






Síndrome del Asma Equino

Frezza, M.S.^{1,2*} ; Picco, S.J.² ; Muriel, M.G.¹ 

¹Cátedra de Medicina Equina, Facultad de Ciencias Veterinarias (FCV), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Av. 60 y 118 s/n, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ²Instituto de Genética Veterinaria Ing. Fernando Noel Dulout (IGEVET), CONICET - UNLP. Av. 60 y 118 s/n, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ✉ frezzamariel@gmail.com

Resumen

El Síndrome del Asma Equino es un nuevo término propuesto para unificar las afecciones inflamatorias crónicas no infecciosas de las vías aéreas inferiores. De esta manera, se reconocen las coincidencias fenotípicas entre estas patologías como son la hiperreactividad de las vías aéreas, el broncoespasmo, el infiltrado de células inflamatorias, el aumento en la producción y cambios en la viscoelasticidad del moco y la remodelación de las vías aéreas progresiva a largo plazo. La adopción de este nuevo término proporciona una amplia definición fenotípica que permite la subcategorización de la enfermedad en términos de severidad de la enfermedad, basada en los hallazgos al examen clínico (según la presencia o ausencia de esfuerzo respiratorio en reposo), factores desencadenantes (estabulación / pastura) y en los métodos complementarios de diagnóstico (grado de moco a la endoscopia y citología del lavado broncoalveolar). De esta manera quedan definidos dos subtipos de asma, el Asma leve-moderado (antes llamado Inflamación de las Pequeñas Vías Aéreas) y el Asma severo (antes llamado Obstrucción Recurrente de las Vías Aéreas). Si bien la etiopatogenia no se encuentra definida con exactitud se reconoce a la estabulación como el principal factor de riesgo ya que estos equinos están potencialmente expuestos a altas concentraciones de partículas aéreas orgánicas e inorgánicas, además de gases nocivos. Su tratamiento se basa en el control ambiental para la reducción en la exposición a partículas de polvo aéreo y la terapia farmacológica para reducción de la inflamación y broncoespasmo por medio de corticoides y broncodilatadores.

Palabras clave: equinos, asma, inflamación, vías aéreas.

Equine Asthma Syndrome

Abstract. Equine Asthma Syndrome (EAS) is a recently adopted term that encompasses chronic, non-infectious inflammatory conditions of the lower airways. It facilitates the recognition of shared phenotypic features among these disorders, including airway hyperresponsiveness, bronchospasm, inflammatory cell infiltration, increased mucus production with altered viscoelastic properties, and progressive airway remodeling over time. This terminology provides a broad phenotypic framework that enables subcategorization of the disease based on severity, according to clinical presentation (presence or absence of respiratory effort at rest), triggering factors (barn versus pasture exposure) and supporting diagnostic tests such as endoscopic findings and bronchoalveolar lavage cytology. In this way, two subtypes of asthma are defined, mild to moderate asthma (formerly known as Inflammatory Airway Disease) and severe asthma (formerly known as Recurrent Airway Obstruction). Although the pathogenesis is not yet fully understood, stable housing is recognized as the primary risk factor, as affected horses are potentially exposed to high concentrations of organic and inorganic airborne particles, as well as noxious gases. Treatment focuses on minimizing exposure to airborne dust through environmental management, combined with pharmacological therapy aimed at reducing inflammation and bronchospasm with corticosteroids and bronchodilators.

Key words: equine, asthma, inflammation, airways.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome del Asma Equino es una nueva nomenclatura propuesta para agrupar las afecciones inflamatorias crónicas no infecciosas de las vías aéreas inferiores (VAI). En los últimos años se utilizaron

dos denominaciones, diferenciando claramente dos enfermedades. Por un lado, se hablaba de la Obstrucción Recurrente de las Vías Aéreas (ORVA / ORA / RAO), previamente descrita bajo el nombre de Huélfago, Enfisema Pulmonar y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC / COPD). Por otro lado, se describía la

Inflamación de las Pequeñas Vías Aéreas (IPA / SAID / IAD), anteriormente conocida como Bronquitis/ Bronquiolitis Crónica o Enfermedad de las Pequeñas Vías Aéreas o de las Vías Aéreas Bajas (Sheats et al. 2019, Bullone y Lavoie 2020).

A partir del año 2016, el Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria (ACVIM) decide por medio de un consenso internacional, cambiar el nombre de estas enfermedades, englobándolas bajo el mismo término de Síndrome del Asma Equino. Esta decisión se fundamenta en que de esta manera se reconocen características tanto específicas como compartidas de estas enfermedades (Pirie et al. 2016). La adopción de esta nueva terminología fue posible gracias al reconocimiento de que estas entidades representan un espectro de enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en caballos similar al asma humano en muchos aspectos (Couetil et al. 2016). El Asma Equino, al igual que el asma en humanos, es una enfermedad heterogénea que puede presentarse en una variedad de formas clínicas dependiendo de la etapa, la cronicidad y posiblemente de diferentes vías patogénicas que conducen a su desarrollo (Bullone y Lavoie 2015). Dentro de las características similares entre ambas especies se pueden mencionar la inflamación de las vías aéreas, el broncoespasmo (obstrucción reversible del flujo aéreo), el aumento de la producción de moco, la hiperreactividad de las vías aéreas, el engrosamiento de la pared bronquial y la remodelación pulmonar (Bond et al. 2018). La adopción de este nuevo término proporciona una amplia definición fenotípica que permite la subcategorización de la enfermedad en términos de severidad de la enfermedad, basada en los hallazgos al examen clínico (según la presencia o ausencia de esfuerzo respiratorio en reposo), factores desencadenantes (estabulación / pastura) y en los métodos complementarios de diagnóstico (grado de moco a la endoscopia y citología del lavado broncoalveolar) (Pirie et al. 2016, Couetil et al. 2020).

De esta manera quedan definidos dos subtipos de asma, el Asma leve-moderado (antes llamado IPA-IAD-SAID) que se presenta sin esfuerzo respiratorio en reposo y el Asma severo (antes llamado ORA-RAO) que se caracteriza por un evidente esfuerzo respiratorio en reposo. Actualmente, en la práctica diaria, se recomienda diferenciar también al Asma leve del moderado. El término Asma leve se utiliza para describir equinos con inflamación y obstrucción de las vías aéreas sin signos clínicos evidentes sugestivos de enfermedad pulmonar más allá de la baja performance. Esta forma de asma está en gran medida subdiagnosticada debido a la baja especificidad de sus signos, pudiéndose presentar de manera subclínica. Por otro lado, el Asma moderado se caracteriza por la presencia de signos clínicos (tos, secreción nasal, etc) y hallazgos al examen clínico (por ejemplo, rales con la bolsa de reinspiración) que son indicativos de enfermedad pulmonar, pero sin la presencia o historial de dificultad respiratoria en reposo (Couetil et al. 2020).

Es importante recalcar que el Asma Equino es un proceso dinámico y se cree que equinos que padecen la forma leve o moderada de esta enfermedad pueden ser susceptibles de desarrollar el subtipo severo en el futuro (Ivester et al. 2014). Sin embargo, no debe ser interpretado como una progresión inevitable de la enfermedad, ya

que caballos con Asma leve no siempre evolucionan a desarrollar Asma severo con el tiempo (Couetil et al. 2016). Todavía no existe evidencia que sugiera que un fenotipo específico de Asma leve moderado o la presencia de ciertos factores de riesgo predispongan a un caballo con Asma leve moderado a desarrollar Asma severo (Couetil 2014). Si bien actualmente se desconoce si el asma leve-moderado resuelve espontáneamente por mecanismos de adaptación inmune, se reconoce que la prevalencia de este subtipo en comparación con el Asma severo es mucho mayor (Sheats et al. 2019). Se estima que la prevalencia del Asma severo en el hemisferio norte y lugares con clima templado es de un 14 a 17% en equinos adultos. Por otro lado, la prevalencia del Asma leve-moderado podría llegar a un 68-77% en equinos no deportivos basado en la citología del lavado traqueal (neutrófilos > 20%) y hasta un 80% en caballos de carrera basado en la citología del lavado broncoalveolar (difundido en la literatura con las siglas en inglés "BAL" de Broncho Alveolar Lavage) (Allen et al. 2006, Robinson et al. 2006, Hotchkiss et al. 2007, Couetil et al. 2020). La incidencia y prevalencia del Asma leve-moderado es mayor en SPC de 1 y 2 años, disminuyendo significativamente entre los 2 y 4 años, pero puede afectar a equinos de cualquier raza y sexo (Couetil 2014).

Teniendo en cuenta los cambios en la nomenclatura y los avances en el conocimiento en relación a las afecciones de las vías aéreas inferiores de los equinos en los últimos años, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo brindar una actualización sobre el Síndrome de Asma Equino. De esta manera se busca por un lado incentivar a continuar investigando esta patología y al mismo tiempo brindar herramientas para los médicos veterinarios en la clínica diaria.

Etiopatogenia

La ausencia de una etiopatogenia universal para el Síndrome del Asma Equino hace que su estudio sea complicado y que esté en constante revisión. Se considera una enfermedad producida a partir de la domesticación y estabulación de la especie, como consecuencia de la influencia del hombre en el ambiente natural del equino lo cual generó un desafío abrumante de antígenos aéreos presentes en el polvo de la cama y la comida (heno) (Bullone y Lavoie 2015, Hotchkiss 2022).

