

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA



TESIS DOCTORAL

Correlación entre agentes etiológicos causantes de infecciones placentarias en yeguas preñadas y la presentación de osteocondrosis en su progenie

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marcos José Würschmidt

DIRECTORES

Javier López San Román
Consuelo Serres Dalmau
Paloma Fores Jackson

Madrid, 2018



**Correlación entre agentes etiológicos causantes de infecciones
placentarias en yeguas preñadas y la presentación de
osteochondrosis en su progenie.**

Tesis Doctoral que presenta:

Marcos José Würschmidt

Para obtener el grado de Doctor en Ciencias Veterinarias.

Directores:

Dr. Javier López San Román (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

Dra. Consuelo Serres Dalmau (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

Dra. Paloma Fores Jackson (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

Madrid, España 2015



**CORRELACIÓN ENTRE AGENTES ETIOLÓGICOS CAUSANTES
DE INFECCIONES PLACENTARIAS EN YEGUAS Y LA
PRESENTACIÓN DE OSTEOCONDROSIS EN SU PROGENIE**

**Presentada para la obtención del grado de Doctor por la
Universidad Complutense de Madrid**

Marcos José Würschmidt

Directores:

Dr. Javier López San Román (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

Dra. Consuelo Serres Dalmau (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

Dra. Paloma Fores Jackson (*Universidad Complutense de Madrid, España*)

En Madrid, 02 de Noviembre del 2015



Dedicatoria

Con todo mi cariño para las personas que siempre me alentaron y me motivaron a cumplir todos mis sueños. Apoyándome en todos mis nuevos proyectos y aunque lejos siempre sintiéndolos muy cerca.

Los llevo en mis pensamientos con todo mi afecto esta tesis se las dedico a, Mi Madre Angélica, hermanos, la familia Navarro y mi familia Escalada.

Agradecimientos

Al finalizar mi tesis después de tanto tiempo y esfuerzo me vienen a la memoria muchas cosas que sucedieron en el camino, solo cosas buenas y positivas que sin duda han producido un cambio en mi como profesional y como persona.

Quiero aprovechar este espacio para expresar mi gratitud de manera muy especial a mis tres directores los profesores Dra. Consuelo Serres Dalmau, Dra. Paloma Fores Jackson y Dr. Javier López San Román.

Al Dr. Monge por haberme ayudado desde el comienzo del proyecto marcándome las pautas de trabajo, enseñándome, aportando su tiempo y su apoyo incondicional a la hora de coleccionar los datos en todos estos años.



Al Dr. López San Román por creer en este proyecto siempre con una actitud positiva, compromiso y motivación desde el principio, desde que se lo propuse siempre dándome palabras de apoyo siendo la guía y un pilar fundamental para que este proyecto salga adelante.

Por otra parte agradezco también a Angélica por su constante empuje trasmitiéndome su fuerza y alegría. A mis amigos Javier Escalada, y Micaela Navarro por ayudarme en los detalles finales dando forma a este proyecto con su dedicación y esfuerzo, y a todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización del trabajo.



TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	15
1.2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
1.1 JUSTIFICACIÓN	19
1.1.1 HIPÓTESIS.....	19
1.1.2 Hipótesis específicas.....	20
1.1.3 OBJETIVO GENERAL.....	20
1.1.4 Objetivos específicos.....	20
2. MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 LA OSTEOCONDROSIS EN ANIMALES.....	21
2.2 LA OSTEOCONDROSIS EN EQUINOS.....	25
2.3 PROCESO DE OSIFICACIÓN ENDOCONDRA.....	28
2.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOCONDROSIS EN LOS EQUINOS	32
2.5 ETIOLOGÍAS PROPUESTAS PARA LA PRESENTACIÓN DE OSTEOCONDROSIS EN EQUINOS	39
2.6 GRADO Y VELOCIDAD DE CRECIMIENTO DEL ANIMAL	40
2.7 PREDISPOSICIÓN GENÉTICA	43
2.8 FACTORES BIOMECÁNICOS	49
2.8.1 Factores nutricionales asociados a osteocondrosis.....	52
2.9 PLACENTITIS COMO UNA POSIBLE CAUSA DE OSTEOCONDROSIS	55
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	61
3.1 ANIMALES A ESTUDIAR	61
3.2 EVALUACIÓN DE LAS PLACENTAS RECOGIDAS AL MOMENTO DEL PARTO	62
3.3 REGISTRO RADIOGRÁFICO	66
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	69
3.6 PROCESO DE TRATAMIENTO DE DATOS.....	69
4 RESULTADOS	71
5 DISCUSIÓN	82
6 CONCLUSIONES.....	97
7 LITERATURA CITADA	98



INDICE DE TABLAS

TABLA 1 FASES DE CRECIMIENTO.....	40
TABLA 2 HEREDABILIDAD ESTIMADA PARA LA PRESENTACIÓN DE OSTEOCONDROSIS EQUINA.....	47
TABLA 3 . EJEMPLO DE TABLA DE CONTINGENCIA 2X2 EMPLEADO PARA REALIZAR EL CÁLCULO DE LOS DATOS.....	70
TABLA 4 INCIDENCIA DE OSTEOCONDROSIS EN LOS POTROS NACIDOS DE YEGUAS CON PLACENTITIS Y NACIDOS DE YEGUAS SANAS.	73
TABLA 5 AGENTES ETIOLÓGICOS CAUSANTES DE PLACENTITIS	74
TABLA 6 RELACIÓN ENTRE LOS AGENTES CAUSANTES DE PLACENTITIS EN YEGUAS Y LA PRESENCIA DE OSTEOCONDROSIS EN SUS POTROS	73
TABLA 7 LA INCIDENCIA DE OSTEOCONDROSIS SEGÚN LA EDAD.....	77
TABLA 8 DETERMINACIÓN DE LA EDAD A LA CUAL SE PRESENTA LA OSTEOCONDROSIS EN POTROS GESTADOS CON PLACENTITIS INFECCIOSAS.....	74
TABLA 9 RELACIÓN ENTRE LA EDAD A LA GESTACIÓN Y EL AGENTE ETIOLÓGICO AISLADO DE YEGUAS CON PLACENTITIS	75
TABLA 10 EVALUACIÓN DE LA EDAD DE GESTACIÓN EN QUE SE DIAGNOSTICA PLACENTITIS POR <i>STREPTOCOCCUS ZOOEPIDEMICUS</i>	77
TABLA 11 RELACIÓN ENTRE EL AGENTE CAUSAL DE LA PLACENTITIS EN LAS YEGUAS Y LA ARTICULACIÓN AFECTADA EN EL POTRO	78
TABLA 12 ARTICULACIONES AFECTADAS DE OSTOCONDROSIS EN EL GRUPO CONTROL	78
TABLA 13 OSTEOCONDROSI VS GENERO.....	72
TABLA 14 PRUEBA DE HIPOTESIS PARA GENERO Y OSTEOCONDROSIS.....	75
TABLA 15 GENERO VS OSTEOCONDROSIS (POTROS NACIDOS DE YEGUAS SANAS)	79
Tabla 16 PRUEBA DE HIPOTESI PARA LA OSTEOCONDROSIS Y EL GENERO (potros nacidos de yeguas sanas).....	81



INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 CORTE SAGITAL DE LA EPÍFISIS, METÁFISIS Y DIÁFISIS DEL RADIO DISTAL DEL CABALLO. 1) COMPLEJO DEL CARTÍLAGO ARTICULAR-EPIFISIARIO. 2) CENTRO SECUNDARIO DE OSIFICACIÓN DE LA EPÍFISIS. 3) CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO METAFISIARIO. 4) CENTRO PRIMARIO DE OSIFICACIÓN DE LA DIÁFISIS. MUESTRA HISTOLÓGICA TEÑIDA CON AZUL DE TOLUIDINA EN DONDE SE OBSERVA LA ORGANIZACIÓN DE LOS CONDROCITOS EN LAS DIFERENTES ZONAS (HERNÁNDEZ-VIDAL ET AL., 2011).	29
FIGURA 2 CARTÍLAGO ARTICULAR EPIFISIARIO NORMAL DE LA CRESTA LATERAL DE LA TRÓCLEA DEL FÉMUR DEL CABALLO. MUESTRA TEÑIDA CON AZUL DE TOLUIDINA EN DONDE SE OBSERVA LA ORGANIZACIÓN DE LOS CONDROCITOS EN LAS DIFERENTES ZONAS DEL CARTÍLAGO ARTICULAR DEL CABALLO (HERNÁNDEZ-VIDAL ET AL., 2011).	31
FIGURA 3 LESIÓN TÍPICA DE OSTEOCONDROSIS DISECANTE EN LA CRESTA LATERAL DE LA TRÓCLEA DEL FÉMUR DE UN CABALLO DE 24 MESES DE EDAD. (HERNÁNDEZ-VIDAL ET AL., 2011).	33
FIGURA 4 CARTÍLAGO DE LA CRESTA LATERAL DE LA TRÓCLEA DEL FÉMUR DE UN CABALLO DE 14 MESES DE EDAD CON OSTEOCONDROSIS. MUESTRA HISTOLÓGICA TEÑIDA CON AZUL DE TOLUIDINA DONDE SE OBSERVA PÉRDIDA DE LA TINCIÓN METACROMÁTICA DE LA MATRIZ EXTRACELULAR Y UNA UNIÓN CONDRO-ÓSEA IRREGULAR TÍPICAS DE LA OSTEOCONDROSIS. (BARRA = 50 MM). (RODRÍGUEZ – TOVAR ET AL., 2011).	34
FIGURA 5 LESIÓN DE OSTEOCONDROSIS, SE OBSERVA UN ÁREA DE CARTÍLAGO NECRÓTICO RODEADA POR GRUPOS O CLUSTERS DE CONDROCITOS. SECCIÓN TEÑIDA CON H & E. (BARRA = 50 MM). MORA – VALDEZ ET AL., 2010	35
FIGURA 6 SUPERFICIE ARTICULAR DE LA CRESTA LATERAL DE LA TRÓCLEA DEL FÉMUR DISTAL DE UN CABALLO CON OSTEOCONDROSIS.	46
FIGURA 7 ESPÉCIMEN DE LA TIBIA DISTAL DE UN CABALLO CON OSTEOCONDROSIS QUE MUESTRA FRAGMENTACIÓN DE LA PARTE CRANEAL DE LA CRESTA SAGITAL MEDIA. (HERNÁNDEZ-VIDAL ET AL., 2011).	51
FIGURA 8 FORMATO DE INFORME DEL LABORATORIO (PAG 1)	64
FIGURA 9 FORMATO DE INFORME DEL LABORATORIO (PAG 2)	65
FIGURA 10 EQUIPO RADIOGRÁFICO DIGITAL PORTATIL UTILIZADO SOUND -EKLIN	67
Figura 11 EQUIPO RADIOGRAFICO DIGITAL PORTATIL	68
FIGURA 11 RADIOGRAFIA DE OSTEOCONDROSIS	68



Resumen

El estudio tiene por objetivo evaluar la presentación de *placentitis* de origen infeccioso en yeguas pura sangre inglés (PSI), y su relación con la presentación de osteocondrosis (osteocondritis disecante y/o quistes óseos subcondrales) en potros PSI nacidos de madres que presentaron placentitis (factor de riesgo) de origen infeccioso (*Nocardia spp*, *Streptococcus equi equi*, *Streptococcus equi zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Homgos*, *Leptospira spp etc*), durante su gestación.

Cabe mencionar que las placentitis de origen infeccioso no han sido hasta el momento evaluadas como causas de osteocondrosis, debido a ello, el presente estudio, realizará una evaluación de las placentitis como uno de los factores de riesgo en la presentación de osteocondrosis en potros nacidos de madres que presentaron infecciones placentarias durante su gestación.

Se realizó un estudio epidemiológico, longitudinal, retrospectivo, de Casos y Controles para evaluar la frecuencia de presentación de osteocondrosis en potros Pura Sangre Inglés nacidos de madres que presentaron placentitis de origen infeccioso durante su gestación. Usando para tal fin los registros de casos del Hospital Hagyard Equine Medical Institute, Lexington, Kentucky, USA que comprendió un periodo de estudio entre 2004 al 2010.

La información fue obtenida directamente de los registros, para su posterior evaluación. Para realizar la determinación de placentitis como factor de riesgo, cada una de las placentitis positivas a algún microorganismo fue considerada como población expuesta.



Los criterios de inclusión de los animales de este estudio fueron la raza, diagnóstico de gestación positivo, diagnóstico positivo a placentitis de origen infeccioso y gestación llevada a término con nacimiento de potros que sobrevivieron con el fin de poder realizar la evaluación de osteocondrosis en su progenie.

Estos criterios de inclusión, se describieron con anterioridad por conveniencia para el estudio y se consideró una muestra de 397 yeguas de pura sangre inglés con placentitis de origen infeccioso con gestación llevada a término y con potros viables con registros clínicos de 0-18 meses. Las placentas fueron enviadas a para el diagnóstico al laboratorio de la universidad de Kentucky (Livestock Disease Diagnostic Center University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA).

El diagnóstico de las placentitis fue realizado antes del parto, mediante evaluaciones rutinarias por ecografía de las yeguas gestantes, se obtuvieron muestras de placenta y líquido amniótico en el momento del parto para realizar la confirmación del diagnóstico, persistencia de la infección o aislamiento del microorganismo.

Se estableció un grupo control de un $n= 397$ potros evaluando los registros de yeguas de raza pura sangre inglés que no cursaron con placentitis durante su gestación. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron la raza, diagnóstico de gestación positivo, procedentes del mismo entorno que el grupo en estudio y gestación llevada a término con nacimiento de potros que sobrevivieron con el fin de poder realizar la evaluación de osteocondrosis.

Las revisiones mediante ecografía en ambos grupos fueron realizadas en cada establecimiento de manera mensual a partir del diagnóstico de gestación y en cada ecografía se realiza la evaluación del grosor placentario, la cantidad de líquido y la dilatación del cérvix.



Para realizar el estudio de factores de riesgo, se evaluó la edad de gestación a la cual se presentaron las placentitis. Las placentitis fueron clasificadas cronológicamente a partir de la observación de los primeros signos ecográficos: menores de 90 días, de 91-180 días, 181-270 días y mayores a 270 días. Esta variable fue evaluada para cada uno de los agentes etiológicos encontrados con la finalidad de determinar la relación entre este factor y la presentación de osteocondrosis en los potros.

Posterior a la identificación de las yeguas que presentaron placentitis de origen infeccioso, por cualquiera de los agentes etiológicos encontrados, se procedió a la búsqueda de los resultados de los registros radiográficos de los potros nacidos de estas yeguas (grupo en estudio), aplicando el mismo procedimiento para potros nacidos de yeguas sin placentitis (grupo control). A todos los potros de ambos grupos se les realizó un control radiológico entre los 0- 6 meses y los 6-18 meses de edad.

Para poder realizar un diagnóstico adecuado y determinación de presencia de osteocondrosis en los potros fueron necesarias diferentes proyecciones radiográficas hasta un total de 30 proyecciones por animal. Los potros que sufrieron osteocondrosis, fueron clasificados en grupos de edades basándose en el momento en que la osteocondrosis fue radiológicamente visible en alguna de sus articulaciones, (0-6 meses, 6-18 meses de edad), para poder identificar alguna relación con alguno de los microorganismos causantes de placentitis.

De un total de diez agentes etiológicos fueron encontrados como causantes de placentitis en yeguas preñadas, los agentes infecciosos con mayor prevalencia fueron *Streptococcus zooepidemicus* (33.75%, $X^2=26,963$) y *Streptococcus equisimilis* (15.36%, $X^2=2,260$), ambos agentes se encontraron de manera frecuente a lo largo de la gestación de las yeguas, 57 (14,35%) potros presentaron osteocondrosis y 340 fueron negativos.



Con respecto al momento de la aparición de OC en los potros, el porcentaje de presentación de osteocondrosis durante los 0-6 meses de vida del grupo control fue de 12,19% (n=41) mientras que los potros del grupo en estudio el porcentaje resulto muy superior del 45.61% (n=57)

Los resultados obtenidos en el grupo de estudio sobre las principales articulaciones que se encontraron afectadas por osteocondrosis en los potros, determinaron que la articulación que más presentó afecciones fue el tarso (33,82%).

La distribución de estos agentes etiológicos a lo largo de la gestación es un factor importante para el conocimiento de la epidemiología de las placentitis infecciosas en yeguas. En el caso de *Streptococcus zooepidemicus*, mantuvo una distribución similar a lo largo de todo el período de gestación con una frecuencia ligeramente mayor en el última mitad de la gestación (>180 días).

La placentitis infecciosa por *Streptococcus zooepidemicus* en yeguas con gestaciones mayores a 180 días mostraron relación con la presentación de osteocondrosis en su progenie.

En el presente estudio se evaluaron machos y hembras para determinar si el sexo de la cría se encuentra relacionado con la aparición de osteocondrosis, sin embargo la evaluación mostró no tener ninguna relación entre ambos factores. Este factor puede estar enmascarado por la nutrición y el estado de desarrollo de los animales.



Summary

The study aims to assess the presentation of placentitis of infectious origin in English thoroughbred mares (PSI) and its relation to the presentation of osteochondrosis (osteochondritis dissecans and / or subchondral bone cysts) PSI foals born to mothers who had placentitis (risk factor) of infectious origin (*Nocardia* spp, *Streptococcus equi equi*, *Streptococcus equi zooepidemicus*, *Escherichia coli*, *Homgos*, *Leptospira* spp etc.) during their pregnancy.

It is noteworthy that the placentitis of infectious origin have not been so far evaluated as causes of osteochondrosis, because of this study will make an assessment of placentitis as one of the risk factors in the presentation of osteochondrosis in foals born to mothers who had placental infections during pregnancy.

An epidemiological, longitudinal and retrospective case control study was conducted to evaluate the frequency of occurrence of osteochondrosis in Thoroughbred foals born to mothers who had placentitis by infection during pregnancy. Using for that purpose records cases at Hagyard Equine Medical Institute Hospital, Lexington, Kentucky, USA that included a study period from 2004 to 2010.

The information was obtained directly from records, for further evaluation. To make the determination of placentitis as a risk factor, each of the positive placentitis was considered some microorganism as exposed population.

The inclusion criteria of the animals in this study were the race, positive pregnancy diagnosis, positive diagnosis of infectious origin placentitis and pregnancy carried to term with the birth of foals that survived in order to allow the assessment of osteochondrosis in their offspring .

This inclusion criteria previously described for convenience for the study and a sample of 397 English thoroughbred mares with placentitis of infectious origin with pregnancy carried to term and viable foals with clinical records of 0-18 months are considered. The placentas were sent to the laboratory for diagnosis of the University of Kentucky (Livestock Disease Diagnostic Center University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA).



The diagnosis of placentitis was conducted before delivery through routine testing by ultrasound of pregnant mares, samples of placenta and amniotic fluid obtained at birth for confirmation of diagnosis, persistent infection or isolation of the organism.

A control group n = 397 foals evaluating records of English thoroughbred mares that coursed with placentitis during pregnancy was established. Inclusion criteria for the control group were race, positive diagnosis of pregnancy, from the same environment as the study group and pregnancy carried to term with the birth of foals that survived in order to allow the assessment of osteochondrosis.

Revisions made by ultrasound in both groups were conducted at each facility on a monthly basis from pregnancy diagnosis and ultrasound assessment every placental thickness, the amount of liquid and dilation of the cervix is performed.

For the study of risk factors, gestational age at which placentitis presented was evaluated. The placentitis were classified chronologically from the observation of the first ultrasonography signs: less than 90 days, 91-180 days, 181-270 days and over 270 days. This variable was evaluated for each of the etiologic agents found in order to determine the relationship between this factor and the presentation of osteochondrosis in foals.

After the identification of mares presented placentitis of infectious origin, by any found etiologic agents, we proceeded to search for the results of radiographic records foals born to these mares (study group), applying the same procedure for foals born to mares without placentitis (control group). All foals of both groups underwent a radiological control among 0- 6 months and 6-18 months.

In order to make a proper diagnosis and determination of the presence of osteochondrosis in foals different radiographic views were necessary to a total of 30 screenings per animal. Colts that suffered from osteochondrosis, were classified into age groups based on the time osteochondrosis was radiographically visible in some of their joints (0-6 months, 6-18 months old) in order to identify any relationship with any of microorganisms that cause placentitis.



Of a total of ten etiologic agents were found to cause placentitis in pregnant mares, infectious agents with the highest prevalence were *Streptococcus zooepidemicus* (33.75%, $X^2 = 26.963$) and *Streptococcus equisimilis* (15.36%, $X^2 = 2,260$), both agents are found frequently throughout gestation mares, 57 (14.35%) foals were presented osteochondrosis and 340 were negative.

With respect to time of onset of OC in foals, the percentage of osteochondrosis presentation during the 0-6 months of life of the control group was 12.19% (n = 41) while the Colts study group was much higher percentage of 45.61% (n = 57)

The results of the study group on the major joints that were found affected by osteochondrosis in foals, determined that the joint was more affected presented Tarsus (33.82%).

The distribution of these etiological throughout gestation agents is important for the understanding of the epidemiology of infectious factor placentitis in mares. In the case of *Streptococcus zooepidemicus*, it maintained a similar throughout the gestation period with a slightly more often in the last half of gestation distribution (> 180 days).

Infective by *Streptococcus zooepidemicus* placentitis in mares older than 180 days gestation showed connection with the presentation of osteochondrosis in their progeny.

In the present study, we evaluated males and females to determine whether the sex of the offspring is related to the appearance of osteocondrosis, in this study we found no relationship between the two. This factor can be masked by nutrition and the state of development of the animals.



1. Introducción

En la actualidad numerosos estudios se han realizado respecto a las enfermedades que afectan el sistema locomotor de los equinos (Riley et al., 1998; Muirhead et al., 2003; Giroudrox et al., 2009; Lykkjen et al., 2012). Estas patologías han cobrado relevancia debido a que un porcentaje de equinos son retirados de manera prematura de las actividades deportivas y sacrificados, porque sufrieron algún tipo de afección en su sistema locomotor (Muirhead et al., 2003), lo cual disminuía o imposibilitaba un óptimo rendimiento físico en el desarrollo de la actividad zootécnica que realizaban (Wallin et al., 2000; Van Hoogmoed et al., 2003).

El problema se encuentra en el sistema musculo esquelético, concretamente en el sistema locomotor de equinos, y dependen de diversos factores (Levine et al., 2008), dentro de los cuales, los inherentes a la actividad física están altamente relacionados a la distribución de la carga y al desgaste de las articulaciones debido al uso o al sobre esfuerzo al que se somete al animal (Lepeule et al., 2013).

Algunos estudios demuestran que sitios anatómicos expuestos a un mayor estrés mecánico se encuentran predispuestos al desarrollo de patologías articulares crónicas (Van Weeren y Barneveld, 1999a).

Sin embargo, algunos animales manifiestan signos clínicos de lesiones articulares a edades muy tempranas (Lepeule et al., 2009), dentro de estas patologías se encuentran las artritis sépticas, osteítis y osteomielitis (Hardy, 2006), diferentes tipos de patologías articulares degenerativas juveniles y patologías naviculares (Sirin y Alkan, 2010).



La osteocondrosis es uno de los problemas articulares que afectan a gran variedad de animales (Woodard et al., 1987; Wejener y Heje, 1992) y tiene alta prevalencia en equinos (Olstad et al., 2007; Lykkjen et al., 2012). Fue descrita por primera vez por Nilsson en Suecia en 1947, pero no fue hasta finales de 1960 y principios de 1970 que se le dio el nombre de "osteochondritis disecante", término que fue utilizado por primera vez por König (1888), para describir intra-fragmentos osteocondrales articulares en el hombre.

Sin embargo el término osteochondritis fue reemplazado por el término osteocondrosis, por ser más adecuado, debido a que la inflamación no es siempre una característica de la lesión primaria (Ythreus et al., 2007).

La osteocondrosis es definida como una condición idiopática caracterizada por desórdenes de osificación endocondral, que incluyen tanto condrogénesis como osteogénesis, lo que sobreviene en una degradación de cartílago que recubre las epífisis y los huesos, debido a hiperemia e invasión por vasos sanguíneos, engrosamiento de las paredes cartilaginosas con posterior calcificación y necrosis de algunas zonas de cartílago epifisiario causando dolor, posterior inflamación y osificación anormal de las articulaciones (Ythreus et al., 2007).

Muchas etiologías se asocian a la presentación de osteocondrosis (OD) en equinos, como son una alta tasa de crecimiento, características genéticas (Pieramati et al., 2003; Van Greven-hof et al., 2009; Lampe et al., 2009; Lewzuck y Kossakowska, 2012), traumas físicos (Barneveld y Weeren, 1999), factores nutricionales y características anatómicas propias del animal (Ythreus et al., 2007).



Sin embargo, otras etiologías de origen infeccioso son poco estudiadas y correlacionadas con OD en equinos.

