborn colt to extrauterine life.
- IV. The symptomatology of neonatal encephalopathy presents a neurological picture that can vary from mild to very serious and other behavioural alterations. The diagnosis of this disease must be based on the clinical history of the animal.
- V. The therapeutic strategies for this syndrome must be aimed at controlling: electrolytic imbalances and base acid, proper ventilation and tissue perfusion, adequate nutritional support, as well as the prevention of major secondary complications such as neonatal septicaemia.
- VI. The two cases presented in the report showed a clinical picture compatible with neonatal encephalopathy. In both cases, supportive therapy was applied according to the symptomatology they presented, evolving satisfactorily up to the time of their discharge from hospital.
- VII. The advances in physiopathological mechanisms and in therapeutics in foals with neonatal encephalopathy are based mainly on the extrapolation of clinical studies carried out in the human species.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido profundizar en un tema que despertó mi curiosidad desde que atendí en el año 2018 a una jornada de actualización en neonatología equina que tuvo lugar en la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza en la que se abordó el tema de la EHI. Además, me ha otorgado la oportunidad de comprender las distintas teorías sobre la fisiopatogenia de la EHI dada la controversia que existe a día de hoy. De igual manera, la lectura de los múltiples artículos me ha permitido ampliar mi visión sobre los distintos tratamientos que existen para la atención de los potros con EN.

También, he aprendido como se debe llevar a cabo tanto la búsqueda de información científica como la redacción de un texto de carácter científico. Del mismo modo, el predominio del inglés en el ámbito científico ha hecho que mejore mi agilidad en la comprensión y en el manejo del vocabulario técnico-veterinario en esta lengua.

Debo agradecer tanto personal como profesionalmente la colaboración y el apoyo a mis tutores, Antonio Romero Lasheras y Arantza Vitoria Moraiz, sin los cuales este trabajo no se hubiese podido llevar a cabo. También, agradecer a todo el servicio de grandes animales del HVUZ por prestarme la oportunidad de formarme bajo su tutela y potenciar mi vocación por los grandes animales.



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aleman, M. R., Pickles, K., Conley, A. J., Standley, S., Haggett, E., Toth, B., & Madigan, J. E. (2013). Abnormal plasma neuroactive progestagen derivatives in ill, neonatal foals presented to the neonatal intensive care unit. *Equine Veterinary Journal*, 45, 3-3.
- Aleman, M., Weich, K., & Madigan, J. (2017). Survey of veterinarians using a novel physical compression squeeze procedure in the management of neonatal maladjustment syndrome in foals. *Animals*, 7(9), 69.
- Allen, K. A., & Brandon, D. H. (2011). Hypoxic ischemic encephalopathy: Pathophysiology and experimental treatments. *Newborn and Infant Nursing Reviews*, 11(3), 125-133.
- Bernard, W. V., & Barr, B. (2011). *Equine pediatric medicine*. Kentucky, EEUU: CRC Press, Manson Publishing/The Veterinary Press.
- Bernard, W. (Noviembre de 2003). Jump-starting the dummy foal (neonatal maladjustment syndrome/hypoxic ischemic encephalopathy). En 49º congreso de American Association of Equine Practitioners. New Orleans, Louisiana, EEUU.
- Bernard, W., Reimer, J., Cudd, T., & Hewlett, L. (1995). Historical factors, clinicopathologic findings, clinical features, and outcome of equine neonates presenting with or developing signs of central nervous system disease. *American Association of Equine Practitioners*, 41, 222-224.
- Brunton, P. J., Russell, J. A., & Hirst, J. J. (2014). Allopregnanolone in the brain: Protecting pregnancy and birth outcomes. *Progress in Neurobiology*, 113, 106-136.
- Busl, K. M., & Greer, D. M. (2010). Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation*, 26(1), 5-13.
- Cilio, M. R., & Ferriero, D. M. (2010). Synergistic neuroprotective therapies with hypothermia. En *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 15(5), 293-298. San Francisco: El sevier.
- Cobos, A. A., & Cuervo, M. M. (2015). Neonatología equina: Cuidados y problemas comunes en el periodo periparto y las primeras semanas de vida. *ExtremaduraPRE: La Revista De La Asociación Extremeña De Criadores De Caballos De Pura Raza Española*, (22), 61-67.
- Conley, A. J. (2016). Review of the reproductive endocrinology of the pregnant and parturient mare. *Theriogenology*, 86(1), 355-365.
- Dickey, E., Long, S., & Hunt, R. (2011). Hypoxic ischemic encephalopathy—what can we learn from humans? *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1231-1240.