Se ha sugerido que distintas respuestas inmunes se asocian a distintos perfiles celulares en el BAL de equinos asmáticos (Hansen et al. 2020). Sin embargo, aún no se han podido asociar los diferentes subtipos de asma a distintas vías de citoquinas. Entre las teorías propuestas sobre la patogénesis y respuesta inmune de este síndrome se encuentra una respuesta de citoquinas Th2, descrita en reacciones alérgicas en humanos; una respuesta inmune innata Th1 no específica o una combinación de ambas (Hansen et al. 2020). La activación de una respuesta inmune innata y una polarización Th1/Th17 se ha asociado al subtipo neutrofílico, mientras que una respuesta inmune adaptativa con polarización Th2 se ha asociado principalmente al subtipo mastocítico (Hue et al. 2020). En la actualidad se cree que el componente inflamatorio de esta enfermedad resulta de una combinación de ambas respuestas inmunes, innata y adaptativa (Couetil et al. 2020).

Asma leve-moderado. En comparación con el Asma severo, la etiopatogenia del Asma leve-moderado se encuentra significativamente menos definida. Se han estudiado una gran variedad de agentes etiológicos (infecciosos y no infecciosos), y hasta el momento se cree que el Asma leve-moderado representa un fenotipo clínico final que puede ser desencadenado por distintos agentes causales y, por lo tanto, podría ser alcanzado por distintos caminos inmunológicos. Es probable que la patogenia de esta enfermedad involucre varios factores que actúen sinérgicamente o secuencialmente para iniciar y perpetuar la inflamación pulmonar (Richard y Robinson 2016). Actualmente los agentes no infecciosos, como aquellos asociados a partículas aéreas del polvo, son considerados centrales para el desarrollo de esta enfermedad, reconociendo a la estabulación como un factor de riesgo importante (Barbazanges et al. 2025). Estos equinos están potencialmente expuestos a altas concentraciones de agentes proinflamatorios en la fracción respirable del polvo, como partículas aéreas orgánicas e inorgánicas del polvo (incluyendo hongos, moho, endotoxinas, β -D-glucanos, microorganismos, ácaros y material vegetal), y gases nocivos como el amonio (Berndt et al. 2010, Couëtil et al. 2016, Pirie 2017). Otros factores que podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad son los medio-ambientales, como el frío, el clima seco y la polución (oxidantes atmosféricos como el ozono) (Couëtil et al. 2016, Mańkowska y Witkowska 2024).

El rol de los agentes infecciosos (bacterianos y virales) en esta patología es controversial e incierto. Entre las especies aisladas se encontró *Streptococcus zooepidemicus*, *Actinobacillus* y *Pasteurella*. Se ha evidenciado un gradiente biológico donde a mayor carga bacteriana al lavaje traqueal, mayor riesgo de enfermedad asmática. Sin embargo, no se ha determinado si estos hallazgos reflejan una infección que causa inflamación y acúmulo de moco, colaborando en desencadenar el asma, o si, por lo contrario, es el acúmulo de moco por una falla en el clearance a causa del asma, el factor predisponente para permitir la colonización bacteriana (Couëtil et al. 2016). En relación a las infecciones virales, se ha investigado el rol potencial del Virus de la Influenza Equina, Herpes Virus Equinos alfa (HVE-1 y HVE-4) y gamma (HVE-2 y HVE-5) y el Virus de la Rinitis Equina, sin encontrar evidencia concluyente de una asociación con el Asma leve-moderado (Pirie 2017). Aún no se sabe si las infecciones virales pueden actuar como factores desencadenantes de la enfermedad, si son colonizadores secundarios de las vías aéreas ya comprometidas o si su rol es indirecto, aumentando la susceptibilidad a otros agentes desencadenantes de asma (Couëtil et al. 2020). El posible efecto de los agentes infecciosos en potenciar la hiperreactividad al polvo se basa en la capacidad de estos microorganismos de producir daño a la mucosa respiratoria y disminuir la acción del barrido mucociliar. De esta manera, contribuyen a una mayor penetración de los antígenos a través de la superficie epitelial y aumentan la retención de los antígenos/alergenos en las vías aéreas (Pirie 2017).

Asma severo. Con respecto al Asma severo, hay fuerte evidencia que indica que el Asma severo representa una respuesta de hipersensibilidad a agentes inhalados

en equinos susceptibles. Está asociado a una respuesta inmune innata y adquirida desregulada, reflejada por una inflamación crónica neutrofílica y sobreexpresión de moléculas asociadas a respuestas Th1, Th2, Th17 o mixtas (Simões et al. 2022). Esta heterogeneidad inmunológica dentro del mismo fenotipo clínico puede estar reflejando la composición variada del polvo orgánico y la complejidad de la predisposición genética (Pirie 2018). Se considera que el desarrollo de esta enfermedad requiere de dos componentes: un equino susceptible y un nivel apropiado de exposición a alérgenos aéreos. La susceptibilidad del equino tiene una fuerte base genética, identificándose modelos de herencia tanto autosómicos dominantes como recesivos, revelando su complejidad (Gerber et al. 2009). Se ha demostrado una fuerte predisposición genética en diversas familias de equinos Warmblood y Lipizzaner. Similar a lo descrito en medicina humana, se ha demostrado que, en estas familias, el riesgo de padecer Asma severo aumenta 4 veces, tanto si uno o ambos padres padecen la enfermedad (Ramseyer et al. 2007). En familias de alta prevalencia, se han identificado dos regiones cromosomales asociadas al Asma severo, una en el cromosoma 13 y otra en el 15, cada una asociada a familias distintas (Swinburne et al. 2009). El hecho de que las regiones cromosómicas y el modelo de herencia no coincidan en las distintas familias indica una heterogeneidad genética y complejidad poligénica, potencialmente con un gran número de genes que contribuyen en el efecto genético total (Couetil et al. 2020).

El otro componente fundamental para la inducción y exacerbación de esta enfermedad es la exposición a alérgenos aéreos (Figura 1). La exposición a polvo orgánico se asocia a la estabulación, siendo la alimentación con heno el factor más importante, seguido por la cama de paja. Por lo tanto, la signología tiende a empeorar durante el invierno, cuando los caballos pasan más tiempo estabulados y se tiende a cerrar las puertas y ventanas de los boxes (Couetil et al. 2020). La excepción es en un tipo especial de asma severo llamado "Asma de pasturas o Asma equino severo asociado a pasturas de verano" que se caracteriza por episodios de obstrucción de las vías aéreas reversibles, en animales en pasturas durante los meses de verano, en relación a un clima cálido y húmedo. Los animales afectados presentan inflamación neutrofílica, hiperreactividad y remodelación de las vías aéreas, asociándolo a esporas fúngicas y partículas de polen presentes en las pasturas de verano (Pirie 2018, Couetil et al. 2020). Por lo tanto, los antígenos hacia los cuales los caballos desarrollan una respuesta de tipo asmático varían según la exposición ambiental (Bullone y Lavoie 2015).

Desde hace ya muchos años se reconoce la asociación entre la exposición a esporas fúngicas y la exacerbación de la enfermedad. El heno del cual se alimenta el caballo provee la ruta más común de exposición alérgica/antigénica a esporas de *Aspergillus fumigatus*, *Saccharopolyspora rectivirgula* y *Thermoactinomyces vulgaris*. Sin embargo, actualmente se reconoce que otros componentes del polvo, como las endotoxinas juegan un rol sinérgico en la severidad de la inflamación de las vías aéreas. Entre otros agentes inhalados que podrían exacerbar de manera no específica la respuesta en equinos sintomáticos se encuentran peptidoglicanos, proteasas, ácaros, β -D-glucanos, componentes inorgánicos del polvo (como la arena) y factores irritantes (como el

amoniaco). Por lo tanto, teniendo en cuenta la compleja composición del polvo, la inflamación de las vías aéreas no puede ser atribuible a un solo agente etiológico (Pirie 2018, Sheats et al. 2019, Couetil et al. 2020). El mecanismo que produce inflamación de las vías aéreas en el asma es un proceso multifacético y dinámico. La hipersensibilidad broncopulmonar de tipo I y tipo III son los mecanismos

etiopatogénicos que se señalan como principales del Asma severo. Sin embargo, también hay evidencia de que la hipersensibilidad tipo IV (retardada), involucrando las células T CD4, sea otro importante mecanismo en esta enfermedad (van der Haegen et al. 2005, Morán et al. 2006, Mazan 2015).



Figura 1. Nótese las partículas de polvo en suspensión dentro del box.

Es importante recalcar que, si bien equinos con Asma severo alojados en ambientes bajos en polvo disminuyen los signos clínicos y pueden normalizar los niveles de células y mediadores inflamatorios a nivel pulmonar, aun así, presentan evidencias de inflamación subclínica persistente (Sheats et al. 2019).

Teniendo en consideración los hallazgos en medicina humana, otro factor de riesgo en estudio en los equinos, para el desarrollo de asma o como agravante de su severidad, es la obesidad y la desregulación de la insulina (Bond et al. 2018).