Algunos autores han aportado hallazgos de infecciones placentarias en yeguas gestantes relacionados con la viabilidad del neonato. (Cummins et al., 2008)

También la presentación de OD en animales jóvenes (Olstad et al., 2007) hace sospechar que algunas lesiones causadas probablemente desde su vida uterina puedan causar este padecimiento en animales de corta edad.

Hardy (2006), estableció varios factores de riesgo que predisponen a la presentación de artritis sépticas, osteítis y osteomielitis en potros, discutiendo parte de la patogénesis; distingue el desarrollo de disturbios vasculares a nivel del cartílago epifisiario, que conllevan a una disminución del riego vascular, degeneración y necrosis.

Stewart et al. (2002), menciona que en potros las articulaciones son algunos de los sitios afectados posteriormente a una septicemia por *Actinobacillus* sp., lo cual podría ser causa de la presentación de una OD posterior debido a problemas vasculares causados por la septicemia. Por ello, las lesiones durante la vida uterina deben de ser consideradas de mayor relevancia para el desarrollo adecuado de los potros después del nacimiento.

Muchos agentes etiológicos pueden estar implicados y han sido descritos en la presentación clínica de placentitis y OD en sus crías. Petrites-Murphy et al. (1996), aportaron al respecto que entre las placentitis infecciosas en yeguas se encuentran las infecciones causadas por *Cryptococcus neoformans*.



Otros agentes etiológicos implicados en yeguas con placentitis son *Streptococcus spp.* (Liu y Troedsson, 2008), *Nocardia spp* y *Pseudomonas spp*, (Hong et al., 1993; Beltaire et al., 2012), por lo deberían llevarse a cabo estudios epidemiológicos sobre estos tres agentes etiológicos causantes de placentitis en yeguas gestantes para determinar el papel que pueden jugar estos procesos en la presentación de OD en equinos jóvenes.

1.2 Justificación, hipótesis y objetivos

La osteocondrosis es una patología que afecta ampliamente a los equinos y su origen etiológico es considerado multifactorial. Dentro de estas causas, las genéticas, traumáticas, nutricionales y relacionadas con el rápido desarrollo de los animales (Praud et al., 2013), son las más estudiadas y existe información de literatura al respecto.

Sin embargo, existen otras etiologías como las infecciosas, de las cuales, las infecciones uterinas de yeguas gestantes por agentes patógenos podrían estar relacionadas con la posterior presentación de osteocondrosis en la progenie, aunque han sido proporcionalmente menos estudiadas en relación a las otras causas descritas con anterioridad.



1.1 Justificación

Una de las patologías del sistema musculo esquelético más estudiadas en equinos es la osteocondrosis. El enfoque de los estudios se ha dirigido hacia las causas (factores), directamente observables como son las genéticas y las relacionadas a los traumas físicos; sin embargo, las infecciones uterinas causadas por agentes patógenos que afectan a la condrogénesis en útero, la producción de fibras de colágeno, la producción de proteoglicanos y glucosaminoglicanos y osteogénesis en sitios anatómicos de producción de cartílago como en las articulaciones, han sido poco estudiadas.

Los problemas del desarrollo antes del nacimiento pueden ser un factor de riesgo de importancia para la presentación de osteocondrosis en sus crías (Lecocq et al. 2008)

Por ello, se requiere enfocar los estudios hacia nuevas posibles causas de osteocondrosis, y manejar factores de riesgo, para tratar de prevenir la presentación de esta afección y contribuir a disminuir su prevalencia en los equinos.

1.1.1 Hipótesis

Ha. Existe una relación entre la presencia de placentitis y sus agentes etiológicos y la presencia de osteocondrosis en su progenie.



1.1.2 Hipótesis específicas

- Ha. Existe relación entre la incidencia de ostocondrosis en yeguas sanas y yeguas con placentitis.
- Ha. Existe relación entre la edad de aparición de la ostocondrosis en potros nacidos en yeguas sanas y yeguas con placentitis.
- Ha. Existe relación de los diferentes agentes etiológicos aislados de las placentitis con la incidencia de ostocondrosis y su momento de aparición.

1.1.3 Objetivo general

Determinar la relación entre la presencia de placentitis y sus agentes etiológicos y la presencia de ostocondrosis en su progenie.

1.1.4 Objetivos específicos

- Determinar la incidencia de ostocondrosis en yeguas sanas y en yeguas con placentitis
- Determinar la relación entre la edad de aparición de ostocondrosis en potros nacidos en yeguas sanas y yeguas con placentitis.
- Determinar la relación de los diferentes agentes etiológicos aislados de las placentitis con la incidencia de ostocondrosis y su momento de aparición.



2. Marco Teórico

Existen diversos aspectos inherentes a la ostocondrosis en los animales domésticos y se tienen un mayor enfoque de esta patología en equinos. La patogenia de este padecimiento se produce en el crecimiento óseo. Las causas de la ostocondrosis que se origina y desarrollan en articulaciones se relacionan con las placentitis de origen infeccioso en yeguas como una posible causa de ostocondrosis en sus crías.

Se ha realizado una búsqueda detallada de los microorganismos encontrados en las placentitis de las yeguas, con la finalidad de ofrecer una base amplia y clara de esta patología en los equinos, y poder discutir más adelante los resultados observados en el presente estudio.

2.1 La Osteocondrosis en animales

La osteocondrosis es considerada la principal afección de origen degenerativo en tejido óseo que se han observado en varias especies y razas de animales domésticos (Riley et al., 1998).

La osteocondrosis (discondrodisplasia) es un defecto de la osificación endocondral (Olstad et al., 2011), que puede resultar en diversas manifestaciones que dependen de la zona afectada. Estas manifestaciones incluyen osteocondritis disecante y algunas lesiones quísticas endocondrales. La osteocondrosis fue inicialmente definida como un alteración de la diferenciación celular del cartílago en crecimiento (Olsson, 1978).



Generalmente, se considera el resultado de un fallo en la osificación endocondral y por tanto puede afectar el cartílago epifisario o el cartílago en crecimiento metafisial. La osteocondrosis puede generar la disminución de la cantidad de cartílago en la articulación, los fragmentos afectados pueden desprenderse y generar osteofitos intra-articulares o la parte de cartílago afectada puede necrosarse y formar una lesión quística subcondral (Olstad et al., 2011).

La osificación endocondral se lleva a cabo principalmente en las placas de crecimiento metafisarias o fisis de crecimiento. Las fisis son las responsables del crecimiento longitudinal del hueso, mientras el cartílago epifisario en crecimiento es el responsable de la conformación de los extremos distales y proximales de los huesos largos (Olstad et al., 2011). La integridad del cartílago articular puede empezar a deteriorarse en su superficie debido a procesos de osteocondrosis en el cartílago de crecimiento epifisario, conllevando a la formación de lesiones articulares u osteofitos que pueden fragmentarse y quedar dentro de la cavidad articular.

La osteocondrosis, es una patología común del cartílago en desarrollo tanto en humanos como en los animales domésticos (Bohndorf, 1998). Este proceso se ha registrado en diversas especies, como cerdos, perros, vacas, gatos, ratas y caballos (Thompson, 2007). La osteocondrosis se ha establecido como la principal causa de debilidad esquelética de las extremidades en cerdos y de claudicación en caballos jóvenes de alto rendimiento (Hernández et al., 2011).

Los aspectos clínicos, patológicos, bioquímicos y moleculares de la osteocondrosis han sido extensamente estudiados en caballos, cerdos y aves. Sin embargo la mayoría de estos estudios han sido realizados en animales con signos clínicos evidentes, por lo cual los cambios radiográficos o las lesiones macroscópicas representan los estados crónicos de la enfermedad.



La interpretación de los resultados de estos estudios radiográficos puede ser de difícil interpretación debido a que los cambios observados pueden reflejar una combinación de procesos degenerativos y reparativos más que los eventos primarios o iniciales de la enfermedad (Ytrehus et al., 2007).

La aproximación exacta para determinar la secuencia de eventos en la patogénesis de la osteocondrosis, es examinar las lesiones subclínicas (Olstad et al., 2007; Ytrehus et al., 2007). Sin embargo, detectar las principales lesiones subclínicas en una etapa inicial se hace aún más difícil, debido que puede ocurrir en etapas tan tempranas como los primeros meses de vida o inclusive ser generado en utero (Lecocq et al., 2008; Olstad et al., 2008a; Ekman et al., 2009).

Las lesiones tempranas pueden involucrar procesos moleculares y es difícil de diferenciar de los eventos fisiológicos normales asociados al desarrollo. Las recientes investigaciones en vascularización epifisiaria y desarrollo en fetos y potros jóvenes comienzan a aportar información sobre este tema tan poco conocido (Lecocq et al., 2008; Olstad et al., 2008ab; Olstad et al., 2009; Olstad et al., 2011).

En cerdos, las lesiones más tempranas pueden observarse como condronecrosis del cartílago epifisiario en crecimiento. Estas lesiones microscópicas están asociadas a la presencia de vasos sanguíneos necróticos. Las lesiones necróticas son idénticas a aquellas inducidas en cerdos por interrupción del aporte sanguíneo del canal vascular que irriga al cartílago epifisiario, por tanto la hipótesis inicial sugería que el aporte sanguíneo al cartílago epifisiario jugaba un papel importante en la osteocondrosis en cerdos (Woodard et al., 1987; Carlson et al., 1995). Posteriores estudios demostraron que la osteocondrosis puede originarse debido a un defecto en el aporte de sangre al cartílago subcondral (Olstad et al., 2011).



Estas observaciones fueron posteriormente comprobadas por microangiografía de los vasos sanguíneos que irrigan al cartílago articular, con hallazgos de lesiones de osteocondrosis localizadas en las áreas de avascularidad en el cartílago epifisiario asociadas a vasos sanguíneos necróticos en canales de cartílago en cerdos (Carlson et al., 1991).

El aporte vascular al cartílago articular en crecimiento en sitios específicos es equitativo y tiene simetría bilateral (Carlson et al., 1995; Ytrehus et al., 2007). La lesión espontánea en la etapa temprana de la enfermedad siempre ocurre en sitios predecibles de los cóndilos femorales en cerdos, en un área con pobre aporte vascular (Carlson et al., 1991).

Las fibras de colágeno tipo II son inicialmente pequeñas e incrementan progresivamente su tamaño con la madurez. Un incremento en el número de fibras de colágeno pequeñas sugiere un incremento en su síntesis, esto se ha detectado en la matriz extracelular del cartílago porcino con lesiones de osteocondrosis (Ekman et al., 1990).

Se realizó en bovinos un estudio de osteocondrosis en el complejo del cartílago articular epifisiario, para ello se contó con tres terneros de 0 a 15 semanas de edad tomando en cuenta las principales articulaciones torácicas y pelvianas. Los terneros no presentaban dolor articular, inflamación o enfermedad articular alguna. Se encontraron lesiones en 3 terneros machos, el primer ternero de 54 días de edad tuvo lesiones en el cartílago epifisiario articular del radio proximal y el metatarso distal, en el segundo ternero las lesiones fueron encontradas en la parte proximal del radio, en metacarpo distal y el hueso metatarso en su parte distal. En estos dos terneros las lesiones fueron muy similares caracterizadas por engrosamiento focal del cartílago de crecimiento conteniendo un área de condrólisis con acúmulo de condrocitos en la periferia.



En el tercer ternero, las lesiones se localizaban únicamente en el radio proximal, y se hallaron fisuras con zonas extensas de capas basales de cartílago engrosado hacia la superficie articular. La médula ósea subcondral fue fibrótica y rica en nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), sin embargo se encontraron también hemorragias y zonas inflamadas en la zona afectada (Wegener y Heje, 1992).

2.2 La osteocondrosis en equinos

Al nacer el potro, sólo parte de su esqueleto está osificado; durante el desarrollo fetal temprano, el esqueleto primario está formado por estructuras cartilaginosas que se osifican a partir de los centros de osificación (Van Weeren, 2006), los cuales se localizan en la parte central de la diáfisis de los huesos largos (centro de osificación primario) y en la epífisis (centro de osificación secundario) (Figura N° 1).

Los centros de osificación se encuentran típicamente localizados en la parte central de la diáfisis de los huesos largos, y en las epífisis donde los huesos se unen por medio de las articulaciones (Muirhead et al., 2003, Schober M., 2003). El proceso de osificación en el caballo es más eficiente que en otras especies. En el potro, al nacer existe una cantidad considerable de cartílago en la zona de transición llamada fisis, situada entre la diáfisis y epífisis así como en el complejo del cartílago articular epifisiario; estas áreas son las encargadas del crecimiento (Butler et al., 1993).

La fisis o placa de crecimiento, es responsable del desarrollo longitudinal de los huesos largos. El cartílago epifisiario, debajo de la superficie del cartílago articular, permite el aumento del tamaño de la articulación mediante el proceso de formación cartilaginosa y subsiguiente osificación (Hernández et al., 2011),



El proceso de osificación endocondral es muy activo durante la etapa temprana de vida del animal; esta actividad disminuye gradualmente durante el desarrollo y se detiene cuando se osifican las placas fisiarias y termina el crecimiento. Esto ocurre generalmente en la fisis proximal del hueso del húmero y el fémur, los cuales se cierran en el potro entre los 24 y 26 meses de edad.

Las primeras lesiones endocondrales pueden ocurrir en la etapa prenatal o postnatal (Lecocg et al., 2008). En esa etapa la osificación endocondral es muy elevada y la calcificación celular puede no ser completada de forma adecuada y por tanto, el crecimiento del hueso es menor, con la subsecuente protrusión del cartílago endocondral, pudiendo producirse necrosis del cartílago y formación de osteofitos hacia la cavidad articular (Jeffcott y Henson, 1998).

La osteocondrosis, es un alteración en el proceso de osificación endocondral (Jeffcott, 1991), por el que la osificación, aunque en ciertas etapas es normal, sufre alteraciones en otras fases del proceso, lo que resulta en una osificación irregular junto con un engrosamiento del cartílago (Ytrehus et al., 2007). Aunque en otras especies el problema puede encontrarse tanto en las placas de crecimiento como en la superficie articular, en equinos la gran mayoría de las veces se encuentra afectada superficie articular (Van Weeren, 2006).

En equinos algunas de las articulaciones más afectadas son la articulación del carpo, hombro, tarso, femorotibiorotuliana y vértebras cervicales; las cuales durante la afección se encuentran inflamadas, con presencia de dolor a la palpación y provocan claudicación del animal (Sirin y Alkan, 2010).



Un estudio describió diversas lesiones encontradas en los potros afectados por este proceso. En un potro de 45 días de edad se observó que las articulaciones femoropatelares izquierda y derecha se encontraban aumentadas de tamaño y con un contenido de 200 a 300 ml de líquido articular anormal. Se observó un área de osteocondrosis isquémica y se localizaron fragmentos articulares y lesiones en un área triangular en la tróclea lateral derecha, similar al segundo caso, en donde también se encontró afectada la articulación femoral derecha.

En general, el autor señala varias observaciones en las osteocondrosis que presentan los potros, entre las que destacan las lesiones situadas en la unión osteocondral, las cuales alcanzan más de un 95% de los casos, y presentan necrosis de los canales de los vasos sanguíneos articulares, el 100% de estos casos presentaron necrosis de condrocitos lo cual indica la elevada relación entre un aporte sanguíneo ineficiente, la necrosis de condrocitos y la presentación clínica de la osteocondrosis en potros menores a un año de edad (Olstad et al., 2011).

Se ha encontrado que la articulación tarso-crural, es una de las articulaciones más afectadas en potros Standarbreds llegando a alcanzar hasta un 14.3%, y aunque puede aparecer antes de los 5 meses de edad (Grøndahl y Dolvik, 1993), la mayoría de los hallazgos son descritos en animales mayores de esa edad.

Los hallazgos radiológicos de 167 potros jóvenes estudiados de alrededor de 14 meses de edad mostraron al menos una lesión osteocondrítica en el 61.7% de los mismos en las articulaciones del Tarso y menudillo, mientras que 26.9% de ellos tuvieron fragmentos óseos intrarticulares. El 59.3% de los potros estudiados mostraron lesiones en la cresta sagital del metacarpo y metatarso, el 28.1% poseían lesiones en la parte distal de la tibia y el 17.4% de los potros en la parte lateral de la tróclea tibial (Wittwer et al., 2006).



La etiología de la osteocondrosis ha sido ampliamente investigada (Semevolos et al., 2001); sin embargo, dichos esfuerzos han sido obstaculizados por la confusión en cuanto a la definición de la enfermedad y a la falta de entendimiento de su patogénesis (Ekman y Carlson, 1998; Fortier et al., 2001; Ytrehus et al., 2007; Olstad et al., 2008b), especialmente, en cuanto a la formación de las lesiones iniciales. Ello se debe a que la mayoría de los investigadores han enfocado sus estudios en la etapa crónica o proceso degenerativo secundario, más que en el proceso inicial. Esta etapa crónica de la enfermedad es radiográficamente visible y causa signos clínicos.

2.3 Proceso de osificación endocondral

Existen dos regiones de crecimiento especializado de cartílago que se encuentran presentes en las epífisis de los huesos largos durante el proceso de crecimiento y desarrollo esquelético (Blumer et al., 2008). La fisia o placa de crecimiento, se encuentra en cada uno de los centros primarios de osificación y es responsable del crecimiento longitudinal del hueso. El cartílago epifisario que se encuentra presente entre los centros secundarios de osificación y la membrana que recubre al cartílago articular, es el responsable de que se produzca la forma de las epífisis de los huesos largos (Mackie et al., 2008).

De acuerdo con Lefebvre y Smits (2005), en ambos sitios, el cartílago en crecimiento es reemplazado por hueso compacto en un proceso secuencial de proliferación celular, la síntesis de matriz extracelular, hipertrofia celular, mineralización de la matriz y la invasión vascular que es llamada “osificación endocondral” (Figura N° 1).



La ventaja de este proceso es que el crecimiento y elongación es mediante la adición continua de cartílago y el subsecuente reemplazo por hueso de tal forma que el individuo es capaz de soportar su peso mientras crece (Firth y Greydanus, 1987).

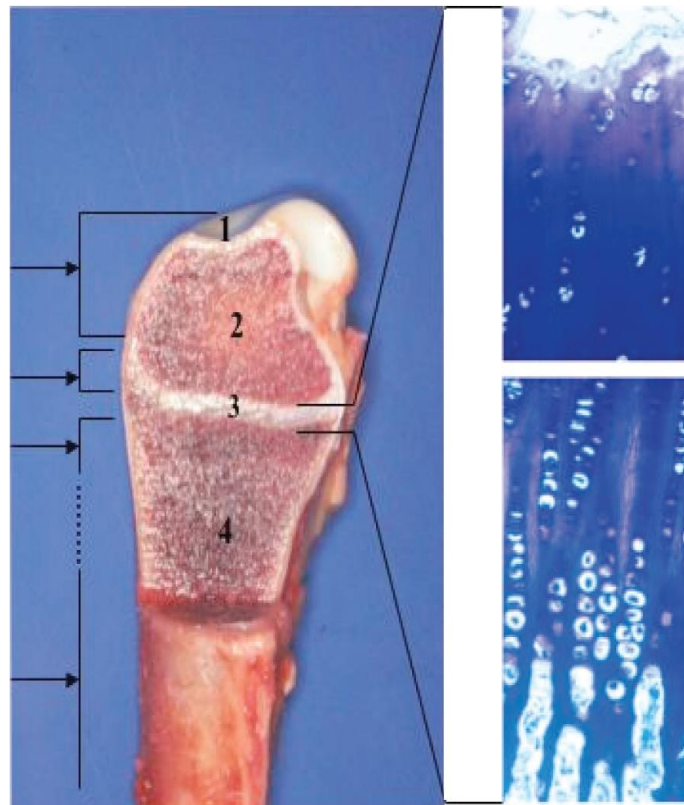


Figura 1 Corte sagital de la epífisis, metafisis y diáfisis del radio distal del caballo. 1) Complejo del cartílago articular-epifisiario. 2) Centro secundario de osificación de la epífisis. 3) Cartílago de crecimiento metafisiario. 4) Centro primario de osificación de la diáfisis. Muestra histológica teñida con azul de toluidina en donde se observa la organización de los condrocitos en las diferentes zonas (Hernández-Vidal et al., 2011).

Los condrocitos, que se encuentran tanto en el cartílago de la epífisis y en la fisis crecen se encuentran organizados en diferentes zonas. La zona de descanso o basal contiene condrocitos que se dividen muy poco, que funcionan como precursores de la zona proliferativa, en la cual las células se dividen rápidamente (Brighton, 1978).



En el cartílago fisiario en crecimiento, los condrocitos que proliferan forman columnas que se distinguen muy fácilmente, mientras que en el cartílago en crecimiento epifisiario la organización columnar es menos evidente, debido que las células forman aglomeraciones o racimos más que columnas (Lee et al., 1995).

Finalmente, los condrocitos hipertróficos secretan y mantienen una matriz altamente especializada, la cual tiene como función promover la calcificación del cartílago que sirve como base para la formación de hueso por los osteoblastos (Gerber et al., 1999).

En la zona de calcificación, los osteoclastos remueven los septos transversos, lo que permite la invasión de vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras dentro de la laguna desocupada por los condrocitos hipertróficos terminales. El factor de crecimiento vascular endotelial, el cual es producido por condrocitos hipertróficos parece ser el factor responsable y necesario para el crecimiento vascular dentro de la placa de crecimiento (Gerber et al., 1999).

La invasión del cartílago por vasos sanguíneos es requerida para la osificación endocondral, puesto en evidencia porque, cuando agentes genéticos, bioquímicos o mecánicos interrumpen la angiogénesis resulta en el engrosamiento de la placa de crecimiento epifisiaria, debido a la expansión de la zona hipertrófica (Shingleton et al., 1997).

En el frente de osificación, los osteoblastos que permanecen sobre la superficie de los septos longitudinales aparecen en secciones también longitudinales, como espículas y hueso entrelazado en estas, mediante lo cual se forma la materia primaria esponjosa que consta de cartílago calcificado, hueso entrelazado y hueso laminar.



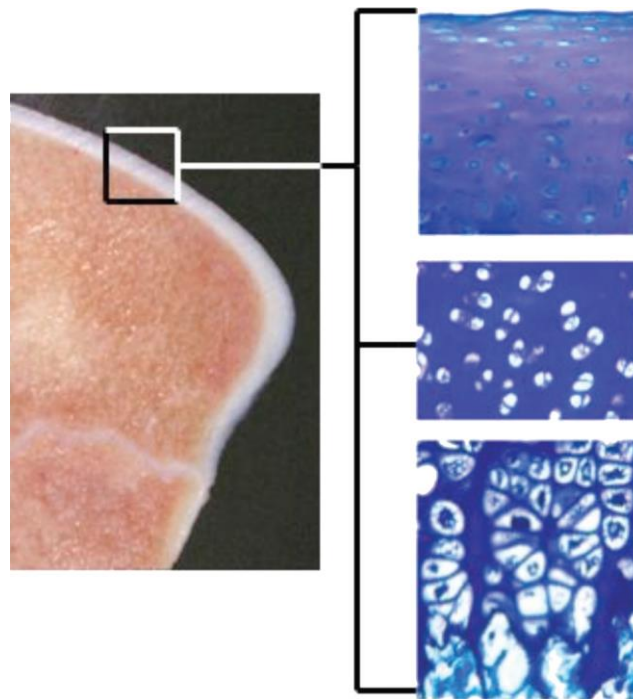


Figura 2 Cartílago articular epifisiario normal de la cresta lateral de la tróclea del fémur del caballo. Muestra teñida con azul de toluidina en donde se observa la organización de los condrocitos en las diferentes zonas del cartílago articular del caballo (Hernández-Vidal et al., 2011).

Posteriormente tanto el cartílago calcificado como el hueso entrelazado son sometidos a una remodelación osteoclastica (Wilsman y Van Sickle, 1972; Visco et al., 1990; Ytrehus et al., 2004).

La velocidad a la que la diferenciación celular y el crecimiento progresan y el tiempo en el que termina el proceso, son afectados por factores genéticos, hormonales, nutricionales, metabólicos y mecánicos (Ytrehus et al., 2007).



Varios estudios evidencian que la proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento está bajo el control de un sistema de retroalimentación local que es dependiente de su localización espacial y principalmente involucra tres moléculas sintetizadas por condrocitos: un péptido relacionado con la hormona paratiroidea, la proteína “Indian Hedgehog” y el factor de transformación β (Kronenberg, 2003; Provot y Schipani, 2005; Goldring et al., 2006). Este sistema de retroalimentación actúa para regular la velocidad a la que los condrocitos abandonan la zona proliferativa y pasan a ser de forma irreversible células hipertróficas diferenciadas (Ballock y O’Keefe, 2003).

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea, una hormona peptídica con homología a la hormona paratiroidea, es sintetizada y secretada por células periarticulares pericondrales y por condrocitos en desarrollo tardío. Esto facilita la proliferación continua de condrocitos en las placas de crecimiento e inhibe la hipertrofia de los condrocitos (Juppner, 2000).