- Diesch, T., & Mellor, D. (2013). Birth transitions: Pathophysiology, the onset of consciousness and possible implications for neonatal maladjustment syndrome in the foal. *Equine Veterinary Journal*, 45(6), 656-660.
- Fowden, A., Forhead, A., & Ousey, J. (2012). Endocrine adaptations in the foal over the perinatal period. *Equine Veterinary Journal*, 44, 130-139.
- Furr, M., & Reed, S. M. (2008). *Equine neurology*. Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Galvin, N., & Collins, D. (2004). Perinatal asphyxia syndrome in the foal: Review and a case report. *Irish Veterinary Journal*, 57(12), 707.
- Galvin, N., & Corley, K. (2010). Causes of disease and death from birth to 12 months of age in the thoroughbred horse in Ireland. *Irish Veterinary Journal*, 63(1), 37.
- Giguere, S., Slade, J., & Sanchez, L. (2008). Retrospective comparison of caffeine and doxapram for the treatment of hypercapnia in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(2), 401-405.
- Gold, J. (2017). Perinatal asphyxia syndrome. *Equine Veterinary Education*, 29(3), 158-164.
- Graßl, M., Ulrich, T., & Wehrend, A. (2017). Inzidenz und Letalität häufiger neonataler Erkrankungen beim Fohlen während der ersten 10 Tage post natum in einer Veterinärklinik. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere*, 45(06), 357-361.
- Greenwood, A., Evans, J., & Smit, E. (2018). New brain protection strategies for infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Paediatrics and Child Health*, 28(9), 405-411.
- Hirst, J. J., Kelleher, M. A., Walker, D. W., & Palliser, H. K. (2014). Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 139, 144-153.
- Hobbs, C., Thoresen, M., Tucker, A., Aquilina, K., Chakkarapani, E., & Dingley, J. (2008). Xenon and hypothermia combine additively, offering long-term functional and histopathologic neuroprotection after neonatal hypoxia/ischemia. *Stroke*, 39(4), 1307-1313.
- Jacobs, S. E., Berg, M., Hunt, R., Tarnow-Mordi, W. O., Inder, T. E., & Davis, P. G. (2013). Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Katz, L. (2006). Perinatal asphyxia syndrome in a quarter horse foal. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 22(1), 193-208.
- Liu, F., & McCullough, L. D. (2013). Inflammatory responses in hypoxic ischemic encephalopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(9), 1121.



MacKay, R. J. (2005). Neurologic disorders of neonatal foals. *The Veterinary Clinics of North America Equine Practice*, 21(2), 387-406.

Madigan, J. E., Haggett, E., Pickles, K., Conley, A., Stanley, S., Moeller, B., . . . Aleman, M. (2012). Allopregnanolone infusion induced neurobehavioural alterations in a neonatal foal: Is this a clue to the pathogenesis of neonatal maladjustment syndrome?. *Equine Veterinary Journal*, 44, 109-112.

Martín-García, E., Darbra, S., & Pallarés, M. (2007). Implicación de los neuroesteroídes en la conducta normal y patológica. *Revisiones En Neurociencia*, 44, 661-676.

Massaro, A. N. (2015). MRI for neurodevelopmental prognostication in the high-risk term infant. *Seminars in Perinatology*, 39(2) 159-167.

McAuliffe, S. B., & Slovis, N. M. (2008). *Color atlas of diseases and disorders of the foal*. Philadelphia, EEUU: Saunders/Elsevier.

McSloy, A. (2008). Hypoxic ischaemic encephalopathy: Recognising and treating the dummy foal. *UK Vet Companion Animal*, 13(9), 4-8.

Molloy, E. J., & Bearer, C. (2018). Neonatal encephalopathy versus hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Research*, 84(5), 574.

Monreal, L., Taracón, I., Antequera, E., Viu, J., & Jordá, A. (2007). Principales problemas neurológicos de los potros. *Equinus*, 19 (3), 32-40.

Nair, J., & Kumar, V. (2018). Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children*, 5(7), 99.

Pasantes-Morales, H., & Vázquez-Juárez, E. (2012). Transporters and channels in cytotoxic astrocyte swelling. *Neurochemical Research*, 37(11), 2379-2387.

Ringger, N., Giguere, S., Morresey, P., Yang, C., & Shaw, G. (2011). Biomarkers of brain injury in foals with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), 132-137.

Rivas López, P. C., & Mantilla Olivella, W. R. (2009). Lesiones remotas ocasionadas por el síndrome isquemia-reperfusión en equinos, fisiopatología y alternativas terapéuticas. *Revista De Medicina Veterinaria*, 1(17), 53-68.

Rosddale, P. (1968). Abnormal perinatal behaviour in the thoroughbred horse. *British Veterinary Journal*, 124(12), 540-553.

Rosddale, P. D. (1972). Modern concepts of neonatal disease in foals. *Equine Veterinary Journal*, 4(3), 117-128.



- Stobart, J. L., & Anderson, C. M. (2013). Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 38.
- Tang, X., & Xing, F. (2013). Calcium-permeable AMPA receptors in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Biomedical Reports*, 1(6), 828-832.
- Toribio, R. E. (2019). Equine neonatal encephalopathy: Facts, evidence, and opinions. *The Veterinary Clinics of North America Equine Practice*, 35(2), 363-378.
- Toth, B., Aleman, M., Brosnan, R. J., Dickinson, P. J., Conley, A. J., Stanley, S. D., . . . Madigan, J. E. (2012). Evaluation of squeeze-induced somnolence in neonatal foals. *American Journal of Veterinary Research*, 73(12), 1881-1889.
- Volpe, J. J. (2012). Neonatal encephalopathy: An inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Annals of Neurology*, 72(2), 156-166.
- Wilcox, A., Calise, D., Chapman, S., Edwards, J., & Storts, R. (2009). Hypoxic/ischemic encephalopathy associated with placental insufficiency in a cloned foal. *Veterinary Pathology*, 46(1), 75-79.
- Wilkins, P. A. (2003). Encefalopatía hipóxica-isquémica: Encefalopatía neonatal. En *US Food Ad Drug Administration*, Laurel, EEUU.
- Wong, D., Wilkins, P. A., Bain, F. T., & Brockus, C. (2011). Neonatal encephalopathy in foals. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 33(9).
- Wong, D., Jeffery, N., Hepworth-Warren, K., Wiechert, S., & Miles, K. (2017). Magnetic resonance imaging of presumptive neonatal encephalopathy in a foal. *Equine Veterinary Education*, 29(10), 534-538.
- Xing, C., Arai, K., Lo, E. H., & Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 7(5), 378-385.