Fisiopatogenia

El Síndrome del Asma Equino se caracteriza por la presencia de inflamación no séptica de carácter crónico, es decir, presente por al menos tres semanas, hiperreactividad aérea y remodelación de las vías aéreas progresiva a largo plazo. El deterioro de la función pulmonar y la consecuente signología clínica se produce como consecuencia de la obstrucción del flujo de aire a causa de la reducción en el calibre de las vías aéreas inferiores (Figura 2). Los factores principales involucrados en el estrechamiento de las vías aéreas son: 1, Oclusión de la luz por acumulación de moco (mucostasis) y células inflamatorias; 2, Engrosamiento de la pared de los bronquios como consecuencia de la inflamación e infiltrado en el intersticio de células inflamatorias y los cambios remodelativos que se producen en la composición y organización de los componentes celulares y moleculares de la pared de las vías aéreas; 3, Broncoespasmo y 4, Hiperreactividad (Sheats et al. 2019, Bullone y Lavoie 2020, Couetil et al. 2020).

La alteración en las secreciones bronquiales produce cambios cuantitativos y cualitativos del moco. Por un lado, aumenta la producción de moco como resultado de la regulación ascendente o sobreexpresión del gen productor de mucina (EqMUC5AC), en respuesta a mediadores inflamatorios. Por otro lado, se producen cambios en las propiedades reológicas del moco, con aumento en la viscoelasticidad (Leclerc et al. 2011). Sumado a esto,

se produce una disminución en su eliminación por los mecanismos mucociliar y de tos (Wilkins et al. 2019).

Si bien los cambios remodelativos están extensamente estudiados en el Asma severo, actualmente también se está reportando la presencia de los mismos en casos de Asma leve-moderado (Dupuis-Dowd y Lavoie 2022). Dentro de los cambios descritos se encuentra la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso, hiperplasia/metaplasia de células caliciformes y fibrosis intersticial por aumento en el depósito de colágeno y fibras elásticas en la matriz extracelular de la lámina propia (Leclerc et al. 2011, Sheats et al. 2019, Bullone y Lavoie 2020).

La broncoconstricción involucra a los sistemas nerviosos parasimpático, simpático y no adrenérgico no colinérgico inhibitorio (NANCi). En los caballos asmáticos, esta respuesta refleja es mediada predominantemente por vía de receptores muscarínicos activados en el músculo liso por la acetilcolina (Ach) liberada. Además, puede ser amplificada por la inflamación local ya que los mediadores de la inflamación como la Histamina, Serotonina, Eicosanoides, Leucotrienos (LTD4) y Endotelina-1, no solo tienen efectos directos sobre la contracción del músculo liso, sino que también pueden facilitar el broncoespasmo mediado parasimpáticamente y aumentar la respuesta del músculo liso a la Ach. Además, se cree que otro factor contribuyente al broncoespasmo es la deficiente broncodilatación debida a una disminución en la densidad de los receptores β adrenérgicos y la carencia de innervación NANC en las vías periféricas (pero no las centrales) de estos pacientes. Sumado a esto, la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso que se produce en esta patología lleva a una mayor broncoconstricción frente al mismo estímulo (Leclerc et al. 2011, Wilkins et al. 2019).

La Hiperreactividad de las Vías Aéreas se define como una mayor sensibilidad y respuesta broncoconstrictora exagerada a estímulos inhalados específicos o inespecíficos que está presente sólo en pacientes con asma y no en individuos sanos (Hunter et al. 2020, Dixon et al. 2021).

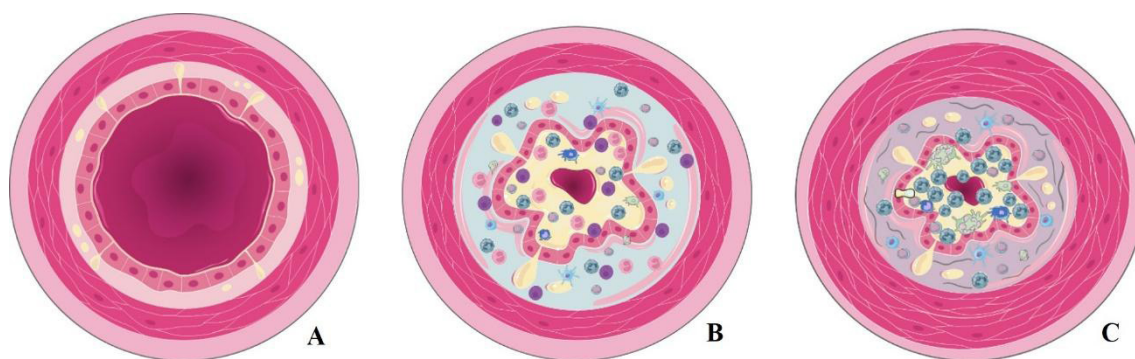


Figura 2. Fisiopatogenia del Asma Equino. A: Bronquio normal. B: Bronquio con asma leve moderado. Inflamación, edema e infiltrado de células inflamatorias en el intersticio. Oclusión de la luz por aumento del moco y presencia de células inflamatorias (neutrófilos, mastocitos y/o eosinófilos). C: Bronquio con asma severo. Fibrosis intersticial, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso. Oclusión de la luz por presencia de moco y células inflamatorias (neutrófilos). La figura se generó en parte utilizando Servier Medical Art, proporcionado por Servier, bajo una licencia Creative Commons Attribution CC BY 4.0 no portada.

Las modificaciones estructurales descritas anteriormente para el Asma severo inducen modificaciones en la mecánica y los patrones respiratorios. Para mantener la ventilación, se requiere mayor esfuerzo de los músculos respiratorios sobre la pared torácica para permitir la expansión y compresión de los pulmones, generando un aumento en la variación de la presión pleural durante cada respiración (ΔP_{plmax}). Debido a que el volumen tidal se mantiene igual o levemente disminuido, el aumento de la ventilación se alcanza por aumento en la frecuencia respiratoria y el cambio en la estrategia respiratoria, produciéndose el movimiento de aire al final de la inspiración y principio de la espiración (cuando las vías aéreas son más anchas). En casos graves, la contracción de los músculos torácicos al principio de la espiración es seguida de una contracción prolongada de los músculos abdominales al final de la espiración, produciendo un esfuerzo espiratorio doble. El reclutamiento de los músculos respiratorios abdominales aumenta el trabajo de respiración y el consumo corporal total de oxígeno. Además, el aumento del esfuerzo espiratorio y de las presiones intratorácicas, producen colapso de las vías aéreas no cartilaginosas, agravando el cuadro y generando atrapamiento del aire (Couetil 2014, Wilkins et al. 2019). Los desequilibrios en la relación ventilación – perfusión (V/Q) y la hipoxia alveolar pueden llevar al aumento de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar, llevando a cambios cardiovasculares secundarios (Leclerc et al. 2011).

Presentación clínica

Asma leve-moderado. El Asma leve-moderado usualmente se presenta en equinos jóvenes o de edad media. Está asociado a tos ocasional con una cronicidad mayor a las 3 semanas y baja performance con o sin tiempo prolongado en la recuperación post ejercicio. No se observa esfuerzo respiratorio en reposo. Además, muestran una mejora espontánea o una rápida respuesta al tratamiento (Sheats et al. 2019). Si bien puede estar presente la secreción nasal mucosa o mucopurulenta, presenta baja especificidad y sensibilidad (Figura 3.C.) (Pirie 2017). En

la exploración física, los hallazgos son sutiles, los caballos no tienen fiebre y exhiben un comportamiento alerta. El esfuerzo respiratorio es normal o ligeramente acentuado (abdominal), al igual que la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca (Wilkins et al. 2019). La auscultación torácica en reposo usualmente no revela sonidos anormales, siendo necesario el uso de maniobras complementarias como la bolsa de reinspiración que permite auscultar aumento en los sonidos normales y sibilancias (Couetil 2014). Se considera una condición transitoria y curable ya que con frecuencia los equinos mejoran espontáneamente o luego del tratamiento con bajo riesgo de reaparición (Couetil et al. 2016, Bullone y Lavoie 2020).

Asma severo. Los caballos con Asma severo tendrán antecedentes de enfermedad respiratoria recurrente con signos clínicos desencadenados por la exposición a factores ambientales específicos (Simões y Tilley 2023). El Asma Severo se presenta comúnmente en caballos mayores de 7 años de edad. Los signos clínicos descritos incluyen intolerancia al ejercicio, descarga nasal serosa a mucosa, tos (que empeora durante las comidas o dentro del box) y episodios de distrés respiratorio (Figura 3.B.). El aumento en el esfuerzo respiratorio o disnea es el signo clínico principal y puede mejorar rápidamente luego de la administración de broncodilatadores (Couetil et al. 2020). Estos signos generalmente son estacionales y empeoran con la estabulación y al momento de la alimentación (Wilkins et al. 2019).

Los hallazgos al examen clínico incluyen taquipnea y aumento del esfuerzo respiratorio. El patrón respiratorio observado en estos caballos se caracteriza por una rápida inspiración y una espiración más larga, con colapso torácico seguido por un levantamiento abdominal. El aumento en el esfuerzo abdominal termina generando en casos crónicos una hipertrofia de los músculos abdominales oblicuos externos formando la llamada línea de esfuerzo (Figura 3.A.) (Wilkins et al. 2019).