La inhibición de la maduración de los condrocitos se da bajo el control de la producción de la “Indian Hedgehog Protein” la cual se une a la superficie celular, se trata de una molécula producida por condrocitos prehipertróficos e hipertróficos que promueve la proliferación de condrocitos y provee una señal para mantener la expresión del péptido relacionado a la hormona paratiroidea que finaliza en el desarrollo óseo (Shum et al., 2003).

2.4 Fisiopatología de la osteocondrosis en los Equinos

Han existido grandes controversias a lo largo de los años acerca de cuál es la lesión primaria y las lesiones subsecuentes que preceden y ocasionan la osteocondrosis en los equinos y el papel que juega el desarrollo del hueso en dicha afección (Krook y Maylin, 1988; Pool, 1993).



Los cambios en el cartílago en desarrollo incluyen una lesión focal durante el proceso de osificación endocondral; es decir un área del cartílago del crecimiento no experimenta la calcificación de la matriz extracelular e invasión vascular y, por tanto, no se convierten en hueso (Ekman y Carlson, 1998). Esto ocurre frecuentemente junto a la superficie articular en el cartílago epifisiario produciendo un engrosamiento o retención del cartílago acompañada por una unión osteocondral irregular.



Figura 3 Lesión típica de osteocondrosis disecante en la cresta lateral de la tróclea del fémur de un caballo de 24 meses de edad. (Hernández-Vidal et al., 2011).

Histológicamente, las lesiones osteocondróticas tempranas se caracterizan por un fallo en el proceso de maduración de los condrocitos a células hipertróficas y por una baja o nula calcificación de la matriz extracelular (Ytrehus et al., 2004). Además, se encuentran áreas de condronecrosis adyacentes a los vasos sanguíneos.



Ytrehus et al. (2007), clasificaron como osteocondrosis latente el área de necrosis focal presente sólo en el cartílago epifisiario y como osteocondrosis manifiesta, el fallo focal de la osificación endocondral visible radiográficamente. El estrés físico puede causar una fisura en el cartílago necrótico y su extensión a través del cartílago articular puede producir el desprendimiento de fragmentos cartilagosos en la cavidad articular. A este proceso se le conoce como osteocondrosis dissecans, el cual causa, generalmente, dolor y claudicación en el caballo (Ytrehus et al., 2007).

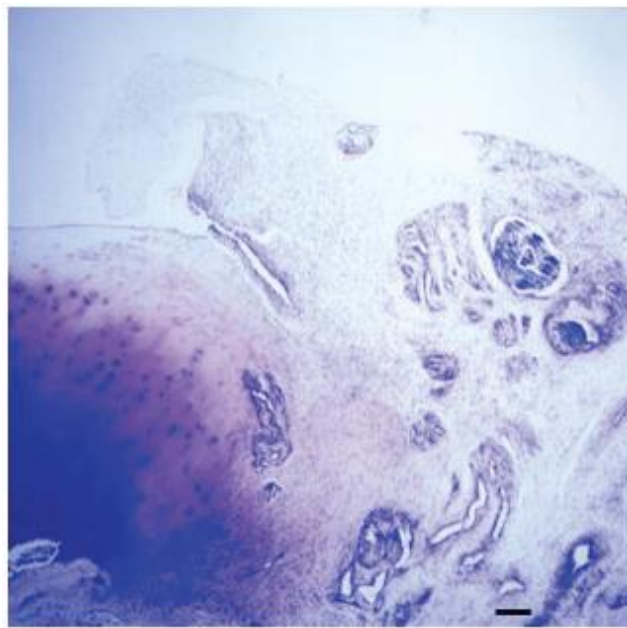


Figura 4 Cartílago de la cresta lateral de la tróclea del fémur de un caballo de 14 meses de edad con osteocondrosis. Muestra histológica teñida con azul de toluidina donde se observa pérdida de la tinción metacromática de la matriz extracelular y una unión condro-ósea irregular típicas de la osteocondrosis. (Barra = 50 μ m). (Rodríguez – Tovar et al., 2011)

La falla en la osificación endocondral en el complejo del cartílago articular epifisiario es el resultado de la necrosis cartilaginosa, mientras que en la placa fiseal se debe a la persistencia y alteración de los condrocitos hipertróficos (Hill et al., 1984).



La región de la placa fiseal cercana a la epífisis, recibe suministro sanguíneo de la médula ósea a través de vasos que contienen los canales que atraviesan el cartílago. Sin embargo, en la placa fiseal se manejan dos teorías vasculares, para explicar cómo se forma la lesión.

Una establece que en la placa fiseal se presenta una interrupción localizada del suministro de sangre por los canales cartilaginosos, provocando una necrosis isquémica (Woodard et al., 1987).

Conforme el hueso crece en dirección epifisial, la línea de osificación alcanza al cartílago anormal, el cual se resiste a la invasión de los vasos sanguíneos, evitando la osificación normal del cartílago. Algunos estudios histológicos sugieren que la oclusión de los canales cartilaginosos epifisiales ocasiona la formación de cartílago anormal e impide la invasión de los vasos metafisiales (Ytrehus et al., 2007).

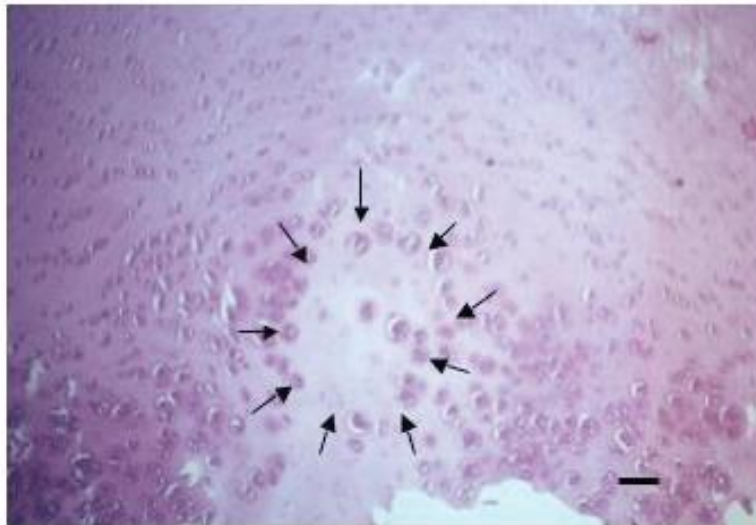


Figura 5 Lesión de osteocondrosis, se observa un área de cartílago necrótico rodeada por grupos o clusters de condrocitos. Sección teñida con H & E. (Barra = 50 μ m). Mora – Valdez et al., 2010



Por otro lado, los micro-traumas de los vasos sanguíneos metafisiarios pueden provocar una interrupción focal del aporte sanguíneo de la línea de osificación, impidiendo la osificación normal del cartílago viable y ocasionando la permanencia del cartílago fiseal engrosado (Rath et al., 2007a, b).

Exponemos a continuación otras dos teorías importantes sobre la patogenia de la osteocondrosis que se basan, de nuevo en la isquemia y la segunda es la teoría del origen de las fibras de colágeno II. En la actualidad estas dos teorías son importantes dando explicación al origen de las lesiones en osteocondrosis.

Se ha sugerido que la isquemia puede ser la causante de que las células condrocíticas se degeneren, debido a que algunos investigadores han observado como primer cambio en el cartílago articular, que las células endoteliales de los vasos sanguíneos de los canales del cartílago presentan picnosis y cariorexis, lo cual, posteriormente ocasiona el cierre del canal, con la consecuente hipoxia debido a la isquemia, causando de esta forma la condronecrosis (Kincaid y Lidvall, 1982; Hill et al., 1984; Kincaid et al., 1985; Woodard et al., 1987; Carlson et al., 1991; Ekman et al., 1990; Visco et al., 1991; Olstad et al., 2007, 2008ab).

El colágeno tipo II, es la molécula más abundante de la matriz del cartílago articular, las fibras entrecruzadas del colágeno tipo II confieren resistencia al cartílago (Eyre et al., 2006). Cuando las fibras de colágeno tipo II son sintetizadas por condrocitos, dos propéptidos de precolágeno tipo II son liberados extracelularmente por proteólisis paralelamente a la superficie articular. La degradación de las fibras de colágeno tipo II, es llevada a cabo por la MMP colagenasa, las gelatinasas y cathepsina K (Kraus et al., 2011).



Lecocq et al. (2008), recientemente identificaron una notoria transición en la estructura de las fibras de colágeno, de una estructura densa a una mucho más delgada, en el proceso de osificación de los equinos. Los cambios en el cartílago de la matriz extracelular debido a ciertos procesos como incremento del volumen celular, muerte celular, proteólisis de colágeno y reducción del contenido del mismo, pueden contribuir a provocar debilidad y predisponer a una lesión localizada y consecuente desarrollo de osteocondrosis.

El papel de la importancia de las fibras de colágeno tipo II en la osteocondrosis equina se originó con la hipótesis de que la deficiencia de cobre podría ser el origen de la osteocondrosis en potros. Esto sería debido a la inhibición de la Lisil oxidasa, una enzima dependiente de cobre, y con un papel importante en la producción de fibras de colágeno (Bridges et al., 1984).

Aunque se sugirió la complementación alimenticia con cobre, más tarde se comprobó que la adición de cobre no era suficiente para evitar la osteocondrosis (Van Weeren et al., 2003; Gee et al., 2005). Al parecer una de las primeras reacciones ante el daño por osteocondrosis es el incremento de fibras de colágeno tipo II (Lavery et al., 2000). Sin embargo, las macromoléculas de glucosaminoglicanos, otra de las estructurales de mucha importancia, no incrementaron su producción (Lavery et al., 2000; Billingham et al., 2004; De Grauw et al., 2011).

En las etapas iniciales de la osteocondrosis, durante el proceso de osificación, se produce persistencia del crecimiento del cartílago y producción desequilibrada de enzimas involucradas en la proteólisis de la matriz del cartílago, y todo ello, puede contribuir a la presentación de osteocondrosis. En lesiones de osteocondrosis en los équidos ha sido identificado un incremento en los niveles de la enzima lisosomal Cathepsina B, que puede degradar tanto colágeno tipo II como proteoglicanos (Hernández – Vidal et al., 1998).



Además, se ha identificado un incremento localizado de la actividad de la MMP gelatinasa en cartílago equino en crecimiento afectado por osteocondrosis (Al-Hizab et al., 2002).

Finalmente, la producción de colágeno es la diferencia de la síntesis y degradación de esta macromolécula por los condrocitos. Una reducción del contenido de colágeno del cartílago afectado por osteocondrosis ha sido observado en cerdos y equinos (Van de Lest et al., 2004).

Por otra parte, deben realizarse futuras investigaciones para determinar la patogenia de los animales susceptibles *in útero* y durante las primeras semanas de vida, con la finalidad de contribuir a aclarar la necrosis de los vasos sanguíneos, y el papel que juega la red de fibras de colágeno tipo II durante el proceso fisiopatológico de la osteocondrosis (Lavery y Girard, 2013).

Estudios radiológicos han demostrado que las lesiones pueden ser recurrentes en potrillos. En la articulación tarsocrural, los defectos son visibles durante el primer mes de edad, sin embargo, éstos pueden desaparecer al alcanzar los cinco meses de vida. En la articulación femoropatelar no se observan alteraciones durante los primeros meses de vida; estas se hacen evidentes a los tres meses y aumenta su frecuencia a los seis meses (Dik et al., 1999).

La mayoría de las investigaciones se han enfocado a los aspectos del diagnóstico clínico y tratamiento de la osteocondrosis. No hay muchos avances en los aspectos de prevención y tratamiento, debido a que no se ha identificado la patogénesis de la lesión en su fase temprana.



Es bien aceptado que la lesión inicial ocurre en la zona proliferativa o hipertrófica del cartílago articular epifisiario, por lo que el término “osteocondrosis” no está bien empleado para estas lesiones; el término apropiado sería “discondroplasia”. Desafortunadamente los términos osteocondrosis y osteocondritis disecante han sido usados indiscriminadamente para referirse a gran variedad de lesiones esqueléticas en caballos jóvenes e incluso en caballos adultos, sin diferenciar su etiología, patogenia y características clínicas.

En el caballo, las lesiones clasificadas como osteocondrosis se presentan en la región posterior de la superficie proximal de la articulación humeral, en la parte medial del cóndilo del húmero, en la cresta troclear lateral del fémur, en el cóndilo medial del fémur, en la cresta sagital media de la tibia distal, en la cresta troclear lateral del astrágalo y en la parte dorsal del metacarpo y metatarso distal (Ytrehus et al., 2007).

2.5 Etiologías propuestas para la presentación de osteocondrosis en equinos

La etiología de la osteocondrosis no se ha definido exactamente. Se cree que se debe a un problema multifactorial, causado por el grado de crecimiento, nutrición, predisposición genética, fallos endocrinos, factores biomecánicos y defectos en el flujo vascular epifisiario del cartílago (Praud et al., 2013).

La osteocondritis juvenil afecta al esqueleto y las articulaciones de equinos jóvenes durante el crecimiento (Denoix et al., 2013). Es una de las patologías articulares más comunes en caballos deportivos con diversas prevalencias entre razas (Denoix et al., 1996; Jeffcott, 1996; McIlwraith, 2004; Stock et al., 2005; Lepeule et al., 2008).



Este desorden del desarrollo articular repercute de manera importante en la economía de la industria equina ocasionando que los criadores realicen exámenes a sus potros a los seis meses de edad para realizar cualquier procedimiento físico y descartar esta patología (Jeffcott, 1996).

Varios estudios han demostrado la existencia de una asociación entre la presencia de la osteocondritis y algunas prácticas de manejo (ejercicio, alimentación, cruces, entre otros), desde el nacimiento hasta los seis meses de edad, y así también, el grado de relación que guarda con las diferentes razas (Alvarado et al., 1990; Sandgren et al., 1993; McIlwraith, 2004; Lepeule et al., 2009).

2.6 Grado y velocidad de crecimiento del animal

La osteocondrosis se ha identificado no sólo en animales de talla grande, sino también, en animales de crecimiento rápido. En algunas especies, se han realizado investigaciones donde se ha demostrado una correlación positiva entre el crecimiento rápido y la prevalencia de osteocondrosis (Richardson y Zentek, 1998). Por ejemplo, estudios en perros han revelado que el rápido crecimiento aumenta la incidencia de enfermedades esqueléticas incluyendo la osteocondrosis (Jørgensen y Anderson, 2000).

En el caballo, los patrones del promedio de ganancia diaria de peso comprenden cuatro fases del crecimiento:

Tabla 1 Fases de crecimiento

- | |
|--|
| 1) Desde el nacimiento a un mes de edad. |
| 2) de 1 a 12 meses. |
| 3) de 12 a 15 meses. |
| 4) de 15 a 20 meses. |



Otros estudios han demostrado que los potros de talla grande entre 6 a 16 meses de edad y con mayor promedio de ganancia diaria de peso son más propensos a la osteocondrosis (Sangred et al., 1993). Las dietas altas en energía aumentan la insulina y disminuyen la tiroxina circulante, produciendo un fallo en la maduración e hipertrofia de los condrocitos (Jeffcot y Henson, 1998). De acuerdo con esta hipótesis, los condrocitos afectados por el aumento de insulina y disminución de los niveles de tiroxina permanecen como cartílago indiferenciado, y posteriormente este cartílago indiferenciado retenido puede necrosarse debido a factores biomecánicos.

La morfología de la lesión inicial de la osteocondrosis articular, caracterizada por áreas de condrocitos necróticos en el cartílago epifisiario, reafirma esta teoría. La creación de núcleos de cartílago retenidos es debido a la resistencia del cartílago necrótico a los procesos de mineralización y la vascularización. (Carlson et al., 1995).

Un estudio realizado por Van Weeren et al. (1999b) en una población de potros Warmblood genéticamente predispuestos a la presentación de osteocondrosis, determinó el peso al nacimiento, la velocidad de ganancia de peso, la altura y el sexo de los potros.

En el experimento se observó, que el género de los potros no produjo ninguna influencia en la presentación de osteocondrosis, la velocidad de crecimiento de los animales estuvo directamente relacionada con la presentación de lesiones osteocondríticas en la articulación femoropatelar, pero no se observó ninguna influencia para la articulación tarsocrural. Estos datos indican que la velocidad de crecimiento del animal puede afectar a diferentes articulaciones o que las lesiones osteocondríticas pueden tener diferente causa dependiendo de la articulación afectada.



En otro estudio llevado a cabo por Firth et al. (1999), Se observó que la velocidad de crecimiento no produjo ninguna influencia fácilmente detectable en potros nacidos de padres con evidencia radiológica de osteocondrosis. Esto es debido a que otras variables, como por ejemplo el ejercicio, que a su vez influye sobre la densidad mineral del hueso, pueden enmascarar la verdadera variable de la cual depende la presencia de osteocondrosis a esas edades.

Sangred et al. (1993), estudiaron potros desde el nacimiento hasta los 16 meses de edad examinando si las medidas y pesos corporales de los potros tenían alguna relación con la presentación de osteocondrosis, estos investigadores encontraron que se desarrollaron signos radiográficos de osteocondrosis en potros que promediaron un mayor peso al nacer (54 vs 51 kg), además éstos, se mantuvieron con pesos más altos a lo largo del estudio y también tenían una estructura ósea mayor, incluyendo una mayor altura a la cruz y grupa, y una circunferencia mayor del carpo.

A partir de los 5 meses hacia adelante observaron una incidencia más elevada y un grado más severo de efusión sinovial en la articulación del tarso de potros con osteocondrosis, sin embargo, fue más común y pronunciado un alargamiento de la región distal fiseal del metacarpo entre los 3 y 8 meses de edad en potros con osteocondrosis de la articulación tarsocrural.

El grado de crecimiento del animal se ha relacionado también con el consumo de energía (Savage et al., 1993a). Se producen más lesiones en animales alimentados con alta energía en la dieta que los alimentados con un nivel de energía menor. Nery et al. (2006), evaluaron potros entre 23 y 45 semanas de edad, y observaron que la edad, la ganancia de peso y el sexo se encuentran altamente relacionados y que este conjunto de variables tienen relación positiva con la presentación de osteocondrosis.



También observaron un hallazgo importante que debe ser tomado en cuenta en la cria equina, éste es el hecho de que con frecuencia tanto los potros como las potrancas consumen el mismo alimento en las explotaciones, por lo que en ocasiones, los potros pueden tener una tasa de crecimiento normal a baja y las potrancas pueden estar sobrealimentadas, debido a que sus requerimientos nutricionales son más bajos. Este hecho puede ocasionar una mayor incidencia de osteocondrosis en hembras.

Por otro lado, y contrariamente a lo anterior, los machos que tienden a ser más pesados y de rápida ganancia de peso también tienen una alta relación con la presentación de osteocondrosis, de tal forma que el peso corporal, las dietas inadecuadas y el sexo de los equinos jóvenes son factores de importancia en la presentación de este padecimiento.

2.7 Predisposición genética

Sin duda, los factores genéticos juegan un papel importante en la presencia de la osteocondrosis en diversas especies. Las diferencias en la prevalencia de osteocondrosis entre diferentes razas de cerdos, perros y caballos demuestran que existe el factor hereditario (Robert et al., 2013a). Muchos investigadores sugieren que dicho factor está asociado con la predisposición a elevado grado de crecimiento.

Ytrehus et al. (2007), determinaron que los factores hereditarios tienen efectos considerables en la prevalencia, severidad y localización de la osteocondrosis, sin encontrar una correlación entre el rápido crecimiento y las lesiones de osteocondrosis.

El grado de crecimiento es determinado tanto por factores nutricionales, como genéticos y la respuesta hormonal a dietas altas en energía puede también estar influida genéticamente (Nery et al., 2006).



En todas las especies animales, la osteocondrosis ocurre durante el periodo de crecimiento rápido, y las especies más comúnmente afectadas son aquellas en las cuales el crecimiento acelerado es ocasionado por ciertos cruces, así la tasa de crecimiento elevado tiene una correlación positiva con la aparición de lesiones osteocondríticas en potros de raza Silla Francés (Donabédian et al., 2006) y una elevada predisposición a la presentación de osteocondrosis ha sido encontrada en caballos de raza Pura sangre Inglés (Sandgren et al., 1993, Gee et al., 2005, Stock et al., 2006) y Pura Raza Española (Boado y Lopez-Sanroman 2015).

La conformación anatómica se ha sugerido como un factor hereditario tanto en cerdos como en perros. Estudios genéticos en el caballo y el perro indican que la osteocondrosis es hereditaria con características poligenéticas.

Varios autores han propuesto que los componentes genéticos juegan un papel importante en la presentación de la osteocondrosis en equinos (Jeffcott, 1991; Grøndahl y Dolvik, 1993; Philipsson et al., 1993; Pieramati et al., 2003; Stock et al., 2005; Van Greven-hof et al., 2009; Jönsson et al., 2011). Las diferentes prevalencias encontradas entre caballos de diferentes razas y diferentes líneas de cruzamiento indican la fuerte influencia genética de este padecimiento (Hoppe, 1984; Schougaard et al., 1990).

La heredabilidad, que es la medida que correlaciona las características genéticas de un animal con sus progenitores o su progenie, ha sido evaluada para determinar la influencia genética que existe sobre la presentación de osteocondrosis en diversas razas de caballos. Este parámetro se ha encontrado con variaciones que van desde 0.09 a 0.52 en Standarbreds (Grøndahl y Dolvik, 1993; Philipsson et al., 1993), o 0.19 a 0.60 en Hanoverian Warmbloods (Stock et al., 2006).



Algunos autores han sugerido que los factores genéticos involucrados se encuentran ligados a una predisposición a una elevada tasa de crecimiento, pero la relación no es tan evidente ni sencilla de definir. Además, todos los estudios en equinos indican que la osteocondrosis es inherente a un complejo de características poligenéticas (Philipsson et al., 1993; Trandahl A.M y Dolin N.I. 1993).

Recientes estudios de biología molecular (DNA), en varias razas han confirmado la complejidad del campo genético que se relaciona con la osteocondrosis, mostrando que diferentes genes se encuentran involucrados en presentaciones de osteocondrosis en diferentes localizaciones anatómicas (Wittwer et al., 2008; Wittwer et al., 2009; Dierks et al., 2010; Lykkjen et al., 2010; Corbin et al., 2011; Teyssèdre et al., 2012).

Las características anatómicas están ampliamente relacionadas con factores genéticos, como la conformación y medida corporal que a su vez están involucradas en la etiología, debido a que producen estrés anormal en las articulaciones y placas de crecimiento (Gabel, 1988).

Un estudio realizado por Lepeule et al. (2013), utilizando potros de diferentes razas demostró que los caballos Silla Francés y los Trotadores Franceses tenían mayor prevalencia de osteocondrosis juvenil que los Pura Sangre Inglés lo cual podría ser indicativo de que factores asociados a los genes de conformación o crecimiento del animal podrían estar relacionados con la afección.

Entre la población de trotones escandinavos la heredabilidad de la osteocondrosis tarsocrural varía entre el 0,24 y el 0,52%. (Schougaard et al., 1990; Philipsson et al., 1993; Grondahl y Dolvik, 1993; Philipsson, 2002). Este coeficiente de heredabilidad describe la proporción de variación total en incidencia atribuida a factores genéticos.

Distl (2013), menciona que las variables raza y tamaño o peso corporal pueden ser factores que se enmascaran o que tienen un efecto aditivo, mientras que en los Ponis



Shetland y caballos islandeses la osteocondrosis rara vez ha sido observada (Beckmann et al., 2012), esta patología se ha convertido en la más importante del sistema locomotor en las razas de caballos Warmbloods, Standardbreds y Pura Sangre Inglés.

Se ha calculado el factor de heredabilidad para la presentación de osteocondrosis en algunas de las razas más comunes de caballos. La heredabilidad estimada para caballos Warmblood fue de Probabilidad (0.06-0.32), para la articulación del menudillo, Probabilidad (0.19-0.37), para la articulación del Tarso y de Probabilidad (0.02-0.09) para la articulación de la femorotibiorotuliana (Schougaard et al., 1990; Grøndahl y Dolvik, 1993; Philipsson et al., 1993; Teysseire et al., 2012).

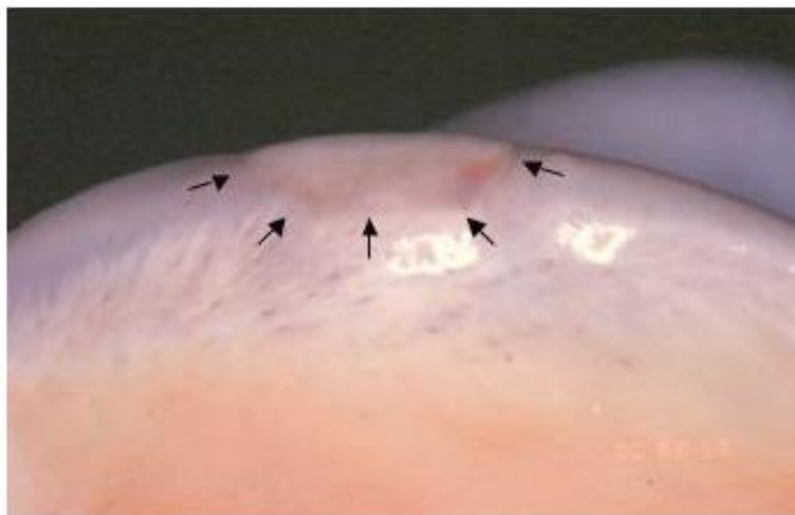


Figura 6 Superficie articular de la cresta lateral de la tróclea del fémur distal de un caballo con osteocondrosis.