Asimismo, se evidencia aleteo nasal u ollares distendidos, en el intento de minimizar la resistencia de las vías aéreas superiores (Figura 3.D.). El aumento del

esfuerzo espiratorio es característico de esta patología. En casos graves es posible evidenciar un “doble esfuerzo” producido cuando el componente espiratorio torácico precede al del compartimento abdominal. La presión abdominal puede ser lo suficientemente grande para hacer que el ano sobresalga con la espiración. Casos crónicos graves exhiben tos paroxística, expresión facial ansiosa, flatulencia durante la tos, negativa a moverse, inapetencia y pérdida de peso (Wilkins et al. 2019). Esto último se produce como consecuencia de un mayor consumo de oxígeno y gasto de energía debido al esfuerzo respiratorio requerido para tratar de superar la obstrucción espiratoria. Además, estos animales ingieren menos alimento, generando un desbalance calórico y déficit energético (Simões 2020).

Rara vez los caballos con asma severo de larga evolución desarrollan cor pulmonale, presentando distensión yugular, pulsación yugular, edema ventral y taquicardia (Wilkins et al. 2019). La auscultación traqueal puede detectar estertores traqueales, dependiendo de la cantidad y viscosidad del moco. Mientras que a nivel torácico se pueden evidenciar rales sibilantes espiratorios, debido al estrechamiento de vías respiratorias, y crepitantes al inicio de la inspiración, debido a la apertura repentina de las vías aéreas colapsadas. Así mismo, se puede producir un aumento en el campo pulmonar debido al aumento del volumen de aire residual e hiperinsuflación pulmonar. Debe tenerse en cuenta que equinos en etapa de remisión pueden presentar un examen clínico normal (Sheats et al. 2019).

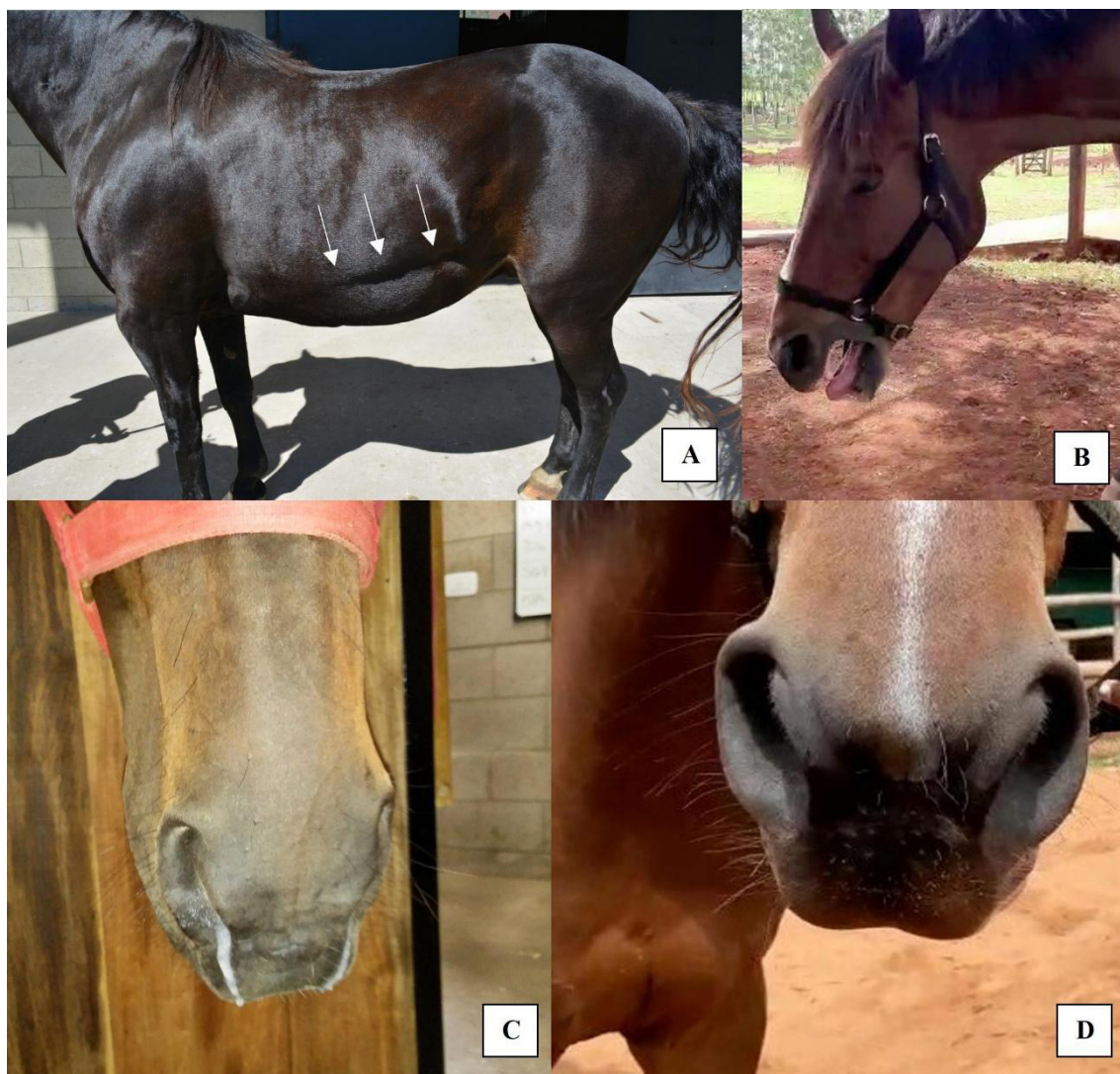


Figura 3. A. Línea de esfuerzo en un equino con asma severo. B. Tos en un equino asmático. C. Secreción nasal mucosa. D. Dilatación de ollares.

Diagnósticos diferenciales

Existen diversas enfermedades respiratorias que pueden cursar con un cuadro similar, especialmente en casos de asma leve-moderado debido a la baja especificidad de los signos clínicos. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran las enfermedades infecciosas de las vías aéreas superiores (VAS), sinusales o de las bolsas guturales, que pueden causar tos y exudado nasal. También se deben considerar las obstrucciones estáticas y/o dinámicas de las VAS, que pueden producir baja en el rendimiento deportivo

y aumento en el tiempo de recuperación post ejercicio. Estas obstrucciones pueden asociarse a ruidos respiratorios anormales y aumento en el esfuerzo inspiratorio, mientras que la obstrucción de las vías aéreas bajas se caracteriza por esfuerzo espiratorio (Couetil 2014).

Las afecciones pulmonares como infecciones virales (Influenza, HVE, Adenovirus, Rinitis A y B), bacterianas (Bronquitis/Bronconeumonía bacteriana/Pleuroneumonía o absceso pulmonar) o fúngicas, se presentan frecuentemente con alteraciones a nivel sistémico, como anormalidades en el hemograma, fiebre, letargia, anorexia y pérdida de peso.

La neumonía parasitaria por *Dictyocaulus arnfieldi* o la neumonía idiopática eosinofílica son muy poco comunes hoy en día, pero se las debe tener en consideración. Otro diferencial importante en equinos de deporte con baja performance y tos es la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HPIE). Estas patologías pueden presentarse junto con el asma en un mismo individuo y, como se ha mencionado previamente, pueden actuar como potenciales causas o desencadenantes del mismo. Además, se debe mencionar a las neoplasias torácicas, las cuales son poco comunes, pero pueden presentar signos similares como la tos crónica (Couëtil et al. 2016).

Metodología Diagnóstica

El diagnóstico presuntivo se basa en la anamnesis y los hallazgos en el examen físico. Sin embargo, en casos de Asma leve-moderado subclínico o con signología sutil, es preciso realizar métodos complementarios. Entre ellos, los de mayor uso son la endoscopia y el análisis citológico de secreciones de las vías aéreas (Simões y Tilley 2023, Meiseberg et al. 2024).

Endoscopia. La endoscopia permite descartar comorbilidades que contribuyan a la intolerancia al ejercicio, como patologías de tracto respiratorio superior. Además, refleja la inflamación de las vías aéreas bajas mediante la evaluación del espesor o engrosamiento del tabique de la carina y el grado de acumulación de moco en tráquea y en bronquios (Koblinger et al. 2011, Mazan 2015).

Los equinos con asma se caracterizan por presentar exceso de moco en las vías aéreas (Figura 4.A.). Las vías respiratorias distales aparecen edematosas e inflamadas (eritema e irregularidad de la mucosa) y se colapsan con facilidad durante la espiración (Wilkins et al. 2019). En casos leve-moderados se detecta un exceso de moco traqueobronquial $> 2/5$ (grandes gotas no confluentes) en caballos de carrera y $> 3/5$ (confluente o formando hilos) en caballos deportivos o mascotas, según la escala de Gerber et al. (2004) (Couetil 2014). El grosor de la carina tiene menor relevancia al momento del diagnóstico ya que no se correlaciona bien con el grado de moco traqueal y la neutrofilia al BAL. Su espesor aumenta en casos de Asma severo pero también en animales sanos de edad avanzada, mientras que en casos de Asma leve-moderado no se ve afectado (Figura 4.B.) (Couetil 2014).

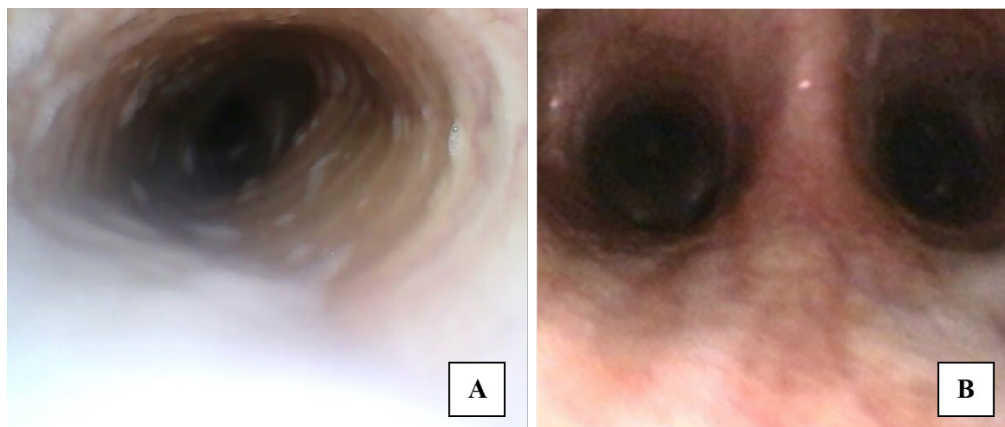


Figura 4. Endoscopia de un equino asmático. A. Abundante cantidad de moco en la tráquea. B. Engrosamiento de la carina.

Lavaje Broncoalveolar. El análisis citológico de las vías aéreas se recomienda para confirmar el diagnóstico presuntivo de Asma Equino basado en la signología y/o endoscopia. Existen dos técnicas para la toma de muestra de las vías aéreas bajas, el Lavaje Broncoalveolar y el Lavaje Traqueal. Sin embargo, el método de elección es el examen citológico a partir del líquido obtenido del BAL (difundido en la literatura con las siglas en inglés “BALF” de Broncho Alveolar Lavage Fluid) ya que es considerado superior al lavaje traqueal en términos de especificidad y sensibilidad (Couëtil et al. 2016).

Actualmente se considera que los caballos con Asma severo, usualmente muestran en la citología del BALF moderada a severa neutrofilia ($> 25\%$ de neutrófilos sin cambios degenerativos), disminución del porcentaje de linfocitos y macrófagos alveolares y presencia de moco en forma de espirales de Curschmann’s (Couëtil et al. 2016). (Figura 5.B.) Es posible observar un incremento en el número de eosinófilos, aunque en la mayoría de los casos el porcentaje de mastocitos y eosinófilos no se encuentra aumentado (Cian et al. 2015, Wilkins et al. 2019).

También se pueden hallar acúmulos de células epiteliales hiperplásicas, aumento en el número de células caliciformes, disminución en la cantidad de surfactante recuperado y partículas (ej. polen) dentro de macrófagos alveolares (Zinkl 2002, Mazan 2015). Existe concordancia entre el porcentaje de neutrófilos encontrados en el BALF y la gravedad de los síntomas clínicos (Morán et al. 2009). Se debe tener en consideración que en caballos que se encuentran en remisión de Asma severo, la citología del BALF puede ser normal o pueden seguir exhibiendo cierto grado de neutrofilia, lo cual puede dificultar su diferenciación del Asma leve-moderado. En esos casos, se puede realizar el desafío con heno, donde se expone a los animales a heno enmohecido o de mala calidad y al mismo tiempo se monitorean los signos clínicos. En aquellos casos que presentan asma leve-moderado se produce un aumento en la tos y la neutrofilia al BALF, mientras que equinos con asma severo mostrarán aumento en el esfuerzo respiratorio en reposo (Couetil 2014, Barton y Gehlen 2016).

Se ha descrito un fenotipo paucigranulocítico, en el cual equinos con signología severa tienen bajos porcentajes

de neutrófilos en el BALF y se cree que se debe al secuestro de neutrófilos dentro del moco que taponan las vías aéreas (Couetil et al. 2020).

Por otro lado, la citología del BALF de caballos con Asma leve-moderado se caracteriza usualmente por aumento en el número total de células nucleadas, neutrofilia leve a moderada ($> 10\%$), eosinofilia ($> 5\%$) y/o mastocitosis ($> 5\%$) (Couëttil et al. 2016) (Figura 5.B.). Adicionalmente, se reconocen distintos fenotipos basados en los signos clínicos y edad de presentación, algunos

de los cuales están asociados a células inflamatorias específicas en el BALF (Couëttil et al. 2016). Un aumento de mastocitos ha sido asociado a hiperreactividad de las vías aéreas, obstrucción pulmonar subclínica e intolerancia al ejercicio. Por otro lado, la neutrofilia generalmente se asocia a tos y moco traqueal. Con respecto a la edad, la eosinofilia se encuentra comúnmente en caballos jóvenes (menos de 5 años de edad), mientras que la neutrofilia se diagnostica en caballos viejos (más de 7 años de edad) (Couëttil et al. 2016).

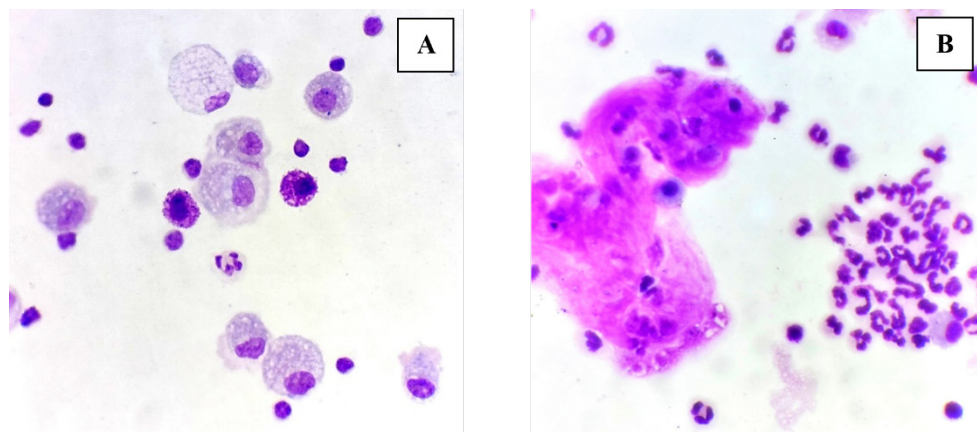


Figura 5. Citología del BALF. A. Equino asmático leve. Nótese la presencia de mastocitos, neutrófilos, macrófagos activados y linfocitos. B. Equino asmático severo. Nótese la presencia de neutrófilos, macrófagos activados y moco. (MGG, 40X)

El Asma leve-moderado eosinofílico es menos frecuente y parece estar relacionado a una hiperreactividad por exposición al polvo; a diferencia de la causada por parasitismo o neumonía eosinofílica idiopática, donde la eosinofilia es severa y persistente (Couëttil et al. 2016). También se ha asociado el asma eosinofílico al ejercicio e hiperreactividad de las vías aéreas, siendo comparable con el asma eosinofílico no alérgico del humano (de Bruijn et al. 2020). Sin embargo, se reconoce que estos hallazgos son variables y se desconoce si la predominancia de una población celular en el BALF representa un proceso fisiopatológico distintivo o diferentes etapas de la enfermedad (Lavoie et al. 2011).

Pruebas de función pulmonar. Otros métodos complementarios incluyen las Pruebas de función pulmonar, las cuales permiten realizar una valoración objetiva y cuantitativa del grado de obstrucción e hiperreactividad de las vías aéreas. Proporcionan un valor con el cual evaluar la severidad de la enfermedad y medir la respuesta al tratamiento ya que los signos clínicos son pobres predictores de la funcionalidad pulmonar. Esto se debe a que puede haber resolución de la signología luego del tratamiento, pero todavía presentar un grado significativo de obstrucción de las vías aéreas (Mazan y Hoffman 2003, Couetil 2014, Pirie 2018, Simões y Tilley 2019). La principal desventaja de estas pruebas es que requiere de equipos sofisticados y amplio conocimiento de la fisiología respiratoria. Por lo tanto, su uso se restringe a laboratorios y hospitales especializados (Couetil 2014). Los principales métodos para evaluar la mecánica pulmonar son la espirometría y la ventigrafía (medición de la presión pleural por catéter con balón esofágico -método convencional). También se

pueden realizar pruebas de espiración forzada, oscilometría forzada o de impulso, pletismografía con flujometría o neumotacografía y ergoespirometría. También existen pruebas de reactividad de vías aéreas para la detección de obstrucción en respuesta a irritantes inhalados como la histamina. Una respuesta broncoconstrictora exagerada frente a esta prueba se denomina hiperreactividad de las vías aéreas y se puede cuantificar como un aumento en la resistencia de las vías aéreas. Hay que considerar que un pulmón sano también mostrará broncoconstricción si se lo expone a una dosis suficiente de histamina, pero en equinos con asma la respuesta se da a muy bajas dosis. En caballos con Asma severo es más útil y seguro realizar un desafío con broncodilatador, usando drogas sistémicas (Buscapina, Atropina) o inhalatorias (Albuterol, Bromuro de Ipratropio). De esta manera, se evalúa de manera cualitativa (mejora en el patrón respiratorio) y/o cuantitativa (pruebas de función) la mejora en el broncoespasmo (Couetil et al. 2020).