Lampe et al. (2009), estudio la identificación de rasgo cuantitativo en el cromosoma 18 (ECA18) equino responsable de osteocondrosis en caballos warmblood de Hannover. El análisis del cromosoma reveló características cuantitativas de locus para



osteocondrosis en la articulación del menudillo y el Tarso entre 74.94 y 84.25 Mb respectivamente.

Fueron necesarios los mapas genéticos de equinos con un número de marcadores altamente polimórficos, equidistantemente distribuidos sobre el genoma para la identificación del locus de características cuantitativas (QTL), que son regiones genómicas altamente susceptibles de albergar genes que influyen la característica de interés (Distl, 2013). En la tabla 2 se muestra la heredabilidad estimada para la presentación de osteocondrosis en las diferentes razas equinas. (Distl, 2013).

Tabla 2 Heredabilidad estimada para la presentación de osteocondrosis equina

Raza	Número (n)	Hallazgo radiográfico	Heredabilidad
Danish Trotters	325	OC (Tarso)	0.26 ±0.14
Norwegian Trotters	644	OC (Tarso)	0.21
Swedish Trotters	793	OC (Tarso)	0.27
French Trotters	525	OC	0.32±0.14
		OC (menudillo)	0.27 ± 0.13
		OC (Tarso)	0.45 ± 0.11
		OC(Otras articulaciones)	0.13 ± 0.11
Maremanno	350	DOF(Menudillo)	0.13±0.22
Dutch Warmblood (yeguas)	590	OF (Tarso)	0.14 ± 0.17
Hanoverian	3725	OF (Menudillo)	0.19 ± 0.03
		OF (Tarso)	0.37 ± 0.06
Hanoverian	5231	OF (Menudillo)	0.17 ± 0.03
		OF (Tarso)	0.28 ± 0.04
German Riding Horses	2407	OCD (Tarso)	0.07 ± 0.03
Holsteiner (yeguas)	456	OCD (Tarso)	0.34 ± 0.06
Holsteiner (potros)	144	OCD (Tarso)	0.19 ± 0.02
Hanoverian	624	OC (Menudillo)	0.07 ± 0.08



			OC (Tarso)	0.08 ± 0.05
			OCD (Menudillo)	0.15 ± 0.07
			OCD (Tarso)	0.10 ± 0.05
Dutch Warmblood	811		OC	0.23 ± 0.09
			OCD	0.22 ± 0.09
			OC (Menudillo)	0.14 ± 0.08
			OC (Tarso)	0.36 ± 0.11
			OC (FTR)	0.05 ± 0.05
			OCD (Menudillo)	0.06 ± 0.07
			OCD (Tarso)	0.26 ± 0.09
			OCD (FTR)	0.02 ± 0.04
Swedish Warmblood	3199		OC	0.13 ± 0.07
			OC (Menudillo)	0.32 ± 0.16
			OC (Tarso)	0.32 ± 0.16
			OC (FTR)	0.09 ± 0.11
South German Coldblood	167		OC (Menudillo)	0.16 ± 0.16
			OCD (Menudillo)	0.08 ± 0.09
			OC (Tarso)	0.04 ± 0.07

OF= Fragmentos osteocondrales; DOF= Fragmentación Osteoncondral Dorsal; OC= Osteocondrosis;
OCD= Osteocondritis Disecante.

Adaptado de Distl (2013).

Recientemente, los descubrimientos del genoma equino han permitido mejorar el entendimiento del papel que juega la genética en la incidencia de esta patología, y con el uso de la biotecnología empleada para el descubrimiento de enfermedades relacionadas con los genes se seguirá avanzando en este conocimiento.



2.8 Factores biomecánicos

Los factores biomecánicos juegan un papel relevante en la patogénesis de la osteocondrosis (Bohndorf, 1998). El trauma ha sido propuesto como uno de los causantes de osteocondrosis en diversas especies. Las localizaciones de mayor incidencia tienden a estar en áreas de estrés biomecánico (Ekman y Carlson, 1998).

Lepeule et al. (2009), encontraron que las condiciones de ejercicio, parques de grandes extensiones y el ejercicio irregular, provocaron cambios significativos en la presentación de osteocondrosis en potros de cuatro diferentes razas (Warmblood, French Trotter, Standardbred y Thoroughbred). Fueron evaluados desde los tres primeros meses de gestación de su madre hasta los seis meses de edad de los potros. De igual manera, Lepeule et al. (2013), determinaron que la realización de ejercicio irregular e inconstante con los potros se convierte en un factor de riesgo para la presentación de osteocondrosis.

Pinchbeck et al. (2013), evaluaron equinos con diferentes niveles de entrenamientos y carreras, encontrando que el grado de exposición al trabajo físico está altamente asociado a lesión osteocondral en las articulaciones metacarpales y metatarsales. En el humano, el aumento de la actividad atlética aumenta la severidad y prevalencia de lesiones osteocondrales (Bohndorf, 1998).

Estudios experimentales en cerdos registran un aumento en la frecuencia de osteocondrosis dissecans debido trauma (Nakano y Aherne, 1998). Una de las teorías más aceptables en cuanto a la conversión de las lesiones subclínicas de osteocondrosis en lesiones manifiestas de osteocondrosis dissecans, es la presencia del trauma.



De hecho, el inicio de los signos clínicos en la mayoría de los casos de osteocondrosis es acelerado por la presencia de un trauma menor, el cual no causaría la enfermedad en una articulación normal. Además, la influencia biomecánica es la única explicación al hecho de que existen sitios de predilección bien definidos en las articulaciones afectadas (Olstad et al., 2011).

Por ejemplo, dentro de las articulaciones frecuentemente afectadas en el caballo destacan: la tibiotarsal (cresta sagital media de la tibia distal, cresta tróclear lateral del astrágalo y maléolo medio de la tibia), la femorotibiopatelar (cresta tróclear lateral del fémur) y la metacarpo-falángica (aspecto dorsoproximal de la cresta sagital del tercer metacarpiano) (Olstad et al., 2007; Stock et al., 2006; Van Greven-hof et al., 2009; Ricard et al., 2013; Distl, 2013).

Las causas biomecánicas juegan, por tanto, un papel muy importante, debido a que en todas las especies donde se ha registrado osteocondrosis sucede en sitios anatómicos donde la presión mecánica es elevada, aunque no debe tomarse al trauma mecánico como el único agente causal de osteocondrosis (Ekman y Carlson, 1988).



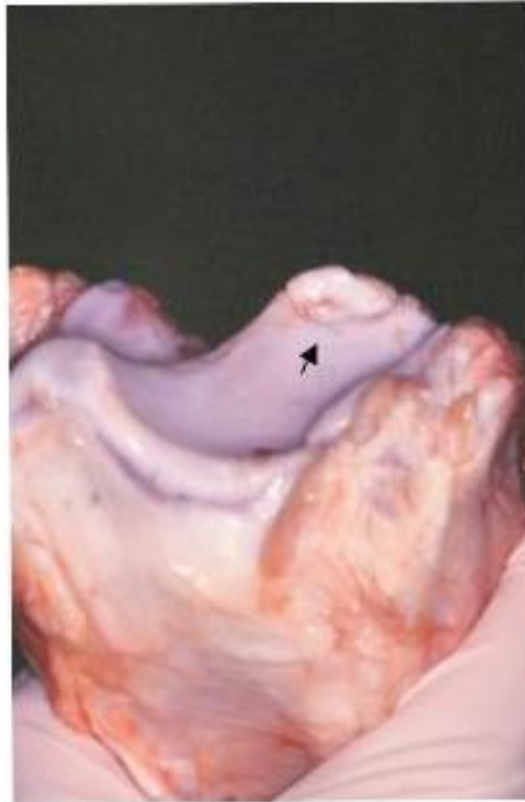


Figura 7 Espécimen de la tibia distal de un caballo con osteocondrosis que muestra fragmentación de la parte craneal de la cresta sagital media. (Hernández-Vidal et al., 2011).

Los efectos del ejercicio siempre han sido objeto de controversia en relación con la presencia y severidad de las lesiones producidas por la osteocondrosis. Algunos investigadores, lograron demostrar que el ejercicio reducía notablemente la prevalencia de osteocondrosis en el caballo y favorecía la regeneración del tejido (Van Weeren y Barneveld, 1999). El estrés mecánico es un regulador importante del metabolismo condrocítico. Estudios de pruebas de impacto en cartílago articular realizadas en equinos han demostrado que la matriz reacciona produciendo cambios fisicoquímicos que influyen en la actividad de los condrocitos (Hernández-Vidal et al., 2011).



2.8.1 Factores nutricionales asociados a osteocondrosis

Los factores nutricionales y su relación con la osteocondrosis se han investigado ampliamente (Jeffcot y Henson, 1998). Existen varios aspectos nutricionales que deben considerarse. El desequilibrio en la dieta de calcio-fósforo, deficiencia de vitaminas A, C, D, y deficiencia de biotina entre otros, han sido propuestos como factores etiológicos de osteocondrosis en algunas especies (Nakano y Aherne, 1998). Estudios en perros con dietas altas en calcio mostraron un retraso focal en el proceso de la osificación endocondral (Schoenmakers et al., 2000).

La osteocondrosis articular se ha atribuido a la deficiencia de cobre en muchas especies, como el venado, el bisonte y el caballo (Thompson et al., 1994). Las lesiones en bisontes y caballos con deficiencia de cobre se caracterizan por micro-fracturas del hueso subcondral, pobre formación del hueso esponjoso primario y, adelgazamiento y erosión del cartílago articular. Las lesiones son causadas principalmente por la deficiencia de cobre o la exposición a factores que inhiben su absorción o metabolismo.

(Harris 2005). Indican que es importante cuidar la relación entre el cobre y el zinc, especialmente en la hembra gestante, y durante el crecimiento del potro ya que los desequilibrios entre estos dos minerales pueden predisponer a la aparición de estas enfermedades.

Mediante dietas bajas en cobre, se produjeron experimentalmente lesiones de osteocondrosis en potros (Knight et al., 1990). En estudios en dosis-respuesta se ha registrado una disminución en lesiones de osteocondrosis en potros alimentados con niveles altos de cobre (Gee et al., 2005), demostraron que la complementación alimenticia con cobre en yeguas en su última etapa de gestación, disminuye la incidencia de osteocondrosis en los potros.



Van Weeren et al. (2003) encontraron que las lesiones de osteocondrosis eran significativamente menores en número y severidad en potros con un nivel alto de cobre al nacer. Entre otros minerales, el calcio ha demostrado tener poco o nulo efecto en la incidencia de osteocondrosis. Un aumento de los niveles de fósforo de hasta cuatro veces lo recomendado por el NRC, produce un incremento en el número de lesiones (Savage et al., 1993b).

La velocidad de crecimiento está fuertemente relacionada con el consumo de energía en el caballo (Donabédian et al., 2006). La hiperglicemia y la hiperinsulinemia han sido relacionadas con la patogénesis de la osteocondrosis. Se ha demostrado que animales alimentados con dietas altas en aceite y carbohidratos presentan más lesiones de osteocondrosis que los alimentados con niveles convencionales (Nery et al., 2006), específicamente, los potros que mantienen un elevado nivel de glucosa o insulina en respuesta a la cantidad de carbohidratos que consumen a partir del grano usado en la elaboración de su ración.

Estudios in vitro con condrocitos de potros y fetos sugieren que el papel de la insulina en el cartílago en crecimiento puede ser como una molécula que funciona como promotor para la supervivencia de los condrocitos, y que la hiperinsulinemia, puede ser un factor que contribuye a la presentación de osteocondrosis (Henson et al., 1997). Esto indica que dietas con un alto contenido energético, que incrementan la producción de insulina y la disminución consecuente de tiroxina, la maduración e hipertrofia de condrocitos, causan predisposición a la osteocondrosis, por tanto, la alimentación excesiva de los potros se considera un factor que predispone a la presentación clínica de la osteocondrosis (Jeffcot, 1991; Savage et al., 1993a).

Se ha considerado que el efecto de las dietas altas en energía en la producción de osteocondrosis se debe a la hiperinsulinemia posprandial estimulada por una ración con alto contenido de carbohidratos fácilmente digestibles.



Van Oldruitenborgh-Oosterbaan et al. (1999), encontraron que existe una menor actividad de IGF- I (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) en potros con osteocondrosis en comparación con potros negativos a la enfermedad, además también detectaron diferencias para la PTH 1, cortisol, cobre, zinc y calcio, por lo que el papel de la nutrición en esta patología es de gran importancia. Así también, se ha observado que la alimentación alta en energía y en carbohidratos fácilmente digestibles tiene una importante influencia en el metabolismo y en la función de la insulina como factor de crecimiento (IGF-1 y 2) en el proceso de osificación endocondral (Pieramati et al., 2003).

Donabédian et al. (2006), realizaron un estudio en el cual no se encontraron diferencias cuando se compararon grupos de caballos alimentados con una dieta normal y una dieta del 120 al 130% de todos los requerimientos nutricionales, estos autores encontraron una relación con la velocidad de crecimiento, pero al parecer el grado de velocidad de crecimiento parece no ser importante para este padecimiento cuando se encuentra relacionado a una elevada tasa de alimentación, sino a características individuales de los animales (probablemente genéticas), en el grupo alimentado con una dieta normal (Van Weeren y Denoix, 2013).

De manera general, numerosos estudios se han realizado para evaluar el papel de la nutrición en la presentación de osteocondrosis en los equinos (Hoppe, 1984; Bridges y Harris, 1988; Jeffcott, 1991; Sandgren et al., 1993). Algunos de los factores que se han visto implicados como factores de riesgo son la deficiencia de cobre (Knight et al., 1990), el consumo excesivo de carbohidratos (Glade y Belling, 1984), dietas altas en energía o fósforo (Savage et al., 1993a).



2.9 Placentitis como una posible causa de osteocondrosis

La placenta equina está constituida por el alantocorion, el alantoamnios y el cordón umbilical. La parte coriónica del alantocorion se encuentra adherida al endometrio por medio de los microcotiledones que contactan con el útero con excepción de una zona que corresponde al orificio cervical interno, denominada estrella cervical. El alantocorion es quien abastece al feto in útero. Permite el intercambio respiratorio y de nutrientes entre la madre y el feto y es un órgano endocrinológicamente activo que sintetiza y metaboliza hormonas importantes para el mantenimiento y desarrollo fetal (Withwell y Jeffcot, 1975; Troedsson, 2007).

En general, una placenta funcional es necesaria para que el feto se desarrolle normalmente. La disfunción placentaria puede ser de origen no infeccioso como por ejemplo la preñez gemelar, o infecciosa, ya sea por bacterias, virus u hongos (Troedsson y Sage, 2001).

Desde hace algunos años se han diagnosticado diversos problemas en la salud reproductiva de la yegua preñada, algunos autores opinan que las placentitis pueden ser causadas por diversos agentes (Acland, 1987; Donahue et al., 1991; Hong et al., 1993), desde los mecánicos, como son la manipulación del tracto reproductivo de la yegua por el especialista, hasta los ocasionados por una gran cantidad de agentes patógenos, dentro de los cuales las bacterias que ascienden al tracto reproductivo de la yegua juegan un papel primordial en este tipo de infecciones (Mcpherson et al, 2008).

Las bacterias y otros agentes patógenos son capaces de ascender desde la vagina contaminada hacia el tracto reproductivo superior, causando un engrosamiento de las membranas placentarias con inflamación de dichas membranas y el útero, lo que puede ocasionar la separación final del útero y la placenta, y conlleva a la presentación de abortos, o partos prematuros que afectan directamente a los potros (LeBlanc, 2010).



Una de las observaciones más comúnmente descritas por los especialistas e investigadores de las placentitis bacterianas es el acortamiento en la gestación del potro. Esto ocasiona el adelanto del parto, y el nacimiento de un potro débil debido a la falta de desarrollo corporal que se alcanza durante los últimos meses de gestación, y también a una pobre lactancia, con una baja cantidad de calostro, y en muchas ocasiones incluso causa la mortalidad del neonato (Cummins et al., 2008).

Aunque los problemas reproductivos en yeguas son porcentualmente bajos no dejan de tener impacto en la progenie esperada. Algunos de los agentes recientemente encontrados como causantes de placentitis en yeguas son hongos de varios géneros, estos representan poco menos del 5% de todas las endometritis, y aunque algunos autores aseguran que son invasores oportunistas también se han encontrado como los únicos agentes presentes en algunas placentitis de yeguas (Stout, 2008). Uno de los hongos encontrados como agentes causales de placentitis en yeguas es *Cryptococcus neoformans* capaz de producir la infección del alanto-corion y la posterior infección de vías respiratorias de los potros neonatos comprometiendo su tiempo de supervivencia (Petrites- Murphy et al., 1996).

La placentitis causada por *Nocardia spp* es normalmente de aparición esporádica en el tracto reproductivo de las yeguas, sin embargo las hembras afectadas, son un riesgo para otras hembras cuando viven en unidades de producción cerrada y la convivencia con los demás animales es estrecha. Las yeguas que han experimentado placentitis por nocardia, al finalizar la gestación no corren riesgo de recidivas en gestaciones posteriores (Hong et al., 1993).

En otro estudio donde se evaluaron las infecciones por hongos en el tracto reproductivo de yeguas, fueron aislados principalmente levaduras (69% de las muestras positivas) e hifas de *Aspergillus spp* (26% de las muestras positivas), además detectaron crecimiento bacteriano dentro del cual, las bacterias más comunes fueron *Streptococcus zooepidemicus* (32%) y *Escherichia coli* (21%).



Este estudio demuestra que los hongos no son tan solo invasores oportunistas, sino que son gérmenes capaces de producir placentitis o endometritis en yeguas, comprometiendo la viabilidad del producto (Beltaire et al., 2012).

Otros gérmenes que han sido descritos como invasores del tracto reproductivo en yeguas son *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Nocardia spp* y *Enterobacter spp* (Troedsson, 2007; Wittenbrink, 2012). Dentro de todos los problemas que generan pérdidas del nacimiento de potros y adelanto del tiempo de parto, los causados por bacterias son alrededor de 25% y un 5% se deben a las infecciones por hongos (Mcpherson, 2005; Ryan, 2011; Foote et al., 2012).

La evaluación de la placenta se realiza rutinariamente después del parto y provee información importante sobre procesos de enfermedades o disfunciones que puedan haber afectado a la viabilidad de un feto abortado o las enfermedades potenciales en el potrillo neonato (Pipers y Adams-Brendemuehl, 1984).

Sin embargo, este tipo de examen no es de utilidad para tomar decisiones que permitan prevenir futuros abortos o evitar que el potrillo presente enfermedades neonatales. Durante la gestación la evaluación de la placenta puede ser realizada por medio de ecografía o por test endocrinológicos (Reef et al., 1995).

Las yeguas en prado regularmente están infectadas por endófitos y con frecuencia presentan una separación prematura del alantocorion, aumento en el peso y espesor del mismo y retención placentaria. Este hecho puede observarse mediante la realización de ecografía transabdominal y transrectal, en la que se aprecia un aumento importante del espesor del útero, la placenta, y la separación prematura del alantocorion, sin embargo el aumento de espesor del alantocorion no es observado hasta un promedio de 8 horas antes del proceso de parto (Brendemuehl et al., 1995).



Aunque la ecografía transabdominal suministra una excelente imagen del feto y la mayor parte del útero y la placenta, la porción caudal del alantocorion no puede ser observada por esta vía, haciendo difícil el diagnóstico de placentitis ascendente en los estadios iniciales. La ecografía transrectal de la porción caudal del alantocorion al final de la gestación proporciona una excelente imagen a nivel de la estrella cervical (Curran y Ginther, 1995; Turner et al., 2006).

Se ha descrito el procedimiento y el rango normal del ECUP (Ecografía del Conjunto Unión Útero-Placenta). Se ubica el transductor lineal 1 a 2 pulgadas en craneal de la unión placenta-cérvix, y después se desplaza lateralmente hasta que la rama media de la arteria uterina se hace visible en la parte ventral del cuerpo uterino. El ECUP debe ser medido entre la rama media de la arteria uterina y el líquido alantoideo. Al realizar la evaluación se debe asegurar que la membrana amniótica no se encuentre adyacente al alantocorion, porque puede producir un aumento erróneo. El ECUP debe ser medido en la parte ventral del cuerpo uterino, porque en la parte dorsal del útero es con frecuencia más ancho que en la parte ventral. Además, la porción dorsal del útero se encuentra a menudo engrosada durante el último mes de gestación en preñeces normales (Christensen et al., 2006).

Mediante la ecografía transrectal, en yeguas que presentaban signos clínicos de placentitis ascendente se ha encontrado espesor normal y separación parcial del alantocorion con el endometrio. (Bailey et al, 2010). En estadios avanzados, el espacio entre útero y la placenta estaba ocupado por el líquido hiperecico. En la práctica diaria se sugiere que un ECUP mayor de 8mm entre los días 271 y 300, o mayor de 10mm entre los días 301 y 330 o mayor de 12mm después del día 330, indican fallo placentario y aborto inminente (Troedson et al., 1997; Renaudin et al., 1991).



Mientras que la ecografía transrectal de la placenta es de utilidad para detectar algunas patologías, es importante tener en mente que los cambios placentarios que producen alteraciones alrededor del parto pueden ser sutiles y no fácilmente detectables por examen ecográfico. Se ha descrito una correlación entre fibrosis endometrial y angiosis y un deficiente desarrollo de las vellosidades coriónicas.

Por supuesto, estos cambios no se pueden detectar con técnicas ecográficas y requieren otras técnicas diagnósticas (Bracher et al., 1996; Schoon et al., 1999).

Otra técnica empleada para determinar la salud y viabilidad de la gestación ha sido la determinación de niveles hormonales (Pashen, 1984; Stawicki et al., 2002), así, se observó un aumento en las concentraciones plasmáticas de progesterona en yeguas que presentan un estado avanzado de placentitis. Aunque el aumento de las concentraciones de la progesterona plasmática P4 y de Pregnenolona P5 por encima de valores normales durante la mitad y la última parte de la gestación, son sugestivas de placentitis la decisión terapéutica no debe realizarse sobre la base de una sola muestra (Ousey et al., 2005). Para determinar la concentración de progesterona desde un punto de vista clínico, es necesario el estudio de muestras seriadas.

Por otra parte, las muestras mensuales de progesterona de yeguas con riesgo de aborto inminente no mostraron diferencias con las concentraciones de yeguas con preñez normal (Troedsson et al., 1997).



Para monitorizar la viabilidad fetal se ha utilizado el uso de sulfato de estrona en sangre materna (Stabenfeldt et al., 1991). Sin embargo, esta determinación no ha sido de utilidad para diagnosticar signos tempranos de placentitis (Santschi y LeBlanc, 1995).

Otra de las hormonas que ha sido estudiada es la relaxina, la cual es producida por la placenta equina y puede ser detectada en sangre periférica a partir del día 80 de gestación hasta el parto.

El papel de la relaxina durante la preñez no está totalmente determinado, aunque existe alguna evidencia de que la producción de relaxina placentaria se encuentra disminuida en yeguas con riesgo de aborto (Stewart et al., 1992). Las yeguas con signos clínicos de placentitis y las que experimentaron signos de festucosis (intoxicación por el hongo *Neothypodium coenophialum*), tenían disminución de la relaxina equina, pero se necesitaría investigar más para poder evaluar la utilidad de la relaxina plasmática, como herramienta clínica en el diagnóstico de placentitis y monitorizar la eficacia de los tratamientos. Muchas yeguas con placentitis que pueden ser tratadas de manera satisfactoria, o bien, los potros pueden sobrevivir a la infección hasta el momento del parto, sin embargo, pocos estudios hacen seguimiento a los potros gestados con placentitis por cualquiera de los agentes infecciosos antes descritos. Se ha propuesto que los problemas del desarrollo antes del nacimiento pueden ser un factor de riesgo de importancia para la presentación de osteocondrosis en sus crías (Lecocq et al. 2008)

Muchas de las afecciones causadas a los fetos o a los potros recién nacidos han sido medianamente estudiados (Hong et al., 1993), sin embargo, cabe mencionar que las placentitis de origen infeccioso no han sido hasta el momento evaluadas como causas de osteocondrosis, debido a ello, el presente estudio, realizará una evaluación de las placentitis como uno de los factores de riesgo en la presentación de osteocondrosis en potros nacidos de madres que presentaron infecciones placentarias durante su gestación.



3. Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico, longitudinal, retrospectivo, de casos y controles para evaluar la frecuencia de presentación de osteocondrosis (osteocondritis disecante y/o quistes óseos subcondrales) en potros PSI nacidos de madres que presentaron placentitis (factor de riesgo) de origen infeccioso (*Nocardia spp*, *Streptococcus equi equi*, *Streptococcus equi zooepidemicus*, etc), durante su gestación. Usando para tal fin los registros de casos del Hospital Hagyard Equine Medical Institute, Lexington, Kentucky, USA comprendidos entre 2004 - 2010. La información fué obtenida directamente de los registros, para su posterior evaluación. Para realizar la determinación de placentitis como factor de riesgo, cada una de las placentitis positivas a algún microorganismo fue considerada como población expuesta.

3.1 Animales a estudiar

Se evaluaron los registros de yeguas de raza PSI y sus crías, debido a que esta raza presenta una prevalencia de osteocondrosis elevada y se ha determinado que tienen cierta predisposición genética. Los criterios de inclusión para este estudio fueron la raza, diagnóstico de gestación positivo, diagnóstico positivo a placentitis de origen infeccioso y gestación llevada a término con nacimiento de potros que sobrevivieron con el fin de poder realizar la evaluación de osteocondrosis en su progenie.

Los criterios de inclusión, se describieron con anterioridad por conveniencia para el estudio, y se obtuvo una n= 397 yeguas con placentitis de origen infeccioso, con gestación llevada a término y con potros viables con registros clínicos de 0-18 meses.

El diagnóstico de las placentitis fue realizado antes del parto, mediante evaluaciones rutinarias de las yeguas gestantes, y se obtuvieron muestras de placenta y líquido amniótico en el momento del parto para realizar la confirmación del diagnóstico, persistencia de la infección o aislamiento del microorganismo.



Se estableció un grupo control de un n= 397 evaluando los registros de yeguas de raza PSI que no cursaron con placentitis durante su gestación. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron la raza, diagnóstico de gestación positivo, procedentes del mismo entorno que el grupo en estudio y gestación llevada a término con nacimiento de potros que sobrevivieron con el fin de poder realizar la evaluación de osteocondrosis en su progenie.

Las revisiones mediante ecografía en ambos grupos fueron realizadas en cada establecimiento de manera mensual a partir del diagnóstico de gestación y en cada ecografía se realiza la evaluación del grosor placentario, la cantidad de líquido y la dilatación del cérvix.

Para realizar el estudio de factores de riesgo, se evaluó la edad de gestación a la cual se presentaron las placentitis. Las placentitis fueron clasificadas cronológicamente a partir de la observación de los primeros signos ecográficos: menores de 90 días, de 91-180 días, 181-270 días y mayores a 270 días. Esta variable fue evaluada para cada uno de los agentes etiológicos encontrados con la finalidad de determinar la relación entre este factor y la presentación de osteocondrosis en los potros.

3.2 Evaluación de las placentas recogidas al momento del parto

El diagnóstico de las yeguas positivas a los agentes etiológicos en estudio fue confirmado a través del envío de placentas completas, inmediatamente después del parto, al laboratorio de diagnóstico de la Universidad de Kentucky (Livestock Disease Diagnostic Center University of Kentucky, Lexington, Kentucky, USA). A estas muestras se les realizó: examen macroscópico, bacteriológico, histológico, y diagnóstico diferencial de *Leptospirosis spp.*



Durante la evaluación de la placenta, fueron examinados también y por separados el alantocorion, el amnios y una muestra de cordón umbilical. Las lesiones macroscópicas observadas en cada caso fueron anotadas en una hoja de registro de datos. Se realizaron tinciones rutinarias de Hematoxilina-Eosina, tinciones de Gram Brown y Brenn, Kinyou, tinciones para ácido-alcohol resistentes (Ziel-Nielsen), Gomoris Methenamine Silver y Warthin-Starry, según necesidades diagnósticas.

Cuando se sospechaba de *Nocardia spp.* las placas de Agar fueron incubadas 3 días más a 37°C en una incubadora aeróbica, las placas fueron examinadas diariamente para determinar la presencia del microorganismo. En algunos casos selectos se intentó el aislamiento de hongos a través del cultivo del tejido sospechoso en Agar Dextrosa Saboraux y placas Agar Micobioticas. Estas placas fueron incubadas a temperatura ambiente en el laboratorio, bajo oscuridad por un mínimo de tres semanas y se examinaron semanalmente para la determinación de hongos mediante procedimientos micológicos estándar (Carter, 1984).

Los criterios empleados para determinar que un microorganismo era la causa de la placentitis fueron los siguientes:

- 1) Aislamiento del microorganismo mediante cultivo puro o por determinación de cantidades elevadas del espécimen en las muestras de placenta.
- 2) Visualización morfológica consistente con el microorganismo mediante examen histopatológico y asociada a la lesión macroscópica.
- 3) Determinación por medio test de PCR y test de anticuerpos fluorescentes en muestras de placenta y líquido amniótico.

Para el caso de *Leptospira spp.* se recogieron muestras de líquido amniótico y de sangre y titulados contra anticuerpos mediante el test de microaglutinación en placa.



Livestock Disease Diagnostic Center

Accession: 11830-06
Report date: 1-11-08/JW
Owner: [Redacted] Farm
Coordinator: K. B. [Redacted] DVM, PhD

University of Kentucky
 P.O. Box 14125
 Lexington, KY 40512-4125
 (859) 253-0571
 FAX: (859) 255-1824

HAGYARD-DAVIDSON-MCGEE (Acct: 36)
 ATTN: [Redacted] H,
 ASSOCIATES, PLLC
 4250 IRON WORKS ROAD
 LEXINGTON, KY 40511-8412

SUBMISSION Taken: 3-17-06
SUMMARY Received: 3-18-06

Species	Animals	Tests	Completed
Equine	1	10	10

**** FINAL REPORT ****

PATHOLOGIST'S CASE SUMMARY 3-28-06/3:02p

PRIVILEGED INFORMATION - NOT FOR PUBLICATION

ANIMAL ID: Tricky Sis
SIGNALMENT: Breed: Unknown Equine Specimen: Placenta

HISTORY: This mare was treated for placentitis. She foaled on 3/16/06.

GROSS EXAMINATION: Approximately 10.0 inch in diameter area of the chorionic surface of the allantochorion was smooth and covered with thick slimy exudate. The borders of the lesions were thickened and granular with necrotic exudate. The lesion was located at the junction of pregnant horn and the body. There were no other significant gross lesions observed.

BACTERIOLOGIC EXAMINATION: Numerous gram positive branching bacillus were cultured from the placenta. The FA test on the placenta was negative for *Leptospira* spp.

HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION: Allantochorion: In some sections the entire chorionic villi had undergone necrosis, loss, and atrophy. In other areas there were necrotic cellular infiltrates between the villi. The stroma of the villi as well as the allantochorion contained mild infiltrates of lymphocytic cells. Amnion and umbilical cord: No significant lesions.

DIAGNOSIS: Nocardioform placentitis

/mh

Figura 8 Formato de informe del Laboratorio (Pag 1)



Accession: 11830-06 Veterinarian: [REDACTED] H. Owner: [REDACTED] Farm Page: 2

PCR-AMYCOLATOPSIS 3-30-06/1:43p (Continued)

MOLECULAR BIOLOGY

PCR-AMYCOLATOPSIS 3-30-06/1:43p

NO.	ANIMAL ID	VTH	SEX	AGE	RESULTS
1	TRICKY SIS PLACENTA		F	FET	Negative
1	TRICKY SIS PLACENTA		F	FET	POSITIVE

PCR-CROSSIELLA EQUI 3-30-06/1:43p

NO.	ANIMAL ID	VTH	SEX	AGE	RESULTS
1	TRICKY SIS PLACENTA		F	FET	Negative
1	TRICKY SIS PLACENTA		F	FET	Negative

BACTERIOLOGY

ANIMAL ID: 1: TRICKY SIS PLACENTA, Equine, F, FET **Sample:** Tissue-Fresh
 Sample Taken: 3-17-08 Completed: 3-20-06/1:29p

CULTURE-AEROBIC 3-20-06/1:29p

SPECIMEN	ORGANISM	QUANTITATION
Placenta	Gram positive branching bacillus	numerous
Placenta	Nonpathogenic bacteria	

FA-LEPTOSPIRA 3-20-06/1:29p

SPECIMEN	RESULTS
Placenta	Negative

MOLECULAR BIOLOGY

ANIMAL ID: 1: TRICKY SIS PLACENTA, Equine, F, FET **Sample:** Bacteriology Isolate
 Sample Taken: 3-17-06 Completed: 4-3-06/3:05p

MOLECULAR BIOLOGY COMMENTS 4-3-06/3:05p

Swabs were retested and PCR remained negative from swabs, positive from isolate.

Figura 9 Formato de informe del Laboratorio (Pag 2)



3.3 Registro Radiográfico

Después de la identificación de las yeguas que presentaron placentitis de origen infeccioso, por cualquiera de los agentes etiológicos encontrados, se procedió a la búsqueda de los resultados de los registros radiográficos de los potros nacidos de estas yeguas (grupo en estudio), aplicando el mismo procedimiento para potros nacidos de yeguas sin placentitis (grupo control). Para poder realizar un diagnóstico adecuado y determinación de la presencia de osteocondrosis en los potros, fueron necesarias diferentes proyecciones radiográficas hasta un total de 30 proyecciones por animal. Los potros que sufrieron osteocondrosis, fueron clasificados en grupos de edades basándose en el momento en que la osteocondrosis fue radiológicamente visible en alguna de sus articulaciones, (0-6 meses, 6-18 meses de edad), para poder identificar alguna relación con alguno de los microorganismos causantes de placentitis.

Las proyecciones radiográficas realizadas para ambos grupos fueron las siguientes:

1. Articulación metacarpo(tarso)-falángica (región del menudillo): Dorso 15° proximal–palmarodistal oblicua, lateromedial, lateromedial en flexión, dorso 45° lateral–palmaromedial oblicua y dorso 45° medial–palmarolateral oblicua.
2. Articulaciones radiocarpiana, intercarpiana y carpometacarpiana (región del carpo): Lateromedial en flexión, dorso 45° lateral–palmaromedial oblicua y dorso 45° medial–palmarolateral oblicua.
3. Articulación tarsocrural (región del tarso): Lateromedial, dorso 45° lateral–plantaromedial oblicua y dorso 45° medial–plantarolateral oblicua.
4. Articulaciones femorrotuliana y femorotibiales (región de la babilla): Lateromedial, caudo 30° lateral–craneomedial oblicua.



Los resultados de los estudios radiográficos en los potros nacidos de madres con placentitis infecciosa se obtuvieron de los registros del Hospital Hagyard Equine Medical Institute, Lexington, Kentucky, USA. Se tomaron los datos de cada lesión observada y el tipo de articulación afectada. De esa forma pudo evaluarse la cantidad de articulaciones implicadas, la articulación más comúnmente afectada en potros con osteocondrosis para posteriormente determinar la posible relación existente entre una articulación afectada y el microorganismo causante de la placentitis en su madre. Otro de los datos importantes recogidos fue el género de los potros (macho o hembra), esta variable también fue evaluada como un posible factor de riesgo de osteocondrosis

Los criterios para incluir lesiones como osteocondrosis fueron: Alteraciones en el contorno de los márgenes articulares, áreas radiolúcidas irregulares en el hueso subcondral con esclerosis alrededor de las mismas (Likkjen et al. 2010) y la presencia de fragmentación.



Figura 10 Equipo radiográfico digital portátil utilizado Sound -Eklin





Figura. 11 Equipo radiográfico digital portátil utilizado



Figura.12 (A) Radiografía de la babilla, proyección lateromedial y (B) proyección caudo 30° lateral-cranomedial oblicua. Se observa un gran fragmento osteocondral en la tróclea lateral del femur en un potro de 15 meses de edad.



3.5 Análisis estadístico de los datos

Los datos obtenidos de los estudios radiográficos fueron concentrados en una base de datos y evaluados posteriormente mediante el programa estadístico SPSS versión 22. Se realizó estadística descriptiva y estudios de medidas de tendencia central empleando una tabla de contingencia 2x2, para un estudio de casos y controles, posteriormente se determinó las infecciones placentarias de los agentes etiológicos estudiados (*Nocardia spp*, *Streptococcus equi zooepidemicus*, *Streptococcus equi equi*), que se encuentran relacionados con la presentación de osteocondrosis en los potros bajo estudio.

Se realizó un análisis de relación entre la presencia de placentitis infecciosa y la presentación de osteocondrosis, asimismo se determinó la Chi^2 para cada factor de riesgo epidemiológico.

3.6 Proceso de tratamiento de datos

Primero se establece un grupo de casos (animales con osteocondrosis), el cual es comparado con un grupo de animales sanos (control) en relación con la exposición o no a un posible factor de riesgo (placentitis infecciosa).

El conjunto total de resultados en los dos grupos queda dividido en cuatro grupos y el número de individuos queda representado por A, B, C y D como sigue:

- A. Animales expuestos a placentitis (nacidos de madres con placentitis infecciosa por algún microorganismo en estudio p.e.), que presentaron osteocondrosis.
- B. Animales nacidos de madres que no presentaron placentitis y que presentaron osteocondrosis.
- C. Animales nacidos de madres que presentaron placentitis y que no presentaron osteocondrosis.



D. Animales nacidos de madres que no presentaron placentitis y que no presentaron osteocondrosis.

Tabla 3 . Ejemplo de tabla de contingencia 2x2 empleado para realizar el cálculo de los datos

Placentitis	Osteocondrosis	
	Positivos	Negativos
Positivos	A	B
Negativos	C	D
Total	$N1 = A + C$	$N2 = B + D$

Fuente. Elaboración propia

M1, M2= Número de animales expuestos y no expuestos, respectivamente.

N1, N2= Número total de Casos y Controles, respectivamente.

T= Número total de animales.

La asociación entre la presencia de OC y la exposición a placentitis determinada por medio de la prueba de Chi^2 empleando la formula general, la cual es empleada para una muestra con una distribución aleatoria normal, mediante esta base el programa estadístico SPSS versión 22, fue usado para el cálculo de los intervalos de confianza al 95%.



4 Resultados

A continuación se muestra los resultados en función a los objetivos de la investigación:

4.1 Determinar la relación entre la presencia de placentitis y sus agentes etiológicos y la presencia de osteocondrosis en su progenie.

Para evaluar la relación de placentitis y la presencia de osteocondrosis se han evaluado 794 potros. De ellos, 397 nacieron de yeguas que presentaron placentitis, de los cuales 57 (14,35%) fueron positivos a osteocondrosis. De los 397 potros nacidos de madres sanas 41 (10,33%) presentaron osteocondrosis. Los resultados los podemos observar en la siguiente tabla.

Tabla 4 Incidencia de osteocondrosis en los potros nacidos de yeguas con placentitis y nacidos de yeguas sanas.

	PLACENTITIS + n=397	PLACENTITIS - n=397	TOTAL n=794
OC +	57 *	41 *	98
OC-	340	356	696
Prueba de Z	(*) Existe diferencias significativas Valor de Z=1.959964 P value = 0.02331		

El estudio estadístico revela que existe suficiente información estadística al 95% de confianza para afirmar que existe diferencias significativas entre los grupos de yeguas que tuvieron placentitis y no, dentro de los potros que tuvieron osteocondrosis encontrando diferencias significativas en ambos grupos.



En cuanto al estudio de las yeguas que presentaron placentitis según los expedientes médicos del Laboratorio de la Universidad de Kentucky, USA durante los años 2004-2010 y la presencia de osteocondrosis en su progenie comenzamos evaluando los agentes etiológicos causantes de la infección placentaria que podemos observar en la tabla 5.

Tabla 5 Agentes etiológicos causantes de placentitis en 397 yeguas diagnosticadas en el centro médico de Kentucky, USA.

Agente etiológico	Frecuencia N
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	134
<i>Streptococcus equisimilis</i>	61
<i>Leptospira spp.</i>	54
<i>Nocardia spp.</i>	48
Hongos	38
<i>Escherichia coli.</i>	35
<i>Pseudomonas spp.</i>	12
<i>Enterobacter agglomerans</i>	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
<i>Streptococcus alphahaemolyticus</i>	4

Se observa que los agentes etiológicos aislados de las yeguas que se presentaron con más frecuencia fueron *Streptococcus zooepidemicus*, y *Streptococcus equisimilis*; *Leptospira spp* y ciertos hongos tuvieron también una incidencia relevante

Como se observa en la tabla 6, se evalúa la relación existente entre los agentes causantes de placentitis en yegua y la presencia de Osteocondrosis en su descendencia.



Tabla 6 Relación entre los agentes causantes de placentitis en yeguas y la presencia de osteocondrosis en sus potros.

Agente etiológico.	Osteocondrosis			Chi ²	P _{value}
	+	-	Total		
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	35	99	134	26,963	0.00
<i>Streptococcus equisimilis</i>	12	49	61	2,260	0.133
<i>Leptospira spp.</i>	0	54	54	-	-
<i>Nocardia spp.</i>	7	41	48	0,45	0.832
Hongos	0	38	38	-	-
<i>Escherichia coli.</i>	3	32	35	-	-
<i>Pseudomonas spp.</i>	0	12	12	-	-
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	6	6	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5	5	-	-
<i>Streptococcus alphahaemolyticus</i>	0	4	4	-	-
Total	57	340	397	-	-

Chi²=353,14 gl=9, P_{value}=0.001, n=397

Tras la realización del estudio experimental los resultados sugieren que a pesar de que varios patógenos se encuentran relacionados con la presentación clínica de placentitis en las yeguas, solo las placentitis ocasionadas por *Streptococcus zooepidemicus* se encuentran relacionadas con la presentación de osteocondrosis en sus crías ($\chi^2 = 26,963$ - P_{value} 0.00), diferentes fueron los resultados que arrojó este estudio cuando se evaluó los casos relacionados con *Streptococcus equisimilis* y *Nocardia ssp.* Obtuvieron un valor asociado de ($\chi^2 = 2,260$ - P_{value} 0.133) y ($\chi^2 = 0,45$ - P_{value} 0.832) respectivamente mostrando no tener relación con la presentación de la osteocondrosis.



4.2 Determinar la relación entre la edad de aparición de osteocondrosis en potros nacidos de yeguas sanas y nacidos de yeguas con placentitis.

En la tabla 7, se observa que la incidencia de osteocondrosis según la edad de presentación entre los potros nacidos de yeguas sanas y de yeguas con placentitis.

Tabla 7 Comparación entre edades

		PLACENTITIS +		PLACENTITIS -			TOTAL			
		397		397			794			
OC +	98	0-6 meses	26 *	45,61	0-6 meses	5 *	12,20	0-6 meses	31	31,63
				%		%		%		
		> 6 meses	31	54,39	> 6 meses	36	87,80	> 6 meses	67	68,37
				%		%		%		%
OC-	696		340		356				696	

(*) Diferencias significativas (Prueba Z = 3.509, P value= 0.0002246)

Existe suficiente información estadística al 95% de confianza para afirmar que los potros del grupo de yeguas que tuvieron placentitis tuvieron mayor osteocondrosis de 0 a 6 meses, existiendo diferencias significativas en este grupo (45.61% en potros nacidos de yeguas con placentitis vs. 12,20% de potros nacidos de yeguas sanas).

En la tabla 8, se observa los datos obtenidos sobre la edad a la cual se presenta la osteocondrosis en potros nacidos de madres que presentaron placentitis infecciosa, según cada agente etiológico.

Tabla 8 Determinación de la edad a la cual se presenta la osteocondrosis en potros gestados con placentitis infecciosas.

Agente etiológico	Edad a la presentación de osteocondrosis	
	0-6 meses	Más de 6 meses
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	16	19
<i>Streptococcus equisimilis</i>	5	7
<i>Nocardia spp.</i>	4	3
<i>Escherichia coli</i>	1	2
Total	26 (45.61%)	31(54.38%)



La presentación de ostocondrosis según el rango de edad dentro de cada agente etiológico presentó un porcentaje similar entre potros de 0 a 6 meses y de 6 a 12 meses ($\chi^2 = 1,98$ gl =6, P = 0,92, n= 57).

4.3 Determinar la relación de los diferentes agentes etiológicos aislados de las placentitis y la edad de la gestación a la cual se diagnosticó la misma, con la incidencia de ostocondrosis y su distribución articular.

A continuación presentamos los resultados obtenidos con respecto a la edad de gestación en la que se detectó la placentitis.

Tabla 9 Relación entre la edad a la gestación y el agente etiológico aislado de yeguas con placentitis en el centro médico de Kentucky, USA

Agente etiológico	≤90 días.	90-180 días.	180-270 días	>270 días	Total
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	29	29	15	61	134
<i>Streptococcus equisimilis</i>	21	23	10	7	61
<i>Leptospira spp.</i>	16	15	4	19	54
<i>Nocardia spp.</i>	26	19	3	0	48
Hongos	20	18	0	0	38
<i>Escherichia coli.</i>	6	13	12	4	35
<i>Pseudomonas spp.</i>	12	0	0	0	12
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	3	1	0	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	0	0	5
<i>Streptococcus alphahaemolyticus</i>	0	1	0	3	4
Total	135	123	45	94	397

En la tabla 9 queda reflejado que se produjeron un total de 135 infecciones (34%) durante los primeros 90 días de la gestación ($\chi^2 = 55,4$, gl =9, P < 0,001, n= 135) mostrando una distribución uniforme entre los diferentes agentes etiológicos.



Entre los 90 a 180 días de gestación se produjeron 123 infecciones (30.98%), ($\chi^2 = 104,89$, $gl = 18$, $P < 0,001$, $n = 123$), por lo tanto se deduce que en los primeros 180 días de gestación se produjeron el 64.98% del total de las infecciones.

Del total de las placentitis presentadas en las yeguas, específicamente tanto *Streptococcus zooepidemicus* como *Streptococcus equisimilis* y *Leptospira spp.* Tuvieron una distribución normal a lo largo de la duración de la gestación, sin embargo puede observarse que las infecciones por *Nocardia spp* (93,8%), ($\chi^2 = 36,75$ $gl = 1$, $P < 0,001$, $n = 45$) y hongos (100%, $n = 38$), en general tienden a afectar durante los primeros 180 días de gestación.

Un caso de suma importancia es la placentitis causada por *Leptospira spp.* ya que son un género de bacterias de varias serovariedades que tienden a causar problemas reproductivos en los animales domésticos pero que pueden también infectar gravemente al ser humano y poner en riesgo su vida, las placentitis presentadas por este género de bacterias representó un total de 13.6% de todas las placentitis en las yeguas ($\chi^2 = 353,14$ $gl = 9$, $P < 0,001$, $n = 397$), y mantuvo una distribución muy similar a lo largo de toda la gestación de las yeguas

A continuación evaluamos la edad de gestación en el que se diagnóstico la placentitis con la presencia de osteocondrosis de los potros que nacieron de yeguas infectadas por *Streptococcus zooepidemicus*.



Tabla 10 Evaluación de la edad de gestación en que se diagnostica placentitis por *Streptococcus zooepidemicus* como factor de riesgo para la presentación de osteocondrosis en los potros

Edad de gestación	OC Positivo	OC Negativo	Total	IC χ^2
≤90	1	28	29	(0.01-0.03)
90-180	3	26	29	(0.07-0.8)
>180	31	45	76	(3.45-25.06)
Total	35	99	134	

$$\chi^2=749,000, G1=2, P_{\text{value}}=0.000$$

Podemos observar como las infecciones por *Streptococcus zooepidemicus* se producen con frecuencia después de los 180 días de gestación (última mitad del período de gestación), por lo que la infección por este patógeno es un factor de riesgo elevado para la presentación de osteocondrosis en los potros ($\chi^2 = 3.45-25.06$).

Para evaluar la relación entre los agentes causales de las placentitis y osteocondrosis en las diferentes articulaciones de los potros, se registraron las principales articulaciones afectadas, aunque el 12% de ellos presentaron osteocondrosis múltiple, de tal manera que fue tomada la principal articulación afectada. Así, en el grupo de potros que nacieron de yeguas con placentitis, dos de ellos presentaron osteocondrosis en carpo y la articulación metacarpo-interfalangica proximal, un potro presentó en la articulación femorotibiorotuliana y en el tarso y cuatro potros presentaron osteocondrosis en la articulación del tarso y también en menor medida, en las crestas lateral y medial de la parte distal de la tibia (Tabla 11).



Tabla 11 Relación entre el agente causal de la placentitis en las yeguas y la articulación afectada en el potro

Agente etiológico	Articulaciones afectadas					Total
	Interfalangicas	metacarpo (tarso)- falángica	Carpo	Femorotibi orotuliana	Tarso	
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	2	11	4	5	15	37
<i>Streptococcus equisimilis</i>	1	5	5	2	6	19
<i>Nocardia spp.</i>	0	4	0	2	2	8
<i>Escherichia coli.</i>	1	1	0	2	0	4
Total	4	21	9	11	23	68
	(5,88 %)	(30,88 %)	(13,23 %)	(16,17 %)	(33,82%)	

La evaluación de las principales articulaciones que sufren de osteocondrosis en los potros nacidos de madres que presentaron placentitis de origen infeccioso mostró una distribución similar en las articulaciones evaluadas, tabla 8, las articulaciones menos afectadas fueron las interfalángicas (5,88%, $\chi^2 = 52,94$ gl=1, $P < 0,001$, n= 68).