Si bien se reconoce que el Asma leve-moderado produce cambios que afectan la función pulmonar lo suficiente como para afectar el rendimiento deportivo, los métodos estándar para evaluarla en la práctica clínica (ventigrafía) no son lo suficientemente sensibles para detectar las sutiles limitaciones en el flujo respiratorio (Pirie 2017). Por este motivo, se puede combinar con el test de broncoprovocación para mejores resultados o utilizar métodos de reinhalación y medición del flujo de aire inmediatamente después del ejercicio. También existen métodos más sensibles usados a nivel experimental o en laboratorios especializados, como la Espirometría forzada o la Oscilometría de impulso que revelan la obstrucción de las vías aéreas (Couëttil et al. 2016, Lo Feudo et al. 2025).

En casos de Asma severo durante los episodios de exacerbación, las alteraciones que se producen son disminución de la distensibilidad pulmonar dinámica (Compliance - Cdyn), aumento de la resistencia pulmonar (RL), aumento del cambio máximo de presión pleural ($\Delta P_{plmax} > 15 \text{ cm H}_2\text{O}$) y aumento de las tasas máximas de flujo inspiratorio y espiratorio. Además, mediante la pletismografía se detecta una asincronía entre las contracciones torácicas y abdominales, debido a la obstrucción de las vías aéreas y la compresión de gas dentro de las mismas (Couetil 2014). Se debe tener en cuenta que las pruebas de función pulmonar se normalizan durante los periodos de remisión clínica (Wilkins et al. 2019).

Hematología y marcadores sanguíneos. La Hematología y marcadores sanguíneos no muestran alteraciones en equinos sin enfermedades concomitantes. Ocasionalmente equinos con Asma leve eosinofílico pueden exhibir eosinofilia en sangre periférica. Las proteínas de fase aguda (Amiloide sérico A, Proteína C reactiva, Haptoglobina) no sufren alteraciones en el Asma leve-moderado, mientras que la Proteína surfactante D aumenta, pero no hay correlación significativa con la citología del BAL (Couetil et al. 2016). Sin embargo, el uso de estos biomarcadores se encuentra limitado por la falta de disponibilidad en los laboratorios (Lendl y Barton 2024). Algunos casos de Asma severo pueden presentar hiperfibrinogenemia durante los episodios agudos de exacerbación y elevados niveles de complejos inmunes circulantes (Couetil 2014, Couetil et al. 2020).

Gasometría Arterial. La gasometría arterial permite evaluar la ventilación alveolar, oxigenación, intercambio gaseoso pulmonar y balance ácido-base. De esta manera, ayuda a estimar el grado de compromiso respiratorio. En equinos con Asma leve-moderado o Asma severo en remisión no se producen cambios detectables y pueden presentar valores normales de gases arteriales. Por lo tanto, es de baja sensibilidad para el diagnóstico (Couetil 2014). En casos de Asma severo, las posibles alteraciones en la gasometría arterial incluyen disminución de la PaO_2 , sO_2 y pH; y aumento en la $PaCO_2$; siendo la hipoxemia el hallazgo más común (Pirie 2018, Simões y Tilley 2019).

Radiografía. La radiografía se considera un método de baja sensibilidad ya que los hallazgos se correlacionan pobremente con la severidad de la lesión pulmonar detectada por histopatología (Couetil 2014). Además, no existe correlación entre radiografías torácicas, hiperreactividad de las vías aéreas y citología del BAL. Sin embargo, el hallazgo de un patrón bronquial en las radiografías de tórax apoya la existencia de obstrucción de las vías aéreas (Couetil et al. 2016, Wilkins et al. 2019). También se ha descrito un aumento en el patrón intersticial, así como engrosamiento de la pared traqueal y de la bifurcación de los pequeños bronquios. En casos severos con remodelación pulmonar, se puede observar patrón intersticial, aumento de la radiopacidad pulmonar y bronquiectasia (Simões y Tilley 2023). A pesar de esto, los cambios radiológicos no son patognomónicos de asma y se debe tener en cuenta que en casos leves o subclínicos pueden no encontrarse cambios (Simões 2020).

Ultrasonografía. La ultrasonografía torácica permite evidenciar en caballos con asma severo la presencia de colas de cometa, que son artefactos no específicos asociados con la inflamación (Simões y Tilley 2023). La ultrasonografía endobronquial es una técnica validada recientemente en equinos asmáticos severos que estima cuantitativamente aumentos en el músculo liso de las vías aéreas centrales, determinado si existe remodelación bronquial (Bullone et al. 2015).

Histopatología. La histopatología de biopsia endobronquial se utiliza para evaluar la severidad del infiltrado inflamatorio en el epitelio y submucosa, así como los cambios remodelativos en el epitelio, matriz extracelular y músculo liso de las vías aéreas centrales de equinos asmáticos severos (Bullone et al. 2015).

La histopatología de biopsia pulmonar se puede obtener por toracoscopia en estación, pero no es habitual ya que puede ser variable en equinos con Asma leve-moderado y puede traer complicaciones graves como hemorragia o neumotórax. Los cambios histopatológicos suelen ser similares en casos leves, moderados o severos, variando en la severidad y cronicidad. Dentro de los hallazgos se menciona la peribronquiolitis con infiltrado celular linfoplasmocítico, neutrofílico o eosinofílico, bronquiolitis, hiperplasia epitelial y del músculo liso bronquial, metaplasia de células caliciformes, acúmulo de mucus intraluminal y en algunos casos, alveolitis. Otras lesiones reportadas en casos severos son fibrosis peribronquial, metaplasia epitelial y enfisema centrolobular o panlobular. En la necropsia de equinos con Asma severo, los pulmones permanecen insuflados debido al atrapamiento de aire secundario a la obstrucción de las vías aéreas y no por el enfisema (Couetil 2014).

Pruebas de Alergia. Las Pruebas de Alergia (Prueba cutánea intradérmica / Prueba de alergia sérica (IgE sérica) / Test funcional *in vitro*) actualmente no se consideran adecuadas para el diagnóstico etiológico del Asma Equino, ya que evalúan sólo la hipersensibilidad de tipo I. Un estudio reciente demostró que ninguna de estas pruebas pudo diferenciar de manera confiable entre equinos sanos y asmáticos (Klier et al. 2021). No obstante, permiten el reconocimiento de perfiles de sensibilización alérgeno específicos que pueden usarse para ayudar en el desarrollo de protocolos individualizados para evitar alérgenos (Simões y Tilley 2023).

Tratamiento

El Asma leve-moderado puede revertir espontáneamente con la edad o resolver con el tratamiento adecuado. Sin embargo, aún no existe cura para el Asma severo, siendo una enfermedad crónica, recurrente y degenerativa, donde los equinos susceptibles desarrollarán inflamación y obstrucción de las vías aéreas cuando son expuestos a factores desencadenantes ambientales (Leclerc et al. 2011, Couetil 2014, Hotchkiss 2022). Por lo tanto, el tratamiento consiste en el manejo de la enfermedad, cuyo objetivo es mantener a estos caballos en remisión clínica, controlando los episodios de exacerbación a corto plazo y reduciendo la progresión de la enfermedad y del proceso

remodelativo a largo plazo. El objetivo terapéutico para el Síndrome del Asma Equino es la mejora de la funcionalidad pulmonar, lo cual puede lograrse mediante:

- Mejora en la calidad del aire ambiental
- Control de la inflamación de las vías aéreas
- Reversión de la obstrucción de las vías aéreas
- Tratamiento de la etiología de base o complicaciones (Pirie 2017, 2018)

El control ambiental es la clave para el éxito. La terapia médica ayuda a mejorar la función pulmonar, controlar la inflamación y revertir el broncoespasmo, aliviando el distrés respiratorio (Simões 2020). Especialmente en casos de Asma severo, inicialmente es preciso realizar una terapia farmacológica (corticoides y broncodilatadores), para producir un rápido alivio de los síntomas. Al mismo tiempo se deben tomar las medidas necesarias para un control ambiental correcto, el cual será el principal objetivo para el tratamiento a largo plazo (Diez de Castro y Fernandez-Molina 2024).

Control Ambiental. El control ambiental tiene un rol fundamental en la prevención o reducción de la respuesta inflamatoria en equinos con asma (Hansen et al. 2019). Los cambios en el manejo ambiental tienen el objetivo de crear un ambiente bajo en polvo, especialmente en la zona respirable del caballo, para reducir la inhalación de antígenos responsables de la inflamación y obstrucción de las vías aéreas. Para esto es preciso incluir la alimentación, alojamiento y prácticas de manejo (Hotchkiss 2019). Se recomienda mantener a estos pacientes en pasturas. De no ser posible esto se sugiere combinar el uso diurno de corrales con piso de hierbas o lo menos polvorientos posibles durante la mayor cantidad de tiempo posible, junto con una estabulación nocturna en cama de viruta u otras alternativas bajas en polvo (papel o cartón triturado). La excepción son los casos de Asma de pasturas, ya que estos equinos responden mejor a la estabulación permanente en un ambiente bajo en polvo y son más dependientes del tratamiento farmacológico (Couetil 2014).