A continuación, en la Tabla 12, se expone los resultados obtenidos para el grupo control de 397 potros (nacidos de madres que no han padecido placentitis) de los cuales 41 han sido diagnosticados con osteocondrosis con un total de 59 articulaciones afectadas.



Tabla 12 Articulaciones afectadas de ostocondrosis en el grupo control

Grupo control	Articulaciones afectadas					Total
	Interfalangicas	metacarpo(tarso)-falángica	Carpo	Femorotibi orotuliana	Tarso	
	5	12	9	20	13	59
Total	(8,47 %)	(20,33%)	(15,25%)	(33,89%)	(22,03%)	

Como se aprecia en la tabla 12, la evaluación de las principales articulaciones que sufren osteocondrosis en los potros nacidos de madres que no presentaron placentitis. La articulación menos afectada fue la interfalángica (8,47%, n= 59).

4.4 Determinar la relación del género y la incidencia de osteocondrosis

4.4.1 En la siguiente tabla (Tabla 13), se evalúa el género de los potros nacidos de yeguas con placentitis y la presencia de osteocondrosis.

Análisis entre el género vs Osteocondrosis

Tabla 13 Osteocondrosis vs genero

		Genero		Total
		Macho	Hembra	
Osteondrosis	Negativo	120	220	343
	Positivo	22	35	57
Total		142	255	397



Tabla 14 Prueba de hipótesis para el género y la Osteocondrosis

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	,044 ^a	1	,834		
Continuity Correction ^b	,003	1	,955		
Likelihood Ratio	,044	1	,835		
Fisher's Exact Test				,879	,473
Linear-by-Linear Association	,044	1	,834		
N of Valid Cases	397				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19,31
b. Computed only for a 2x2 table

$$P_{\text{value}} = 0.834$$

Decisión. $P_{\text{value}} < P_{\text{alpha}}$. Se acepta H_p

H_p . No existe relación entre el género en potros y la presentación de osteocondrosis.

H_a . Existe relación entre el género en potros y la presentación de osteocondrosis.

Alpha= 0.05

Conclusión. Existe suficiente información estadística al 95% de confianza, para determinar que no existe una relación entre la osteocondrosis y el género (potros nacidos de yeguas con placentitis).

Por lo tanto como se observa en este análisis dentro de las variables evaluadas, el género de los potros (macho o hembra) mostró no tener importancia para la presentación de osteocondrosis en los potros del grupo en estudio.



4.4.2 En la siguiente tabla 15 analizamos el género de los potros control (grupo control) y su incidencia en presentación de Osteocondrosis.

Tabla 15 Genero vs Osteocondrosis (potros nacidos de yeguas sanas)

		Genero		Total
		Macho	Hembra	
Osteocondrosis	Negativo	165	191	356
	Positivo	14	27	41
Total		179	218	397

A continuación se muestra la prueba de hipótesis para el grupo control:

Hp. No existe relación entre la osteocondrosis y el género (potros nacidos de yeguas sanas)

Ha. Existe relación entre la osteocondrosis y el género (potros nacidos de yeguas sanas).

Alpha= 0.05

Tabla 16 Prueba de Hipótesis para la Osteocondrosis y el género (potros nacidos de yeguas sanas)

Chi-Square Tests					
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,211 ^a	1	,137		
Continuity Correction ^b	1,746	1	,186		
Likelihood Ratio	2,257	1	,133		
Fisher's Exact Test				,184	,092
Linear-by-Linear Association	2,205	1	,138		
N of Valid Cases	397				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,49.

b. Computed only for a 2x2 table

$P_{\text{value}} = 0.137$

Decisión. $P_{\text{value}} > P_{\text{alpha}}$. Se acepta Hp



Conclusión. Existe suficiente información estadística al 95% de confianza, para determinar que no existe una relación entre la osteocondrosis y el género (potros nacidos de yeguas sanas).

5 Discusión

Los estudios de las placentitis en yeguas tienen un enorme interés por los problemas reproductivos y las pérdidas de potros que en ocasiones conllevan. La OC por otra parte, también causa frecuentes pérdidas en las explotaciones por la posible disminución de la aptitud deportiva de los caballos que la sufren. El estudio de la placentitis como factor de riesgo para la aparición de OC creemos que puede tener una gran importancia desde el punto de vista práctico.

La incidencia de osteocondrosis en potros nacidos de yeguas sanas fue de 10,33% y en yeguas con placentitis se observó un porcentaje superior 14,35%, existiendo diferencias significativas y siendo por tanto la placentitis un factor de riesgo para esta enfermedad.

Dentro de los agentes etiológicos causantes de placentitis, el más comúnmente detectado en nuestro estudio fue el *Streptococcus equi* subespecie *zooepidemicus*, y estos resultados coinciden con los publicados por Mcpherson et al. (2005) y Cummins et al. (2008). Hong et al., (1993), también mencionan al *Streptococcus zooepidemicus*, *Leptospira spp*, *Nocardia spp* y hongos como los principales gérmenes causantes de placentitis en yeguas.

Otros estudios realizados por Erol et al. (2012), determinan que *Streptococcus equisimilis* y *Streptococcus zooepidemicus* son microorganismos prevalentes y ampliamente distribuidos en el organismo de los équidos, ya que pudieron aislarlos de



hisopos nasales y faríngeos, piel, tracto urogenital, fetos, líquido amniótico, riñones, hígado, cerebro, pulmones y articulaciones.

Un estudio reflejó que *Streptococcus equisimilis* es capaz de sobrevivir 63 días en madera a 2 °C y 48 días a 20 °C, lo que demuestra su alta supervivencia en sustancias orgánicas, aunque estos datos son laboratoriales y deben interpretarse con cautela, debido a que no se realizaron de forma aislada sin la interferencia de los efectos de otros microorganismos que pueden competir con este en la lucha por la supervivencia (Sweeney et al., 2005).

De acuerdo con lo anterior, se cree que muchos de estos microorganismos se encuentran de forma abundante en el ambiente y tienen la capacidad de sobrevivir un largo periodo de tiempo en materiales orgánicos tales como orina, heces, exudados, piel, y fómites como alimento, agua, comederos, bebederos, paja, entre otros.

Las principales bacterias aisladas en nuestro estudio han sido *Streptococcus zooepidemicus*, *Leptospira spp*, *Escherichia coli* y *Nocardia ssp.* y han sido descritas como bacterias que migran a lo largo del tracto reproductivo, desde la vagina y a través del cérvix (Cummins 2008). Ésta podría ser una de las principales vías de acceso a la placenta en las yeguas del grupo en estudio.

La distribución de estos agentes etiológicos a lo largo de la gestación es un factor importante para el conocimiento de la epidemiología de las placentitis infecciosas en yeguas.

En el caso de *Streptococcus zooepidemicus*, mantuvo una distribución similar a lo largo de todo el período de gestación con una frecuencia ligeramente mayor en el última mitad de la gestación (>180 días). Esta distribución puede deberse a que este microorganismo ha sido encontrado de manera regular en equinos sanos y enfermos, con una mayor frecuencia en tonsilas (Oikawa et al., 1994), debido a que se encuentra



contaminando el ambiente y tiene buena supervivencia en sustancias orgánicas. De hecho se ha detectado en tracto respiratorio de animales sanos como caballos, cerdos, cerdos, ovejas vacas y visones e inclusive se ha encontrado contaminando al hombre (Abbott et al., 2010).

El *Streptococcus zooepidemicus* es la causa de varios problemas respiratorios, laringitis, faringitis, rinitis con descarga mucopurulenta y bronconeumonía equina, puede ocasionar abscesos en los ganglios afectados, que presentaran tumefacción, y puede haber extravasación y edema.

La principal fuente de contaminación para los equinos son los animales infectados y sus descargas mucopurulentas, pero también los fómites como catéteres, agujas, pesebres, heno, fuentes de agua, alimento, comederos, material de desinfección e incluso los propios operarios (Sweeney et al., 2005).

Puede ser debido a esta alta persistencia en el ambiente, materiales y equipos usados en la industria equina que tanto *Streptococcus zooepidemicus* como *S. equisimilis* sean los más frecuentes en las placentitis infecciosas de yeguas y se mantengan a lo largo de toda la gestación.

De igual manera, se encontró con el *Streptococcus equisimilis* una frecuencia elevada y una distribución que permanece constante a lo largo de la gestación de las yeguas. De acuerdo con Preziuso et al. (2010), este microorganismo se encuentra principalmente en la piel y mucosas de los equinos, aunque su aislamiento de linfonodos abscesados y de placentas abortados deja clara su capacidad patogénica. Las infecciones por estos microorganismos en humanos y otras especies están relacionadas con bacteremia, fiebre, neumonía, endocarditis, artritis y shock séptico: Parcialmente estos datos pueden explicar la forma en que estos microorganismos pueden alcanzar las articulaciones de los equinos y ocasionar lesiones previas, que posteriormente podrían relacionarse con osteocondrosis.



Durante la evaluación de líquidos sinoviales obtenidos de equinos, *Streptococcus zooepidemicus* se ha mostrado como un patógeno involucrado en la destrucción de tejidos articulares, debido a la acción de sus toxinas sobre las estructuras celulares del cartílago y del hueso, provocando la correspondiente respuesta inflamatoria (Steel, 2008).

En principio, *Streptococcus spp* tiene gran afinidad por el ácido hialurónico, molécula que se elabora a partir de β (1-4) N-Acetylglucosamina y β (1-3) ácido glucurónico, y puede tener una cadena de más de 20,000 unidades de disacárido. La concentración fisiológica del polímero en líquido sinovial es de 2-3 mg/ml (Navine y George, 2011), de tal forma que las articulaciones se convierten en sitios potencialmente afines para el crecimiento de estos microorganismos. Además, tienen la capacidad de adherirse a superficies celulares de sus huéspedes. La especificidad de la adherencia microbiana se encuentra a menudo relacionada con glucoproteínas. Algunos de los polisacáridos reconocidos por estos microorganismo son galactosa, N-acetyl galactosamina, ácido siálico, N-acetyl-Glucosamina y glucosa (Nobbs et al., 2009).

Gran parte de las estructuras que se encuentran en el cartílago articular están formadas de glucosaminoglicanos y proteoglicanos (Carrol, 2004), lo cual hace de las articulaciones sea un sitio ideal para las adhesinas de los *Streptococcus spp*.

En el caso de *Leptospira spp*, otro de los microorganismos encontrados con frecuencia, existen muchos trabajos que con anterioridad han estudiado esta infección en équidos, y se considera uno de los principales microorganismos causantes de abortos, mortinatos y mortalidad en potrillos neonatos.

Estudios realizados en los años 90 por Donahue et al. (1992), con 726 casos de abortos, mortinatos, y diagnosticando en placentas, determinan una prevalencia de *Leptospira interrogans* Serovariedad *Kennewickien* del 35.5% de las infecciones



diagnosticadas. También fueron encontradas, Griphotyphosa (6.5%), Bratislava, Pomona y Hardjo.

Vemulapalli et al. (2005), registraron la presencia de *Leptospira kirschnerien* en un potro nacido de forma prematura. León et al. (2006) diagnosticaron por medio de PCR y elongación de cadenas de ADN *leptospiras* de las serovariedades Kirschneri, Biflexa, y Pomona. Donahue et al. (1995), reportaron la presencia de las variedades Griphotyphosa, Pomona y Kennewicki de placentas, abortos, mortinatos y potros que morían a poco tiempo de nacer. Inclusive desde hace algunos años se ha realizado ya la identificación de estos microorganismos en humor vítreo de equinos infectados por medio de PCR (Faber et al., 2000).

Coiro et al. (2012) determinaron una seroprevalencia de leptospirosis en equinos del 17.9%, las serovariedades aisladas con mayor frecuencia fueron icterohemorrhagiae, canicola y castellanis, este dato es ligeramente mayor a la prevalencia encontrada en el presente estudio (13,60%).

Uno de los principales signos que presentan los équidos con leptospirosis clínica es uveítis, sin embargo se han encontrado como causas de aborto y partos prematuros con debilidad de las crías o muerte a las pocas horas de nacer (Khousheh et al., 2012).

La leptospirosis es considerada una de las zoonosis más ampliamente distribuidas, y algunos animales silvestres y domésticos son reservorios de estos microorganismos. Su forma de transmisión es por contacto directo con orina de los animales infectados. Los humanos que se encuentran directamente en contacto con los animales son los más vulnerables a la infección o quienes se encuentran en contacto indirecto con suelo o agua contaminados (Kawaguchi et al., 2008).



En nuestro estudio, *Leptospira spp* fue una de las bacterias que obtuvo un porcentaje importante dentro de las placentitis ocasionadas por microorganismo patógenos. En las yeguas estudiadas consideramos este dato de importancia porque puede originar enfermedad clínica además de pérdidas reproductivas, pero además también por ser una zoonosis que tiene un curso grave y que puede desembocar en la muerte de seres humanos.

Escherichia coli es un microorganismo que habitualmente afecta el tracto gastrointestinal de diversas especies animales silvestres, domésticos e inclusive al hombre. Sus síntomas más característicos son diarrea en los terneros, en cerdos al destete, y también puede estar implicado en vasculopatías renales y cutáneas en perros. Sin embargo, algunos estudios indican que los animales que son en mayor medida reservorios de este microorganismo son los rumiantes, y los humanos pueden infectarse de cepas altamente patógenas del microorganismo al ponerse en contacto directo con los animales portadores o por consumo de agua y alimentos contaminados (Capriolli et al., 2005).

En un estudio realizado en Cornell University, New York, USA donde se evaluaron las infecciones en el tracto reproductivo de yeguas se detectó un crecimiento de *Escherichia coli* del 21% (Beltaire et al., 2012). Este dato es mayor a la prevalencia encontrada en el presente estudio (8,81%), Cabe mencionar que ambos estudios pertenecen a USA, podríamos pensar que está marcada diferencia, más del doble se deba a factores como el manejo de los animales, ambiente, etc.

Hemos detectado la presencia de *Nocardia spp.* en el 12% de las placentitis. Con anterioridad se había descrito que la placentitis ocasionada por este microorganismo es capaz de ocasionar abortos y partos prematuros en yeguas. Las lesiones causadas por este microorganismo en la placenta fueron muy características, extensas y frecuentemente localizadas en la base del cuerno uterino grávido y no grávido o en la unión entre el cuerpo uterino y los cuernos.



Las áreas afectadas estuvieron muy engrosadas y cubiertas por exudado granular mucoso sugiriendo una placentitis crónica-activa.

Hong et al., (1993) describe que las áreas necróticas en el corion se observan cubiertas por una mezcla amorfa de material eosinofílico con colonias del microorganismo filamentosas y ramificadas con hiperplasia y metaplasia de células del epitelio coriónico. La placentitis por *Nocardia spp* encontrada en el presente estudio concuerda con los estudios realizados por Hong et al. (1993) y Cummins et al. (2008).

Las placentitis causadas por hongos, en general, fueron también importantes en cuanto a frecuencia se refiere en el presente estudio (9.57%), sin embargo, otros trabajos han descrito que estas infecciones se encuentran aproximadamente en un 5% o menos de las endometritis. Cuando este tipo de infecciones se produce, los hongos y levaduras más comúnmente encontrados son *Aspergillus spp* y *Candida spp*. Sin embargo, han sido descritos un amplio rango de microorganismos. No obstante, la colonización uterina por hongos ha sido considerada prácticamente como oportunista generada por la inmunosupresión de los animales. La fuente más común para que la infección intrauterina por hongos se produzca es la piel y las heces, además se han recuperado con facilidad de la uretra y semen de sementales (Stout, 2008).

Por otra parte, y en relación a los periodos en los que se diagnosticaron las placentitis, el 64.98% fueron registradas durante el periodo de menos de 180 días de gestación. Se estudiaron las distribuciones de las infecciones a lo largo de la gestación encontrando que *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus equisimilis*, *Leptospira spp* y *Escherichia coli* mantienen una distribución uniforme a lo largo de la gestación probablemente debido a que son gérmenes que pueden encontrarse presente en los animales domésticos.



De acuerdo con lo anterior, los agentes etiológicos más frecuentes son microorganismos que pueden permanecer en residuos orgánicos como son heces, orina, paja, suelo, o que habitan de forma natural en los equinos clínicamente sanos, sin embargo pueden convertirse en agentes oportunistas que incrementan su patogenicidad cuando los animales se encuentran inmunodeprimidos por otros agentes externos, convirtiéndose en patógenos capaces de afectar fuertemente la salud reproductiva de la yegua hasta el punto de poder causar placentitis y comprometer la viabilidad de los potros en gestación.

Estos microorganismos se han aislado con anterioridad en otros animales incluyendo el hombre y se ha descrito también que regularmente ellos son contaminantes de la piel normal, heces, orina (Abbott et al., 2010) o bien son contaminantes ambientales que ascienden por el tracto reproductivo o son diseminados durante la monta (Caprioli et al., 2005).

Hemos evaluado la relación entre los agentes causantes de placentitis en las yeguas de nuestro grupo de estudio y la presencia de la osteocondrosis en sus crías.

Tras la realización del estudio experimental los resultados sugieren que a pesar de que varios patógenos se encuentran relacionados con la presentación clínica de placentitis en las yeguas, solo las placentitis ocasionadas por *Streptococcus zooepidemicus* se encuentran relacionadas de forma significativa con la presentación de osteocondrosis en sus crías ($\chi^2 = 26,963$ - $P_{\text{value}} 0.00$). Los casos relacionados con *Streptococcus equisimilis* y *Nocardia ssp.* obtuvieron un valor asociado de $\chi^2 = 2,260$ - $P_{\text{value}} 0.133$ y $\chi^2 = 0,45$ - $P_{\text{value}} 0.832$ respectivamente.

Pensamos que puede haber diferentes mecanismos por los cuales estos microorganismos pueden llegar a afectar las articulaciones de un potro. Las placentitis infecciosas pueden originar problemas de isquemia e hipoxia del feto y por tanto ocasionar alteraciones en su desarrollo a todos los niveles.



Otra posibilidad viable sería que ciertas infecciones en el potro neonato causaran lesiones articulares leves en el cartílago epifisiario con la subsecuente aparición de osteocondrosis durante el periodo de tiempo de crecimiento del animal. La infección sería adquirida debido a que los potros pueden aspirar una porción del líquido amniótico contaminado con los microorganismos presentes en la placenta de la yeguas recién paridas y por tanto, podrían adquirir rápidamente la infección por estos microorganismos que son capaces de causar bacteriemia e invadir articulaciones (Preziuso et al., 2010). Además se ha descrito que *Streptococcus zooepidemicus* es capaz por sí solo de ocasionar artritis sépticas en potros (Hardy, 2006).

La afinidad de los *Streptococcus spp* por las articulaciones es debida a que en ellas tienen un medio adecuado en el que el microorganismo es capaz de sobrevivir y multiplicar sus colonias y está relacionado con las condiciones de pH, disponibilidad de oxígeno, temperatura y metabolitos orgánicos. Las proteínas de superficie de estas bacterias son las responsables en primer lugar de la interacción del microorganismo con su huésped y la zona afectada (tracto respiratorio, sangre, articulaciones, entre otras). (Nobbs et al., 2009).

Por otra parte, los resultados obtenidos muestran que la placentitis debida a *Streptococcus zooepidemicus* tiene una marcada relación con la edad de la gestación y suele manifestarse con más de 270 días de gestación. Así pues, se observó que 61 placentitis de un total de 134 (45,52%) producidas por *Streptococcus zooepidemicus* se detectaron después de los 270 días de gestación, mientras que los casos relacionados con *Streptococcus equisimilis* y *Escherichia coli* en ese mismo periodo de 270 días de gestación obtuvieron un valor asociado menor de 7 (11,47 %) y 4 (11,42%) respectivamente. Dejando manifiesta las diferencias y la importancia en el momento en que se produce la infección por los diferentes agentes.



También se pudo apreciar en nuestros resultados que los potros nacidos de estas madres con infecciones placentarias causadas por *Streptococcus zooepidemicus* con más de 180 días de gestación tendrán un riesgo muy elevado de sufrir osteocondrosis en alguna de sus articulaciones.

Este hecho podría estar relacionado con el avanzado estado de desarrollo del feto. Prácticamente en este periodo ha terminado su formación, y es cuando proporcionalmente se realiza la mayor parte de su crecimiento, por lo que una deficiente perfusión vascular debida a la placentitis puede ocasionar alteraciones en los procesos de diferenciación y crecimiento óseo, afectando de forma relevante a la osificación endocondral y pudiendo ocasionar defectos en el paso de cartílago a hueso.

De acuerdo con Olstad et al. (2011), en un alto porcentaje de las osteocondrosis existe un daño vascular de los canales epifisiales que van desde el hueso subcondral hasta el cartílago en crecimiento, lo que resulta en isquemia y necrosis. Esta teoría vascular de la patogenia de la OC pone de manifiesto lo susceptibles que son las estructuras articulares a los posibles problemas vasculares y a las alteraciones de la perfusión. Por ello pensamos que la placentitis infecciosa podría de alguna manera exacerbar estas deficiencias y , tal y como describe esta teoría vascular, ser una de las causas de la aparición de OC en los potros de yeguas afectadas.

Esta relación podría deberse también a que el feto se encuentra ya formado en su totalidad y que las articulaciones están formadas, siendo fuente importante principalmente en los extremos articulares de los hueso de glucosaminoglicanos, proteoglicanos y fibras de colágeno, moléculas que forman parte de la matriz extracelular por los cuales estos patógenos tienen gran afinidad.

Parte del éxito de los *Streptococcus* como colonizadores es atribuible al espectro de las proteínas expresadas en sus superficies. Adhesinas permiten interacciones con los componentes de la matriz extracelular como las fibras de colágeno.



Este es el primer paso esencial para la colonización, y la posible invasión de los tejidos. Nitsche et al. (2006) y Nobbs et al. (2009).

Con respecto al momento de la aparición de OC en los potros, el porcentaje de presentación de osteocondrosis durante los 0-6 meses de vida del grupo control fue de 12,19% (n=41) mientras que los potros del grupo en estudio el porcentaje resulto muy superior del 45.61% (n=57)

Estos datos son de importancia debido a que pone de manifiesto que potros nacidos de una gestación en la cual se produce una infección del tracto reproductivo de la yegua por cualquiera de los agentes patógenos descritos y por tanto, haber cursado con una placentitis infecciosa presentan un porcentaje mayor de OC y en los estadíos iniciales de vida. Como consecuencia de estos resultados, y desde un punto de vista práctico, tras el diagnóstico de placentitis en una yegua tendremos que realizar un exhaustivo control del potro en los primeros meses de vida para detectar la presencia de OC temprana y continuar este seguimiento hasta el primer año de vida.

Por otra parte, estos resultados también sugieren que los potros que presentan osteocondrosis durante los primeros 6 meses de su vida se encuentran altamente relacionados con la infección placentaria de sus madres durante la gestación, por lo que en gestaciones sucesivas deberíamos realizar un seguimiento intensivo de la misma para instaurar un tratamiento adecuado si este es requerido. En estos casos, el veterinario clínico deberá poner todo su énfasis en el control y manejo reproductivo de las yeguas pensando en todos los agentes infecciosos descritos y también en las infecciones causadas por *Nocardia spp*, *Streptococcus equisimilis* y *Escherichia coli*.

Lecocq et al. (2008) observaron cambios significativos asociados con los canales de cartílagos relacionados a los cambios fisiológicos asociados con remodelación de la matriz extracelular y el desarrollo de la osificación. Estos cambios eran más abundantes en los fetos y en potros jóvenes en las articulaciones femoropatelar y femorotibial.



Lo que sugiere que las lesiones y factores precursores de OC puedan surgir antes del nacimiento.

Los resultados obtenidos en el grupo de estudio sobre las principales articulaciones que se encontraron afectadas por OC en los potros, determinaron que las lesiones aparecen fundamentalmente en las extremidades, y dentro de ellas la interfalángica (5,88%) es la que tuvo el menor porcentaje de afectados seguida por carpo (13,23%), femorotibiorotuliana (16,17%) dato similar a lo descrito por Olstad et al. (2011), metacarpo(tarso)-falángica falangiana (30,88%), y el tarso es la que tuvo el mayor porcentaje de afectados (33,82%). En el grupo control mostró una distribución diferente siendo la articulación de femorotibiorotuliana la más afectada (33,89%).

Denoix et al. (2013) realizó un estudio de osteocondrosis de 133 potros PSI en edades comprendidas entre 4 a 7 meses. En la aparición de OC obtuvo resultados similares para las articulaciones del carpo (15%) y en la articulación femorotibiorotuliana (14,3%), no siendo del mismo modo para las articulaciones metacarpo(tarso)-falángica falangiana (18,8%), y el tarso (8,3%). Estos datos muestran porcentajes muy inferiores a los de nuestro estudio. En otro estudio sobre 328 PSI la prevalencia de OC informada fue de carpo (15,9%) y el tarso (15,5%) siendo este el mas afectado (Robert C. 2013b)

Estos datos pueden tener una importante relevancia clínica en el manejo de estas placentitis y el cuidado posterior del potro para disminuir o evitar la presentación de la osteocondrosis, creemos que deben ser objeto de análisis en estudios posteriores.

La migración de bacterias hacia la placenta desencadena un aumento de la liberación de prostaglandinas por la placenta lo cual podría causar contracciones uterinas y parto prematuro. (LeBlanc et al., 2010) La inflamación engrosamiento y separación de la placenta, podría impedir la provisión de oxígeno y nutrientes para el potro (Reef et al, 1995; Morresey, 2005)



El eje hipotálamo hipófisis corteza suprarrenal (HPA) es fundamental para el desarrollo final del feto en el final de la gestación (Ousey 2004)

El HPA en el feto equino madura en periodos más tardíos de la gestación cuando se lo compara con otras especies. (Ousey 2004, LeBlanc 2004)

El incremento de los niveles de prostaglandina por placentitis estimula la maduración del eje HPA. (LeBlanc 2004). Por lo tanto esto podría estar relacionado con la producción de cortisol fetal a edades más tempranas en el feto de yeguas con placentitis, teniendo el exceso de cortisol un efecto negativo en los procesos de formación ósea. y probablemente, y en menor medida, también un efecto inmunosupresor favoreciendo aún más la colonización de bacterias al tejido fetal.

Glade et al (1982) consideró que los glucocorticoides indujeron resistencia a la hormona paratiroidea a nivel del osteocito, causando inhibición de la osteolisis osteológica. Los glucocorticoides también indujeron una disminución de los niveles de glucosaminoglicano.

Cuando la disponibilidad de nutrientes es en concentraciones limitadas para el feto, los niveles fetales de la insulina y tiroxina disminuyen, mientras que las concentraciones de prostaglandinas y cortisol aumentan (Fowden, 1985). Estos cambios endocrinos ocurren si el sustrato está restringido por una insuficiencia placentaria (Fowden, 1985).

Estos cambios endocrinos están todos interrelacionados. Por ejemplo, un aumento de cortisol, causado por la desnutrición del feto, restringe el crecimiento y la demanda de nutrientes. Por otra parte la tiroxina regula el consumo de oxígeno en el feto y disminuye durante los episodios de hipoxia, regulando la tasa de uso de oxígeno para ser adaptado a la oferta (Fowden et al., 1998).



Esto coincide con los datos arrojados por nuestro estudio ya que las infecciones placentarias causadas por *Streptococcus zooepidemicus* se presentaron hacia el final de la gestación y están altamente relacionadas con la presencia de osteocondrosis en sus potros en relación a infecciones observadas en la segunda mitad de la gestación.

El término "estrés" se ha utilizado para describir las condiciones de adversas que sufre el feto en una gestación con placentitis u otras circunstancias perjudiciales (Rossdale, 1976). El punto final de las condiciones estresantes en el útero depende de su naturaleza, gravedad, etapa de la gestación, y la duración que pueden inducir a efectos potenciales en la vida posterior como anomalías del desarrollo esquelético como la osteocondrosis. Por lo tanto, el estrés de cualquier origen conlleva a una serie de condiciones en los neonatos que se presentan después del parto, durante el período de mayor desarrollo hasta la madurez, o incluso más adelante (Rossdale, 2004).

Otros autores afirman que los potros que sufren estrés y tienen de forma mantenida en el tiempo altos niveles de cortisol en sus sistemas también pueden estar en mayor riesgo de enfermedades ortopédicas del desarrollo (McIlwraith 2005).

Praud et al. (2013) en un estudio realizado en un total de 259 potros encontró una prevalencia de OC de 48% en animales de 6 meses de edad y del 52% en animales de 17 meses. La aparición de OC en este trabajo fue muy homogénea durante el primer año de vida del potro y estos resultados difieren de los obtenidos en nuestro estudio.

Por todo lo anteriormente expuesto creemos probable que otro mecanismo por el cual la placentitis infecciosa puede llegar a afectar las articulaciones de un potro y mostrar estas diferencias cuando comparamos la presentación de OC evaluada en animales de 0 a 6 meses del grupo control (12,19%) y grupo en estudio (45,61%) podría estar relacionada con los cambios endocrinos anteriormente mencionados, que llevan a estrés fetal y a provocar cambios metabólicos y hormonales que finalmente pueden desencadenar un aumento en la aparición de casos de osteocondrosis y probablemente favorezcan una presentación más temprana como hemos observado en este estudio.



Otra influencia potencial sobre el crecimiento y desarrollo normal es el hecho de que el feto tiene una capacidad glucogénica limitada (Fowden, 1997). siendo más dependiente del suministro transplacentario de glucosa que las otras especies estudiadas. Además el útero grávido posee una tasa de utilización de la glucosa materna del 70% a finales de la gestación (Evans, 1971). Estas altas tasas de consumo de glucosa en el útero pueden, en parte, explicar la vulnerabilidad del feto equino al desafío nutricional durante la gestación (Fowden et al., 1994).

Mientras que hay un exceso de oferta de nutrientes disponibles para el feto en gestación temprana, al final del embarazo, el equilibrio se reduce, poniendo así al feto en riesgo de retraso del crecimiento si los nutrientes aportados no son los adecuados (Schneider, 1996).

El proceso de mineralización del tejido óseo durante la vida prenatal se relaciona estrechamente con la regulación del metabolismo del calcio y el fósforo en este periodo. Esto se ve influido entre otros por la actividad de la placenta y la regulación endocrina del propio feto (Royer,1981) El entorno de desarrollo fetal es importante para estos aspectos.

Según lo expresado por los diferentes autores y los datos obtenidos en nuestro estudio parece razonable la hipótesis de que el estrés fetal producido por placentitis infecciosa produzca un desequilibrio hormonal severo, los cambios en el estado endocrino de un feto pueden tener un significado profundo en un procesos tan delicado como el desarrollo del sistema esquelético en la osificación endocondral, de individuos afectados por alteraciones en la placenta producida por infecciones bacterianas. Teniendo esto consecuencias programadas en el individuo a corto y largo plazo.

En el presente estudio se evaluaron a machos y hembras para determinar si el sexo de la cría se encuentra relacionado con la aparición de OC, sin embargo la evaluación mostró no tener ninguna relación entre ambos factores. Este factor puede estar enmascarado por la nutrición y el estado de desarrollo de los animales.



Conclusiones

1. La placentitis infecciosa en la yegua resultó ser un factor de riesgo para la presencia de oteocondrosis en potros.
2. La placentitis infecciosa en la yegua provocó la aparición de osteocondrosis en su descendencia de forma más precoz (0-6 meses) que en el grupo control.
3. La placentitis infecciosa en la yegua fue provocada con más frecuencia por *Streptococcus zooepidemicus* y *Streptococcus equisimilis*, *Leptospira spp*, *Nocardia spp*, hongos y *E. coli*.
4. Las placentitis en yeguas causadas por *Streptococcus zooepidemicus* se encuentra relacionadas con la presentación de osteocondrosis en los potros.
5. Las infecciones placentarias causadas por *Streptococcus zooepidemicus* que se presentan después del día 180 de gestación se encuentran altamente relacionadas con la presencia de osteocondrosis en sus potros.
6. El género de los potros (macho o hembra) no tuvo relación sobre la presentación de osteocondrosis en ninguno de los dos grupos objetos de estudio.



6 Literatura citada

1. Abbott Y., Acke E., Khan S., Muldoon E. G., Markey K. B., Pinilla M., Leonard C. F., Steward K., y Waller A. 2010. Zoonotic transmission of *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* from a dog to a handler. *Journal of Medical Microbiology*. 59: 120-123.
2. Acland H. M. 1987. Abortion in mares: diagnosis and prevention. *Compendium Continuing Education Practice Veterinary*. 9:318-324.
3. Al-Hizab F., Clegg P.D., Thompson C.C., Carter S.D., 2002. Microscopic localization of active gelatinases in equine osteochondritis dissecans (OCD) cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage* 10: 653–661.
4. Alvarado A., Marcoux M., Breton L. 1990. The prevalence of osteochondrosis in a Standardbred breeding farm in Quebec. *Proceedings of the American Association of Equine Practitioners* 35: 293–307.
5. Bailey C. S., Mcpherson M. L., Pozor M. A., Troedsson M.H.T., Benson S., Guiguere S., Sánchez L. C., LeBlanc M. M y Vickroy T. W. 2010. Treatment efficacy of trimethoprim sulfamethoxazole, pentoxifylline and altrenogest in experimentally induced equine placentitis. *Theriogenology*. 74(3): 402-413.
6. Ballock R. T. y O’Keefe R. J. 2003. Physiology and pathophysiology of the growth plate. *Birth Defects Research.C Embryo Today* 69:123–143.
7. Beltaire A. K., Cheong H. S y Coutinho da Silva A. M. 2012. Retrospective study on equine uterine fungal isolates and antifungal susceptibility patterns (1999–2011). *Equine Veterinary Journal*. 44(43):84-87.
8. Billingham R.C., Brama P.A., Van Weeren P.R., Knowlton M.S., McIlwraith C.W., 2004. Evaluation of serum concentrations of biomarkers of skeletal metabolism and results of radiography as indicators of severity of osteochondrosis in foals. *American Journal of Veterinary Research* 65: 43–67-434
9. Blumer M. J., Longato S y Fritsch H. 2008. Structure, formation and role of cartilage canals in the developing bone. *Annals of Anatomy*. 190 (4): 305-315.
10. Boado A, F.J. López-Sanromán, Prevalence and characteristics of osteochondrosis in 309 Spanish Purebred horses, *The Veterinary Journal* (2015), doi: 10.1016/j.tvjl.2015.09.024
11. Bohndorf K. 1998. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *European Radiology*. 8: 103-112.
12. Bracher V. Mathias S. and Allen W.R., 1996. Influence of chorionic degenerative endometritis (endometrosis) on placental development in mare. *Equine Vet Journal*; 28:180-188.



13. Brendemuehl J.P., Boosinger T.R., Bransby D.I. et al. 1995. Effects of short-term exposure to and removal from the fescue endophyte *Acremonium coenophialium* at 300 days of gestation on pregnant mares and foal viability. *Biology of Reproduction. Monograph Serial: Equine Reproduction. VI: 67-67.*
14. Bridges C.H., Womack J.E., Harris E.D., Scrutchfield W.L. 1984. Considerations of copper metabolism in osteochondrosis of suckling foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association 185: 173-178.*
15. Bridges, C.H. y Harris, E.D. 1988. Experimentally induced cartilaginous fractures (osteochondrosis dissecans) in foals fed a low-copper diet. *Journal of the American Veterinary Medical Association 193: 215-221.*
16. Brighton C. T. 1978. Structure and function of the growth plate. *Clinical Orthopedic. 136: 22-32.*
17. Butler J.A., Colles C.E., Dyson S.J. 1993. *Clinical radiology of the horse.* Oxford, UK, Blackwell Science.
18. Caprioli A., Morabito S., Brugere H y Oswald E. 2005. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary Research. 36: 289-311.*
19. Carlson C.S., Meuten D.J., Richardson D.C. 1991. Ischemic necrosis of cartilage in spontaneous and experimental lesions of osteochondrosis. *Journal of Orthopedic Research 9: 317-329.*
20. S. C., Cullins D. S., Meuten J. D. 1995. Osteochondrosis of the Articular-Epiphyseal Cartilage Complex in Young Horses: Evidence for a Defect in Cartilage Canal Blood Supply. *Veterinary Pathology. 32: 641-647.*
21. Carrol C. C. 2004. *Veterinary Histology.* Teton NewMedia. 102p.
22. Carter G. R. 1984, *Diagnostic procedures in veterinary bacteriology and mycology*, 4th ed. Charles C Thomas, Springfield, IL. 515p.
23. Christensen B.W., Roberts J. F., Pozor M. A., Giguere S., Sells S. F., Donahue J. M. 2006. Nocardio form placentitis with isolation of *Amycolatopsis* spp in a Florida-bred mare. *Journal of America Veterinary Medical Association. 228:1234-1239.*
24. Coiro C. J., Langoni H., Da Silva C. R. 2012. Epidemiological Aspects in the *Leptospira* spp. and *Toxoplasma gondii* Infection in Horses from Botucatu, São Paulo, Brazil. *Journal of Equine Veterinary Sciences. 32 (10): 620-623.*
25. Corbin L. J., Blott S.C., Swinburne J. E., Sibbons C., Fox-Clipsham L.Y., Helweggen M., Parkin T. D., Newton J. R., Bramlage L. R. 2011. A genome-wide association study of osteochondritis dissecans in the Thoroughbred. *Mammalian Genome. 23 (3-4): 294-303.*
26. Cummins C; Carrington S; Fitzpatrick E y Duggan V. 2008. Ascending placentitis in the mare: A review. *Irish Veterinary Journal. 61(5): 307-313.*



27. Curran S. y Ginther O. J. 1995. M-mode ultrasonic assessment of equine fetal heart rate. *Theriogenology*.44: 609-617.
28. De Grauw J.C., Donabedian M., Van de Lest C.H., Perona G., Robert C., Lepage O., Martin-Rosset W., Van Weeren, P.R. 2011. Assessment of synovial fluid biomarkers in healthy foals and in foals with tarsocrural osteochondrosis. *The Veterinary Journal* 190: 390–395
29. Denoix J.M., Valette J.P., Robert C., Houliez D., Heiles P. 1996. Prévalence des images radiographiques anormales sur les membres de 575 chevaux de races françaises âgés de trois ans. *Pratique Vétérinaire Equine* 28: 97–104.
30. Denoix J. M., Jacquet S., Lepeule J., Crevier-Denoix N., Valette J. P., Robert C.. 2013. Radiographic findings of juvenile osteochondral conditions detected in 392 foals using a field radiographic protocol – *The Veterinary Journal* 197 (1) 44-51
31. Dierks C., Komm K., Lampe V., Distl O. 2010. Fine mapping of a quantitative trait locus for osteochondrosis on horse chromosome 2. *Animal Genetics* 41: 87-90.
32. Dik K.J., Enzerink E.E., Van Weeren P.R. 1999. Radiographic development of osteochondral abnormalities, in the hock and stifle of Dutch warmblood foal, from age 1 to 11 months. *Equine Veterinary Journal*.31:9-15.
33. Distl O. 2013. The genetics of equine osteochondrosis. *The Veterinary Journal*. 197 (1): 13-18.
34. Donabédian, M., Fleurance, G., Perona, G., Robert, C., Lepage, O., Trillaud-Geyl, C., Leger, S., Ricard, A., Bergero, D., Martin-Rosset, W., 2006. Effect of fast vs. moderate growth rate related to nutrient intake on developmental orthopaedic disease in the horse. *Animal Research* 55: 471–486.
35. Donahue J. M., Smith B. J., Redmon K. J., Donahue J. K. 1991. Diagnosis and prevalence of leptospira infection in aborted and stillborn horses. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* (3): 148-151.
36. Donahue J. M., Smith B. J., Donahoe J. K., Rigsby L. C., Tramontin R.R., Poonacha B. K y Wilson A. M. 1992. Prevalence and serovars of leptospira involved in equine abortions in central Kentucky during the 1990 foaling season. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 4: 279-284.
37. Donahue J. M., Smith B. J., Poonacha B. K., Donahoe K. J y Rigsby L. C. 1995. Prevalence and serovars of leptospira involved in equine abortions in central Kentucky during the 1991-1993 foaling seasons. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 7: 87-91.
38. Ekman S., Rodriguez-Martinez H., Ploen L., 1990. Morphology of normal and osteochondrotic porcine articular-epiphyseal cartilage. A study in the domestic pig and mini pig of wild hog ancestry. *Acta Anatomical* 139: 239–253.



39. Ekman S., Carlson C.S. 1998. The pathophysiology of osteochondrosis. *The veterinary clinics of North America. Small Animal Practice.* 28 (1): 17-32.
40. Ekman, S., Carlson, C.S., van Weeren, P.R., 2009. Workshop report: Third international workshop on equine osteochondrosis, Stockholm, 29–30th May 2008. *Equine Veterinary Journal* 41: 504–507.
41. Erol E., Locke J. S., Donahoe K. J., Macking A. M., y Carter N. C. 2012. Beta-hemolytic *Streptococcus* spp. from horses: a retrospective study (2000–2010). *The Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 24(1): 142-147.
42. Evans JW. 1971. Effects of fasting, gestation, lactation and exercise on glucose turnover in horses. *J Anim Sci.* 33:1001-1004.
43. Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. 2006. Articular cartilage collagen: An irreplaceable framework? *European Cells and Materials* 12: 57–63.
44. Faber A. N., Crawford M., LeFebvre B. R., Buyukmihci C.N., Madigan C. J y Willits H. N. 2000. Detection of *Leptospira* spp. in the Aqueous Humor of Horses with Naturally Acquired Recurrent Uveitis. *Journal of Clinical Microbiology* 38(7): 2731-2733.
45. Firth E. C y Greydanus Y. 1987. Cartilage thickness measurements in foals. *Research Veterinary Science.* 42: 35-46.
46. Firth E. C., Van Weeren P. R., Pfeiffer D. U., Delahunt J., Barneveld A. 1999. Effect of age, exercise and growth rate on bone mineral density (BMD) in third carpal bone and distal radius of Dutch Warmblood foals with osteochondrosis. *Equine Veterinary Journal Suppl.* 31 (31): 74-78.
47. Foote K. A., Ricketts W. S. y Whitewall E. K. 2012. A racing starts in life? The hurdles of equine fetoplacental pathology. *Equine Veterinary Journal.* 44(41): 120-129.
48. Fortier L. A., Balkman C. E., Sandell L. J., Ratcliffe A., Nixon A. J. 2001. Insulin-like growth factor-I gene expression patterns during spontaneous repair of acute articular cartilage injury. *J Orthop Res.* 19 (4): 720- 728.
49. Fowden A. L. 1985. Pancreatic endocrine function and carbohydrate metabolism in the fetus. In: Albrecht EB, Pepe G, eds. *Perinatal endocrinology.* Ithaca, NY: Perinatal Press, 1985; 71-90.
50. Fowden A. L, Ralph MM, Silver M. 1994. Nutritional regulation of uteroplacental prostaglandin production in pregnant ewes and mares during late gestation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 102 (3):212-221.
51. Fowden A. L. 1997. Comparative aspects of fetal carbohydrate metabolism. *Equine Vet J.* 29 (Suppl 24):19-25.
52. Fowden, A.L., Li, J., Forehead, A.J. et al, 1998. Hormones as nutritional signals during intrauterine development. Third International Workshop on Equine Perinatology: Comparative Aspects. *Equine Vet J.* 30 (6) :468.



53. Gabel A. A. 1988. Metabolic bone disease: Problems of terminology. *Equine Veterinary Journal* 20 (1): 4-6.
54. Gee E.K., Firth E.C., Morel P.C., Fennessy P.F., Grace N.D., Mogg T.D. 2005. Articular / epiphyseal osteochondrosis in Thoroughbred foals at 5 months of age: influences of growth of the foal and prenatal copper supplementation of the dam. *New Zealand Veterinarian Journal*. 53(6):448-456.
55. Gerber H. P., Vu T. H., Ryan A. M., Kowalski J., Werb Z., Ferrara N.1999. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Natural Medicine* 5:623-628.
56. Giroudrox M; Dyson S; Murray R. 2009. Osteoarthritis of the thoracolumbar synovial intervertebral articulations: Clinical and radiographic features in 77 horses with poor performance and back pain. *Equine Veterinary Journal*. 41 (2): 130-138.
57. Glade M. J., Belling T.H., 1984. Growth plate cartilage metabolism, morphology and biochemical composition in over- and underfed horses. *Growth* 48: 473-482.
58. Glade M. J., Gupta S. Reimers T. J. 1984. Hormonal responses to high and low planes of nutrition in weanling thoroughbreds. *Journal Animal Sciences*.59:658-665.
59. Glade MJ, Krook L, Glucocorticoid-induced inhibition of osteolysis and the development of osteopetrosis, osteonecrosis and osteoporosis. *Journal Article, Research Support, Non-U.S. Gov't. The Cornell Veterinarian* [1982, 72(1):76-91]
60. Goldring M. B., Tsuchimochi K., Ijiri K. 2006. The control of chondrogenesis. *Journal of Cell Biochemical*. 97:33-44.
61. Hardy J. 2006. Etiology, Diagnosis, and Treatment of Septic Arthritis, Osteitis, and Osteomyelitis in Foals. *Clinical Techniques in Equine Practice*: 309-317.
62. Henson F. M., Davenport C., Butler L. 1997. Effects of insulin and insulin-like growth factors I and II on the growth of equine fetal and neonatal chondrocytes. *Equine Veterinary Journal*. 29: 441-447.
63. Hernández-Vidal, G., Jeffcott, L.B., Davies, M.E., 1998. Immunolocalization of cathepsin B in equine dyschondroplastic articular cartilage. *The Veterinary Journal* 156: 193-201.
64. Hernández-Vidal G., Mora V. F. A., Rodríguez T. L. E y Ramírez R. R. 2011. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of osteochondrosis (OC). *Veterinary México*.42 (4) 311- 329.
65. Hill M.A., Hilley H.D., Feeney D.A., Ruth G.R., Hansgen D.C., 1984. Dyschondroplasias, including osteochondrosis, in boars between 25 and 169



- days of age: Radiologic changes. *American Journal of Veterinary Research* 45,917–925.
66. Hong B. C; Donahue J. M; Giles C. R; Petrites-Murphy; Poonacha B. K; Roberts W. A; Smith J. B; Tramontin R. R; Tuttle P.A y Zwerczec W. T. 1993. Etiology and pathology of equine placentitis. *Journal Veterinary of Diagnostic Investigation* 5:56-63.
 67. Hoppe F. 1984. Radiological investigations of osteochondrosis dissecans in Standardbred Trotters and Swedish Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal* 16: 425–429.
 68. Jeffcott L. B. 1991. Osteochondrosis in the horse--searching for the key to pathogenesis. *Equine Veterinarian Journal*. 23 (5): 331-338.
 69. Jeffcott L.B., 1996. Osteochondrosis, an international problem for the horse industry. *Journal of Equine Veterinary Science* 16: 32–37.
 70. Jeffcott L. B y Henson F. M. 1998. Studies on growth cartilage in the horse and their application to aetiopathogenesis of dyschondroplasia (osteochondrosis). *Equine Veterinary Journal*. 156 (3): 177-192.
 71. Jönsson, L., Dalin, G., Egenvall, A., Nasholm, A., Roepstorff, L., Philipsson, J., 2011. Equine hospital data as a source for study of prevalence and heritability of osteochondrosis and palmar/plantar osseous fragments of Swedish Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal* 43, 695–700.
 72. Jørgensen B y Anderson S. 2000. Genetic parameters for osteochondrosis in Danish Landrace and Yorkshire boars and correlations with leg weakness and production traits. *Journal Animal Science*. 71: 427-434.
 73. Juppner H: 2000. Role of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in skeletal development. *Pediatric Nephrology* 14:606–611.
 74. Kawaguchi I, Sengkeopraseuth B., Tsuyuoka R., Koizumi N., Akashi H., Vongphrachanh P., Watanabe H y Aoyama A. 2008. Seroprevalence of Leptospirosis and Risk Factor Analysis in Flood-prone Rural Areas in Lao PDR. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 78(6): 957-961.
 75. Khousheh Y., Hassanpour A., Abdollahpour R. G., Mogaddam S. 2012. Seroprevalence of Leptospira Infection in Horses in Ardabil-Iran. *Global Veterinaria*. 9 (5): 586-589.
 76. Kincaid SA, Lidvall ER: 1982. Communicating cartilage canals of the physis of the distal part of the ulna of growing swine and their potential role in healing of metaphyseal dysplasia of osteochondrosis. *American Journal of Veterinary Research* 43:938–944.
 77. Kincaid S.A., Allhands R.V., Pijanowski G.J., 1985. Chondrolysis associated with cartilage canals of the epiphyseal cartilage of the distal humerus of growing pigs. *American Journal of Veterinary Research* 46, 726–732.