En equinos estabulados, un factor clave es la ventilación dentro del establo o caballeriza y el drenaje de los boxes, evitando que se acumulen fluidos de desechos orgánicos como la orina, lo cual produciría altos niveles de amoníaco y gases nocivos, y promovería el crecimiento de moho (Hotchkiss 2019). La alimentación se debe basar en forraje bajo en polvo como cubos, pellets o heno con mayor porcentaje de humedad (ensilados) siempre que estén conservados en condiciones que prevengan el crecimiento bacteriano y fúngico. De lo contrario se deberá usar heno con más del 85% de materia seca y tratarlo al momento de administrarlo. Una alternativa es remojarlo, asegurando que se humedezca por completo y que el caballo lo coma mientras se encuentra húmedo (Diez de Castro y Fernandez-Molina 2024). También existe la opción de pasteurizar con vaporizadores (Hotchkiss 2019) y la incorporación de aceite vegetal al heno procesado (Jochmans-Lemoine et al. 2020). En el caso de los concentrados como la avena, también se recomienda remojarla, y si se almacenan en tachos, se deben limpiar regularmente.

Las prácticas de manejo a implementar incluyen dar de comer en el piso (evitar pasteras), remover regularmente

la cama húmeda, hacer la cama con el caballo fuera del box y esperar al menos 30 minutos antes de reingresarlo. El establo o caballeriza se debe barrer cuando los caballos estén afuera o de lo contrario se debería mojar el piso previamente. Es recomendable no usar sopladoras para limpiar los pasillos. También se debe evitar almacenar fardos cerca de los caballos y mantener los fardos sobre pellets (no directamente sobre el piso) para favorecer la ventilación y evitar el desarrollo de hongos. Además, es importante destacar que los efectos favorables obtenidos a partir de un manejo correcto pueden perderse si no se incluyen los boxes y establos cercanos al del paciente (Clements y Pirie 2007). Otro factor a tener en cuenta es el área donde se entrena o ejercita al caballo ya que las pistas pueden aumentar considerablemente la exposición a partículas de polvo. Los caminadores deberían limpiarse y desinfectarse regularmente, evitando la acumulación de polvo y el desarrollo de moho y bacterias (Diez de Castro y Fernandez-Molina 2024).

Tratamiento farmacológico. Cabe destacar que la terapia farmacológica sin el debido manejo ambiental será efectiva solamente para abolir un cuadro agudo de asma, pero no permitirá un control adecuado de la enfermedad (Davis 2017).

Antiinflamatorios: Corticoide. El tratamiento con corticoides es altamente efectivo en el control de la respuesta inflamatoria, revirtiendo la obstrucción de las vías aéreas y mejorando la función pulmonar (Pistocchini et al. 2025). La mejora es evidente a los pocos días de tratamiento con corticosteroides pero tienen un efecto residual limitado después del cese y por esta razón se deben combinar con modificaciones de las condiciones ambientales (Mainguy-Seers y Lavoie 2021).

Se pueden administrar vía endovenosa, oral o inhalatoria (Tabla 1). Se debe tener en cuenta que la vía enteral es menos eficaz que la vía parenteral (dexametasona EV - 0,1 mg kg⁻¹ cada 24 h), la cual produce una mejora rápida en la función pulmonar y signología clínica. Por vía oral (utilizando la formulación intravenosa a 0,164 mg kg⁻¹ una vez al día) tiene una biodisponibilidad del 60%, que disminuye si se da junto con las comidas, y el efecto pico se da a las 24 h aunque su acción es de mayor duración (Couetil 2014). Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con dexametasona parenteral y continuar por vía oral, administrados por la mañana y en ayuno (Simões 2020). La prednisolona oral, si bien tiene una buena absorción, es menos efectiva que la dexametasona oral (Wilkins et al. 2019). Los corticoides sistémicos raramente se usan en terapias prolongadas debido a los efectos adversos. Se recomienda un tratamiento de dos a cuatro semanas seguido de dosis decrecientes o en días alternos, teniendo en cuenta que puede llevar una semana alcanzar la respuesta clínica máxima en equinos con Asma severo (Davis 2017).

Dentro de los corticoides que se administran por vía inhalatoria, se encuentra la Beclometasona, Fluticasona, Budesonida, Ciclesonida y también se ha descrito el uso de la formulación inyectable de la Dexametasona. La vía inhalatoria, gracias a que se deposita de manera directa en el sitio de la inflamación, permite una alta concentración

local de la droga, debido a la gran cantidad de receptores para glucocorticoides en el epitelio bronquial y las células endoteliales de la vasculatura pulmonar. Por lo tanto, se cree que tiene la ventaja de disminuir la absorción sistémica y reducir el riesgo de efectos adversos. Sin embargo, se ha detectado supresión adrenal luego de administrar Beclometasona, Fluticasona, Beclometasona y Budesonida (pero no Ciclesonida) (Mainguy-Seers y Lavoie 2021). Otro posible beneficio de esta vía es la disminución del tiempo de retiro de la droga previo a competencias. Por otro lado, la desventaja de esta vía es la variabilidad en su llegada a las vías aéreas inferiores, influenciada por el patrón respiratorio del equino, la enfermedad pulmonar de base, las propiedades de la droga utilizada, el tamaño de la partícula del aerosol y el método de aerosolización (Pirie y McGorum 2017). Hay pobre evidencia de la dosis apropiada y tiempos de detección, lo cual hace que la dosificación sea difícil, teniendo que manejarla a efecto en cada paciente. Otro factor a tener en cuenta, especialmente

en el Asma severo, es que la obstrucción de las vías aéreas puede afectar la llegada de las drogas por vía inhalatoria (Pirie y McGorum 2017, Mainguy-Seers y Lavoie 2021). Por lo tanto, se recomienda la utilización de esta vía luego de un periodo de administración de corticoides sistémicos, logrando una reducción de la inflamación y un aumento en el calibre de las vías aéreas. También es beneficioso tratar con broncodilatadores antes de la administración de corticoides inhalatorios (Couetil 2014, Wilkins et al. 2019). De esta manera, la vía inhalatoria se utilizaría para la terapia de mantenimiento o preventiva para evitar exacerbaciones, pero no como terapia de rescate en casos graves o agudos de Asma severo (Simões 2020).

La dexametasona oral e intravenosa mejora la función pulmonar en 3 días y la monoterapia con fluticasona inhalada disminuye la remodelación de las vías respiratorias periféricas en aproximadamente un 30% después de 3 meses de tratamiento (Leduc et al. 2024).

Tabla 1. Corticoides utilizados comúnmente en el tratamiento de Asma Equino. Los regímenes de dosificación proporcionados son solo sugerencias, extrapoladas de estudios publicados en la literatura veterinaria (Couetil 2014, Pirie y McGorum 2017, Cha y Costa 2017, Davis 2017, Pirie 2018, Mainguy-Seers y Lavoie 2021).

Droga	Dosis	Intervalo	Vía de administración
Prednisolona	1,1 - 2,2 mg kg ⁻¹	Cada 24 horas	Enteral
Dexametasona	0,05 - 0,164 mg kg ⁻¹ (menor dosis si se da en ayuno)	Cada 24 horas	
Dexametasona	0,05 - 0,1 mg kg ⁻¹	Cada 24 horas	Parenteral (EV o IM)
Beclometasona dipropionato	1 - 8 µg kg ⁻¹	Cada 12 horas	Inhalatoria
Fluticasona propionato	1 - 6 µg kg ⁻¹	Cada 12 horas	
Budesonida	1.800 µg por equino	Cada 12 horas	
Ciclesonida	2.744 µg por equino	Cada 12 horas (primero 5 días)	
	4.116 µg por equino	Cada 24 horas (últimos 5 días)	

Las dosis expresadas muestran el rango sugerido por los diferentes autores.

Broncodilatadores. Es solo una terapia sintomática y no trata la enfermedad de base (Cha y Costa 2017). Se utilizan principalmente como terapia de rescate o pre tratamiento a los corticoides inhalatorios. Permiten reducir la tos, mejorar el barrido mucociliar y revertir la broncoconstricción. Se deben utilizar como complemento a la terapia ambiental y corticoides, ya que, al usarlos solos, la inflamación de las vías aéreas puede progresar a pesar de producirse una mejora de los signos clínicos (Davis 2017, Simões 2020).

Los principales broncodilatadores son simpaticomiméticos o parasimpaticolíticos (Tabla 2). Los

parasimpaticolíticos son los más efectivos debido a que el tono de las vías respiratorias está mayormente bajo control parasimpático. Sin embargo, su uso se ve restringido debido a los efectos adversos cuando se administran de manera sistémica y su corta duración. Por este motivo los simpaticomiméticos son las drogas más usadas en la práctica diaria. Los parasimpaticolíticos ejercen su efecto principalmente a nivel de las grandes vías aéreas y los simpaticomiméticos a nivel de las vías periféricas. Por lo tanto, su combinación en el tratamiento del asma equino podría tener efectos aditivos beneficiosos (Pirie y McGorum 2017).

Tabla 2. Broncodilatadores utilizados comúnmente en el tratamiento de Asma Equino. Los regímenes de dosificación proporcionados son solo sugerencias, extrapoladas de estudios publicados en la literatura veterinaria (Pirie y McGorum 2017, Cha y Costa 2017, Pirie 2018, Couetil 2014, Davis 2017, Mainguy-Seers y Lavoie 2021).