78. Knight D. A., Weisbrode S. E., Schmall L. M., Reed S. M., Gabel A.A., Bramlage L.R., Tyznik W. I. 1990. The effects of copper supplementation on the prevalence of cartilage lesions in foals. *Equine Veterinary Journal* 22:426–432.
79. König F. 1888. Ueberfreie Körper in den Gelenken [On Loose Bodies in the Joints]. *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* 27:90–109.
80. Kraus V.B., Burnett B., Coindreau J., Cottrell S., Eyre D., Gendreau M., Gardiner J., Garner P., Hardin J., Henrotin Y., Heinegard D., Ko A., Lohmander L.S., Matthews G., Menetski, J., Moskowitz, R., Persiani, S., Poole, A.R., Rousseau J.C., Todman M. 2011. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 19: 515–542
81. Kronenberg H. M. 2003. Developmental regulation of the growth plate. *Nature*. 423:332–336.
82. Krook L., Maylin G.A. 1988. Fractures in Thoroughbred racehorses. *Cornell Veterinarian* 78: 5–133.
83. Lampe V., Dierks C., Komm K., Distl O. 2009. Identification of a new quantitative trait locus on equine chromosome 18 responsible for osteochondrosis in Hanoverian Warmblood horses. *Journal Animal Science*. 87:3477–3481.
84. Laverty S. y Girard C. 2013. Pathogenesis of epiphyseal osteochondrosis. *The Veterinary Journal*. 197: 3-12.
85. Laverty S., Ionescu M., Marcoux M., Boure L., Doize B., Poole A.R., 2000. Alterations in cartilage type-II procollagen and aggrecan contents in synovial fluid in equine osteochondrosis. *Journal of Orthopedic Research* 18: 399–405.
86. LeBlanc M.M. 2010. Ascending Placentitis in the Mare: An Update. *Reproduction in Domestic Animals*. 45(2): 28-34.
87. Lecocq M., Girard C. A., Fogarty U., Beauchamp G., Richard H y Laverty S. 2008. Cartilage matrix changes in the developing epiphysis: early events on the pathway to equine osteochondrosis? *Equine Veterinary Journal*. 40 (5): 442-454.
88. Lee E. R., Lamplugh L., Shepard N. L., Mort J. S. 1995. The septoclast, a cathepsin B-rich cell involved in the sorption of growth plate cartilage. *Journal of Histochemical and Cytochemical*. 43:525–536.
89. Lefebvre V. y Smits P. 2005. Transcriptional control of chondrocytes fate and differentiation. *Birth Defects Research C Embryo Today*. 75: 200-212.
90. Lepeule J., Bareille N., Valette J.P., Jacquet S., Seegers H., Denoix J.M., Robert C. 2008. Developmental orthopaedic disease in limbs of foals: Between-breed variations in prevalence, location and severity at weaning. *Animal* 2: 284–291.
91. Lepeule J; Bareille N; Robert C; Ezanno P; Valette J. P; Jacquet S; Blinchar G; Denoix J. M; Seegers H. 2009. Association of growth, feeding practices and



- exercise conditions with the prevalence of Developmental Orthopedic Disease in limbs of French foals at weaning. *Preventive Veterinary Medicine*. 89 (3-4):167-177.
92. Lepeule J; Bareille N; Robert C; Valette J. P; Jacquet S; Blanchard G; Denoix J. M y Seegers H. 2013. Association of growth, feeding practices and exercise conditions with the severity of the osteoarticular status of limbs in French foals. *The Veterinary Journal*. 197: 65-71.
 93. Levine J. M; Ngeim P. P; Levine J. G; Cohen D. N. 2008. Associations of sex, breed, and age with cervical vertebral compressive myelopathy in horses: 811 cases (1974–2007). *Journal of the Veterinary Medical Association*. 233 (9): 1453-1458.
 94. Lewzuck D y Kossakowska K. A. 2012. Genetic background of osteochondrosis in the horse- a review. *Animal Sciences and Reports*. 30(3): 205-218.
 95. Liu M. I. K y Troedsson T. M. H. 2008. The diagnosis and treatment of endometritis in the mare. *Yesterday and today*. 70(3): 415-420.
 96. Lykkjen, S., Dolvik, N.I., McCue, M.E., Rendahl, A.K., Mickelson, J.R., Roed, K.H., 2010. Genome-wide association analysis of osteochondrosis of the tibiotarsal joint in Norwegian Standardbred trotters. *Animal Genetics* 41(Suppl. 2): 111-120.
 97. Lykkjen, S., Roed, K. H. y Dolvik, N. L. 2012. Osteochondrosis and osteochondral fragments in Standardbred trotters: Prevalence and relationships. *Equine Veterinary Journal*, 44: 332–338.
 98. Mackie E. J., Ahmed Y. A., Tatarczuch L., Chen K. S., Mirams M. 2008. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *The International Journal of Biochemistry & cell biology*. 40 (1): 46-62.
 99. McIlwraith C.W. 2004. Developmental orthopaedic disease: Problems of limbs in young horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 24: 475–479.
 100. McIlwraith, C.W. 2005. From arthroscopy to gene therapy—30 years of looking in joints. 51th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners: Proceedings of the American Association of Equine Practitioners, Lexington. 51:65–113
 101. Mcpherson L.M. 2005. Treatment strategies for mares with placentitis. *Theriogenology* 64: 528-534.
 102. Mcpherson L. M y Bailey C.S. 2008. A clinical approach to managing the mare with placentitis. *Theriogenology* 70: 435–440.
 103. Muirhead T; McClare J.T; Bourque A; Pack L. 2003. Osteochondrosis of the occipital condyles and atlanto-occipital dysplasia in a Belgian Horse. *Canadian Equine Veterinary Journal*. (44): 984-986.



104. Nakano T., Aherne F. X. 1998. Involvement of trauma in the pathogenesis of osteochondritis dissecans in swine. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 52: 154-155.
105. Navine V. C y George P. 2011. Modeling and simulation of a structured model for analysis of hyaluronic acid fermentation by *Streptococcus zooepidemicus* under aerobic and anaerobic batch conditions. *International journal of Currently Research*. 1: 1-10.
106. Nery J., Schelino G., O'Sullivan J. A., Perona G y Bergero D. 2006. DOD incidence in thoroughbred foals between 23 and 45 weeks of age – growth, nutrition and genetic factors. *Animal Research*. 55: 591-601.
107. Nitsche P.D., Johansson M. H., Frick M. I y Mörgelin M. 2006. Streptococcal Protein FOG, a Novel Matrix Adhesin Interacting with Collagen I in Vivo. *The Journal of Biological Chemistry*. 281 (3): 1970-1979.
108. Nobbs H. A., Lamont J. R. y Jenkinson F.H. 2009. Streptococcus Adherence and Colonization. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 73 (3): 407-450.
109. Oikawa M., Kamada M., Yoshikawa Y y Yoshikawa T. 1994. Pathology of equine pneumonia associated with transport and isolation of *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus*. *Journal of Comparative Pathology*. 111 (2): 205-212.
110. Olsson, S.E. 1978. Osteochondrosis in domestic mammals. Introduction. *Acta Radiologica. Supp.* 358:9-14.
111. Olstad K; Ythrehus B; Ekman S; Carlson C. S y Dolvik N. L. 2007. Early lesions of osteochondrosis in the distal tibia of foals. *Journal of Orthopedic Research*. 25: 1094-1105.
112. Olstad, K., Cnudde, V., Masschaele, B., Thomassen, R., Dolvik, N.I. 2008a. Microcomputed tomography of early lesions of osteochondrosis in the tarsus of foals. *Bone* 43: 574–583.
113. Olstad, K., Ytrehus, B., Ekman, S., Carlson, C.S., Dolvik, N.I. 2008b. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the tarsus of foals and relationship to osteochondrosis. *Equine Veterinary Journal* 40: 30–39.
114. Olstad, K., Ytrehus, B., Ekman, S., Carlson, C.S., Dolvik, N.I. 2009. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the metatarsophalangeal joint of foals. *Equine Veterinary Journal* 41: 865–871.
115. Olstad K., Ythrehus B., Ekman S., Carlson S. C y Dolvic N. I. 2011. Early Lesions of Articular Osteochondrosis in the Distal Femur of Foals. *Veterinary Pathology*. 48 (6): 1165-1175.
116. Ousey J.C., Houghton E., Grainger L., Rosedale P. D., Fowden A. L., 2005. Progesterone profiles during the last trimester of gestation in Thoroughbred mares with normal or compromised pregnancies. *Theriogenology*. 63 (7): 1844-1856.



117. Ousey.JC, Peripartal Endocrinology in the Mare and Foetus, *Reproduction in Domestic Animals*, Volume 39, Issue 4, pages 222–231, August 2004
118. Pashen R. L. 1984. Maternal and Fetal Endocrinology During Late Pregnancy and Parturition in the Mare. *Equine Veterinary Journal*.16:233-238.
119. Petrites-Murphy M. B; Robbins A. L; Donahue M y Smith B. 1996. Equine cryptococcal endometritis and placentitis with neonatal cryptococcal pneumonia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 8:383 -386
120. Philipsson E., Andréasson B., Sandgren B., Dalin G., Carlsten J. 1993. Osteochondrosis in tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. II. Heritability. *Equine Veterinary Journal Suppl.* 16: 38-41.
121. Pieramati C; Pepe M; Silvestrelli M y Bolla A. 2003. Heritability estimation of osteochondrosis dissecans in Maremmano horses. *Livestock Production Science*.79: 249-255.
122. Pinchbeck G. L., Clegg P. D., Boyde A., Barr E. D y Riggs C. M. 2013. Horse-, training- and race-level risk factors for palmar/plantar osteochondral disease in the racing Thoroughbred. *Equine Veterinary Journal*. 45: 582-586.
123. Pipers F. S. y Adams-Brendemuehl C. S. 1984. Techniques and applications of transabdominal ultrasonography in the pregnant mare. *Jornal of America Veterinary Medicine Association*. 185:766-771.
124. Pool R.R., 1993. Difficulties in definition of equine osteochondrosis; differentiation of developmental and acquired lesions. *Equine Veterinary Journal*. 25(s16): 5-12.
125. Praud A; Dufour B; Robert C; Valette J.P; Denpix J. M y Denoix C. N. 2013. Effects of management practices as risk factors for juvenile osteochondral conditions in 259 French yearlings. *The Veterinary Journal*.197: 72-76.
126. Preziuso S., Laus F., Romero T. A., Valente C y Cutero C. 2010. Detection of *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* in equine nasopharyngeal swabs by PCR. *Journal of Veterinary Science*. 11(1):67-72.
127. Provot S. y Schipani E. 2005. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochemical and Biophysical Research Commun.* 328:658–665.
128. Rath N. C., Richards M. P., Huff W. E., Huff G. R., Balog J. M. 2005. Changes in the tibial growth plates of chickens with thiram-induced dyschondroplasia. *J Comp Pathol*. 133(1):41-52.
129. Rath N. C., L. Kannan, P. B. Pillai, W. E. Huff G. R. Huff R. L. Horst y J. Emmert. 2007a. Evaluation of the efficacy of vitamin D3 or its metabolites on thiram-induced tibial dyschondroplasia in chickens. *Research Veterinary Sciences*. 83:244–250.



130. Rath N. C., Richards M. P., Huff W. E., Huff G. R., Balog J.M. 2007b. Changes in the tibial growth plates of chickens. *Poultry Science*. 86:2390-2395.
131. Reef V. B., Vaala W. E., Worth L.T. 1995. Ultrasonographic evaluation of the fetus and intrauterine environment in healthy mares during late gestation. *Veterinary Rad*
132. *iology and Ultrasound*. 36:533-541.
133. Renaudin C. D., Liu I. K.M., Troedsson M. H. T., Schrenzel M. D. 1991. Transrectal ultrasonographic diagnosis of ascending placentitis in the mare: a report of two cases. *Equine Veterinary Education*.1:69-74.
134. Ricard A., Perrocheau M., Couroucé- Malblanc A., Valette J. P., Tourtoulou G., Dufosset J. M., Robert C., Chaffaux S., Denoix J. M y Guérin G. 2013. Genetic parameters of juvenile osteochondral conditions (JOCC) in French Trotters. *The Veterinary Journal*. 197: 77-82.
135. Richardson D. C. y Zentek J. 1998. Nutrition and osteochondrosis. *Veterinary Clinical of North America Small Animal Practice*. 28: 115-135.
136. Riley B. C; Scott W. M; Caron J. P; Fretz P. B; Bailey V. J y Barber M. S. 1998. Osteochondritis dessicans and subchondral cystic lesions in draft horses: A retrospective study. *Canadian Veterinary Journal*. 39: 627-633.
137. Robert C., Valette J. P., Jacquet S., Lepeule J., Denoix J. M. 2013a. Study design for the investigation of likely aetiological factors of juvenile osteochondral conditions (JOCC) in foals and yearlings. *The Veterinary Journal*. 197: 36-43.
138. Robert C., Valette J.P., Jacquet S., Denoix J. M. 2013b. Influence of juvenile osteochondral conditions on racing performance in thoroughbreds born in Normandy. *The Veterinary Journal*. 197, (1) 83 – 89
139. Robinson E.N. 1997. Cervical stenotic myelopathy. *Current therapy in equine medicine*. 4a. Ed. Philadelphia: Saunders Company, p. 306-311.
140. Rossdale PD. 1976. A clinician's view of prematurity and dysmaturity in Thoroughbred foals. *Proc R Soc Med* 69: 27-28.
141. Rossdale, P. D. 2004. The maladjusted foal: influences of intrauterine growth retardation and birth trauma.. In: *Proceedings of the 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Denver, Colorado, USA, 4-8 December, 2004*. pp. 75-126
142. Royer P. 198I. Growth and development of bony tissues. In: *Scientific Foundation of Paediatrics*, Eds: J.A. Dobbing and J. Dobbing, Heineman Medical Books, London. p 571.
143. Ryan L.P. 2011. HORSE SPECIES SYMPOSIUM: Pathogenic and reproductive dysfunction in horses. *Journal Animal Science*.89:1538–1540.



144. Santschi M.E. y LeBlanc M.M.1995. Fetal and placental conditions that cause high-risk pregnancy in mares. *Compendium of Continuing Education Practice Veterinary*. 17:710-720.
145. Sandgren B., Dalin G., Carlsten J. 1993. Osteochondrosis in tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters I. *Epidemiology. Equine Veterinary Journal* 25: 48–53.
146. Savage C. J., McCarthy R. N., Jeffcott L. B. 1993a. Effects of dietary energy and protein on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Veterinary Journal Suppl.* 16: 74–79.
147. Savage C. J., McCarthy R. N., Jeffcott L. B. 1993b. Effects of dietary phosphorus and calcium on induction of dyschondroplasia in foals. *Equine Veterinary Journal*. 25 (s16): 80-83.
148. Schneider H. Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta. *Placenta* 1996; 17:15-26
149. Schoenmakers I., Hazewinkel HA., Voorhout G., Carlson CS., Richardson D. 2000. Effects of diets with different calcium and phosphorus contents on the skeletal development and blood chemistry of growing Great Danes. *Veterinary Record*. 147:652-660.
150. Schoon D., Schoon H-A, and Klug E., 1999. Angiosis in the equine endometrium: Pathogenesis and clinical correlations. *Equine Veterinary Journal*.15:541-546.
151. Schober M., 2003. Schätzung von genetischen Effekten beim Auftreten vonOsteochondrosis dissecans beim Warmblutpferd. Doctoral Thesis. Georg-August-Universität-Göttingen.
152. Semevolos S. A., Nixon A. J., Brower-Toland B. D. 2001.Changes in molecular expression of aggrecan and collagen types I, II, and X, insulin-like growth factor-I, and transforming growth factor-beta1 in articular cartilage obtained from horses with naturally acquired osteochondrosis. *American Journal of Veterinary Research*. 62 (7): 1088-1094.
153. Shingleton W. D., Mackie E. J., Cawston T. E., JeffcottL. B. 1997. Cartilage canals in equine articular/epiphyseal growth cartilage and a possible association with dyschondroplasia. *Equine Veterinary Journal* 29:360–364.
154. Shum L., Coleman C.M., Hatakeyama Y., Tuan R.S. 2003. Morphogenesis and dysmorphogenesis of the appendicular skeleton. *Birth Defects Research.C Embryo Today*. 69:102–122.
155. Sirin Ö. y Alkan Z. 2010. Developmental Orthopedic Diseases in Foals. *Kafkas Univ. Vet.Fak.Derg*.16 (5): 887-892.
156. Stabenfeldt H.G., Daels F.P., Munro J.C., Hughes P.J., y Lasley L.B. 1991. An oestrogen conjugate enzyme immunoassay for monitoring pregnancy in the



- mare: Limitation of the assay between Days 40 and 70 of gestation. *J Reproduction and Fertility. Suppl.* 44:37-43.
157. Stawicki R. J., Ruebel H., Hansen P. J., Sheerin B. R., LJ O'Donnell., Lester G. D. 2002. Endocrinological findings in an experimental model of ascending placentitis in the mare. *Theriogenology.* 58:849-852.
 158. Steel M.C. 2008. Equine Synovial Fluid Analysis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice.* 24(2): 437-454.
 159. Stewart D.R., Addiego A.L., Pascoe D.R., Haluska G.J. 1992. Breed differences in circulating equine relaxin. *Biology of Reproduction.* 46:648-652
 160. Stewart J. A; Hinchcliff W. K; Saville J. A. Cunilleras E. J; Hardy J; Kohn W. C; Reed M. S y Kowalski J.J. 2002. *Actinobacillus* sp. Bacteremia in Foals: Clinical Signs and Prognosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* (16):464-471.
 161. Stock F. K; Hamman H y Distl O. 2004. Factors associated with the prevalence of osseous fragments in the limb joints of Hanoverian Warmblood horses. *The Veterinary Journal.* 171: 147-156.
 162. Stock K.F., Hamann H., Distl, O. 2005. Prevalence of osseous fragments in the distal and proximal interphalangeal, metacarpo- and metatarsophalangeal and tarsocrural joints of Hanoverian Warmblood. *Journal of Veterinary Medicine* 52: 388–394.
 163. Stock K. F., Distl O. 2006. Genetic correlation between osseous fragments in fetlock and hock joints, deforming arthropathy in hock joints and pathologic changes in the navicular bones of Warmblood riding horses. *Livestock Production Science* 105: 35-43.
 164. Stock K. F., Hamann H., Distl O. 2006. Factors associated with the prevalence of osseous fragments in the limb joints of Hanoverian Warmblood horses. *The Veterinary Journal* 171: 147–156.
 165. Stout E.T.A. 2008. Fungal endometritis in the mare. *Pferdeheilkunde* 24(1): 83-87.
 166. Sweeney R. C., Timoney F. J., Newton R. J y Hines T. M. 2005. *Streptococcus equi* Infections in Horses: Guidelines for Treatment, Control, and Prevention of Strangles. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 19:123–134.
 167. Teyssèdre S., Dupuis M. C., Guérin G., Schibler L., Denoix J. M., Elsen J. M., Ricard A. 2012. Genome-wide association studies for osteochondrosis in French Trotters. *Journal of Animal Science* 90: 45-53.
 168. Thompson K. G; Audige L; Arthur D. G; Julian A. F; Orr M. B; McSporran K. D; Wilson P. R. 1994. Osteochondrosis associated with copper deficiency in young farmed red deer and wapiti x red deer hybrids. *New Zealand Veterinary Journal.* 42(4): 137-143.



169. Thompson, K., 2007. Bones and joints. In: Jubb, Kennedy, Palmer (Eds.), *Pathology of Domestic Animals*, Fifth Ed. Philadelphia, PA, USA, pp. 101–184.
170. Trandahl A.M y Dolin N.I. 1993. Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo- and metatarsophalangeal joints of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 203: 101–104.
171. Troedsson H.T.M., Renaudin C.D., Zent W.W., Steiner J.V. 1997. Transrectal ultrasonography of the placenta in normal mares and in mares with pending aborting: A field study. In: *Proceedings of the American Association Equine Practice*. 43:256-258.
172. Troedsson M. y Sage M. 2001. Fetal/Placental evaluation in the mare. In: *Recent Advances in Equine Reproduction*. Edited by B.A. Ball. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org)
173. Troedsson H. T. M. 2007. High risk pregnant mare. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 49 (1): 9p.
174. Turner R.M., McDonnell S.M., Feit E. M., Grogan E.H., Foglia R. 2006. How to determine gestational age of an equine pregnancy in the field using transrectal ultrasonographic measurement of the fetal eye. *Proceedings of American Association of Equine Practique*. 52:250-255.
175. Van de Lest C.H., Brama P.A., Van El B., DeGroot J., Van Weeren P.R. 2004. Extracellular matrix changes in early osteochondrotic defects in foals: A key role for collagen? *Biochemical and Biophysica Acta* 1690: 54–62
176. Van Greven-hof E. M; Schurink A; Ducro B. J; Van Weeren P. R; Van Tartwijk F. M. J. M; Bijma P y Van Arendok J. A. M. 2009. Genetic variables of various manifestations of osteochondrosis and their correlations between and within joints in Dutch Warmblood horses. *Journal Animal Science*. 87:1906–1912.
177. Van Hoogmoed L. M; Snyder J. R; Thomas H. L; Harmon F. A. 2003. Retrospectiveevaluation of equine prepurchase examinations performed 1991-2000. *Equine Veterinary Journal*. (35):375-381.
178. Van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M. M. S., Mol J. A. y Barneveld A. 1999. Hormones, growth factors and other plasma variables in relation to osteochondrosis. *Equine Veterinary Journal*. 31: 45–54.
179. Van Weeren P. R.y Barneveld A. 1999a .Study design to evaluate the influence of exercise on the development of the musculoskeletal system of foals up to age 11months. *Equine Veterinary Journal*. Suppl. 31: 4-8.
180. Van Weeren P.R. y Barneveld A. 1999b. The effect of exercise on the distribution and manifestation of osteochondrotic lesions in the Warmblood foal. *Equine Veterinary Journal*. 31 (31) 16-25.



181. Van Weeren P. R., Marianne M. S y Barneveld A. 1999. The influence of birth weight, rate of weight gain and final achieved height and sex on the development of osteochondrotic lesions in a population of genetically predisposed Warmblood foals. *Equine Veterinary Journal*. 31 (s31): 26-30.
182. Van Weeren P. R., Knaap J., Firth E. C. 2003. Influence of liver copper status of mare and newborn foal on the development of osteochondrotic lesions. *Equine Veterinary Journal*. 35: 67-71.
183. Van Weeren P.R y Denoix J. M. 2013. The Normandy field study on juvenile osteochondral conditions: Conclusions regarding the influence of genetics, environmental conditions and management, and the effect on performance. *The Veterinary Journal*. 197: 90-95.
184. Van Weeren P.R Etiology, diagnosis, and treatment of OC (D) - Clinical Techniques in Equine Practice, 2006 Clinical Techniques in Equine Practice, Volume 5, Issue 4, December 2006, Pages 248–258
185. Vemulapalli R., Langhor M. I., Sanchez A., Kiupel M., Bolin A. C., Wu C. C y ling L.T. 2005. Molecular detection of *Leptospira kirschneri* in tissues of a prematurely born foal. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 17: 67-71.
186. Visco D. M., Hill M. A., Van Sickle D. C., Kincaid S. A. 1990. The development of centres of ossification of bones forming elbow joints in young swine. *Journal of Anatomy*. 171:25–39.
187. Visco D.M., Hill M.A., Van Sickle D.C y Kincaid S.A. 1991. Cartilage canals and lesions typical of osteochondrosis in growth cartilages from the distal part of the humerus of newborn pigs. *Veterinary Record* 128: 221–228.
188. Wallin, L; Strandberg, E; Philipsson J; Dalin, G. 2000. Estimates of longevity and causes of culling and death in Swedish Warmblood and coldblood horses. *Livestock Production Science* (63):275-289.
189. Wegener M. K y Heje I. H. 1992. Dyschondroplasia (osteochondrosis) in articular-epiphyseal cartilage complexes of three calves from 24 to 103 days of age. *Veterinary Pathology*. 29: 562-563.
190. Whitwell K. E., Jeffcott L. B. 1975. Morphological studies on the fetal membranes of the normal singleton foal at term. *Research Veterinary Sciences*. 19:44-55.
191. Wilsman N. J. y Van Sickle D. C. 1972. Cartilage canals, their morphology and distribution. *Anatomy Records*. 173:79–93.
192. Wittenbrink M. M. 2012. Bacterial infections on the equine genital tract. *Pferdeheilkunde*. 28 (1): 30-32.
193. Wittwer C., Hammann H., Rosenberger E., Distl O. 2006. Prevalence of Osteochondrosis in the Limb Joints of South German Coldblood Horses. *Journal of Veterinary Medicine*. 53 (10): 531-539.



194. Wittwer C., Dierks C., Hamann H., Distl, O. 2008. Associations between candidate gene markers at a quantitative trait locus on equine chromosome 4 responsible for osteochondrosis dissecans in fetlock joints of South German Coldblood horses. *Journal of Heredity*. 99:125–129.
195. Wittwer C., Hamann H., Distl, O. 2009. The candidate gene XIRP2 at a quantitative gene locus on equine chromosome 18 associated with osteochondrosis in fetlock and hock joints of South German Coldblood horses. *Journal of Heredity*. 100: 481-486.
196. Woodard J. C; Becker H. N y Poulos P. W. 1987. Articular cartilage blood vessels in swine osteochondrosis. *Veterinary Pathology*. 24: 118-123.
197. Ythreus B; Carlson C. S y EKman S. 2007. Etiology and Pathogenesis of Osteochondrosis. *Veterinary Pathology*. 44: 429-448.