Droga	Mecanismo de acción	Dosis	Intervalo	Vía de administración
Clenbuterol	Agonista $\beta 2$ adrenérgico	0,8 - 3,2 $\mu\text{g kg}^{-1}$	Cada 12 - 24 h	Enteral
Atropina sulfato	Anticolinérgico	0,02 mg kg^{-1}	Única dosis “de rescate”	Parenteral (EV)
Butilbromuro de escopolamina (Buscapina®)	Anticolinérgico	0,3 mg kg^{-1}	Única dosis “de rescate”	
Bromuro de Ipratropio	Anticolinérgico	1 - 3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (Nebulizador)	Cada 6 - 8 h	Inhalatoria
		0,2 - 0,8 $\mu\text{g kg}^{-1}$ (Inhalador con cámara)	Cada 4 - 6 h	
Salbutamol / Albuterol	Agonista $\beta 2$ adrenérgico	1 - 2 $\mu\text{g kg}^{-1}$	Cada 1 - 4 h	
Salmeterol	Agonista $\beta 2$ adrenérgico	0,25 - 1,0 $\mu\text{g kg}^{-1}$	Cada 6 - 8 - 12 h	

Las dosis expresadas muestran el rango sugerido por los diferentes autores.

Los simpaticomiméticos son de corta acción y se pueden administrar vía parenteral, oral o inhalatoria. El más utilizado en la clínica diaria es el Clenbuterol vía oral. Su administración a largo plazo genera taquifilaxia, es decir, tolerancia por insensibilización de receptores $\beta 2$ adrenérgicos, necesitando aumentar la dosis para mantener el efecto. Se debe tener cuidado al usar dosis altas ya que aumenta el riesgo de efectos adversos. Para prevenir esto, se recomienda dar en conjunto con corticoides, aumentar la dosis de forma escalonada y ajustar la dosis a cada paciente de manera individual (Wilkins et al. 2019). También existen formulaciones inhalatorias, como el Salbutamol/Albuterol y el Salmeterol (Cha y Costa 2017, Pirie y McGorum 2017).

Los parasimpaticolíticos/anticolinérgicos, vienen en formulación parenteral permitiendo una rápida broncodilatación en casos agudos o crisis de exacerbación. Dentro de estos fármacos, la atropina se utiliza como terapia de rescate, a dosis bajas e idealmente se da una dosis única. El bromuro de N-butilscopolamina (Hioscina) parece ser una opción más segura y de acción rápida, al igual que el Glicopirrolato EV (Couetil 2014). Por vía inhalatoria se utilizan el Glicopirrolato y el Bromuro de Ipratropio, ambos antagonistas muscarínicos, que producen una broncodilatación prolongada en comparación con los agonistas β adrenérgicos de acción rápida pero su comienzo de acción es a los 30-60 min (Cha y Costa 2017).

Los Inhibidores de la fosfodiesterasa (Metilxantinas) mantienen la relajación del músculo liso y ejercen propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, no se usan de rutina debido a que la absorción intestinal es errática y el rango entre la concentración efectiva y tóxica es estrecho (Wilkins et al. 2019). Además, no ha logrado mejorar significativamente la neutrofilia de las vías respiratorias en caballos con asma severo (Leduc et al. 2024).

Otros: Estabilizadores de mastocitos (Cromoglicato sódico), Inmunomoduladores (Interferón alfa a bajas

dosis oral, Virus parapox ovis inactivado, Suplementos dietarios-ácidos grasos omega-3, Nanopartícula CpG-ODN inhaladas, Derivado soluble modificado de curcumina, Productos nutraceuticos) y Fármacos mucoactivos (Mucolíticos y Agentes mucocinéticos) (Couetil 2014, Klier et al. 2019, Leduc et al. 2024).

Pronóstico

Un correcto diagnóstico y tratamiento permite la remisión clínica en la mayoría de los casos, especialmente en casos de Asma leve-moderado. Equinos con Asma leve-moderado tienen un buen pronóstico deportivo, retornando a su nivel previo de performance. Sin embargo, se debe considerar que algunos de estos caballos podrían tener episodios recurrentes o progresar en la enfermedad y desarrollar Asma severo (Couetil 2014). En el caso del Asma severo, el control de la enfermedad se puede hacer progresivamente más difícil, hasta encontrar casos que se vuelven refractarios al tratamiento médico. Si bien el Asma severo, es raramente fatal, a menos que el paciente desarrolle cor pulmonar, los equinos suelen ser eutanasiados debido a la dificultad en el mantenimiento del tratamiento por parte de los dueños (Couetil et al. 2020).


CONCLUSIONES


El síndrome del Asma Equino representa una inflamación crónica no séptica de las vías aéreas que se clasifica en dos subtipos fenotípicos, al Asma leve-moderado y el Asma severo. Su diagnóstico puede ser relativamente sencillo en casos severos pero desafiante en casos leves-moderados, los cuales pueden presentarse de manera subclínica (Meiseberg et al. 2024). A pesar de la alta prevalencia de esta enfermedad, especialmente del subtipo leve-moderado, todavía existe una gran brecha

en el conocimiento sobre esta afección, particularmente con respecto a la etiopatogenia. Este factor limita las posibilidades para el tratamiento y prevención de la misma (Pirie 2017). En el futuro, el desarrollo de técnicas moleculares/genéticas, permitirían subclasificar este síndrome en distintos endotipos, según el camino molecular de la inflamación y los mecanismos inmunopatogénicos, desarrollando de esta manera nuevas terapias biológicas específicas y puntuales actualmente en uso en medicina humana (Bond et al 2018, Leduc et al. 2024).

ORCID

Frezza M.S. ✉ frezzamariel@gmail.com,  <https://orcid.org/0009-0001-3779-8058>

Picco S.J. ✉ spicco@fcv.unlp.edu.ar,  <https://orcid.org/0000-0002-2904-2365>

Muriel M.G. ✉ marcosmuriel@fcv.unlp.edu.ar,  <https://orcid.org/0009-0004-0929-4719>

REFERENCIAS

- Allen KJ, Tremaine WH, Franklin SH. Prevalence of inflammatory airway disease in national hunt horses referred for investigation of poor athletic performance. *Equine Vet J.* 2006; 38(S36): 529-534.
- Barbazanges P, Couroucé A, Le Digarcher G, Cardwell JM, Schmitt E, Toquet MP, Lemonnier LC, Richard EA. Association between fungal detection, airways inflammation and diagnosis of moderate to severe asthma in horses. *Equine Vet J.* 2025; 1-12.
- Barton AK, Gehlen H. Pulmonary remodeling in equine asthma: what do we know about mediators of inflammation in the horse? *Mediators Inflamm.* 2016: 5693205.
- Berndt A, Derksen FJ, Robinson NE. Endotoxin concentrations within the breathing zone of horses are higher in stables than on pasture. *Vet J.* 2010; 183(1): 54-7.
- Bond S, Léguillette R, Richard EA, Couetil L, Lavoie JP, Martin JG, Pirie RS. Equine asthma: Integrative biologic relevance of a recently proposed nomenclature. *J Vet Intern Med.* 2018; 32(6): 2088-2098.
- Bullone M, Beauchamp G, Godbout M, Martin JG, Lavoie JP. Endobronchial ultrasound reliably quantifies airway smooth muscle remodeling in an equine asthma model. *PLoS One.* 2015; 10(9): e0136284.
- Bullone M, Lavoie JP. Asthma “of horses and men”- how can equine heaves help us better understand human asthma immunopathology and its functional consequences? *Mol Immunol.* 2015; 66(1): 97-105.
- Bullone M, Lavoie JP. The equine asthma model of airway remodeling: from a veterinary to a human perspective. *Cell Tissue Res.* 2020; 380(2): 223-236.
- Cha ML, Costa LR. Inhalation therapy in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2017; 33(1): 29-46.
- Cian F, Monti P, Durham A. Cytology of the lower respiratory tract in horses: An updated review. *Equine Vet Educ.* 2015; 27(10): 544-553.
- Clements JM, Pirie RS. Respirable dust concentrations in equine stables. Part 2: the benefits of soaking hay and optimising the environment in a neighbouring stable. *Res Vet Sci.* 2007; 83(2): 263-268.
- Couetil, LL. Inflammatory diseases of the lower airway of athletic horses. In: Hinchcliff KW, Kaneps AJ, Geor RJ. *Equine Sports Medicine and Surgery.* Londres, Elsevier Health Sciences. 2014; pp. 605-632.
- Couetil L, Cardwell JM, Leguillet R, Mazan M, Richard E, Bienzle D, Bullone M, Gerber V, Ivester K, Lavoie JP, Martin J, Moran G, Niedzwiedz A, Pusterla N, Swiderski C. Equine asthma: current understanding and future directions. *Front Vet Sci.* 2020; 7: 450.
- Couetil LL, Cardwell JM, Gerber V, Lavoie JP, Léguillette R, Richard EA. Inflammatory Airway Disease of Horses—Revised Consensus Statement. *J Vet Intern Med.* 2016; 30(2): 503-515.
- Davis E. Disorders of the respiratory system. In: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. *Equine Internal Medicine.* Elsevier Health Sciences, 2017; p. 313-386.
- de Bruijn CM, Boshuizen B, Swierstra MA, Westermann CW, Delesalle CJG. Eosinophilic Asthma in Sporthorses. 12th Annual European College of Equine Internal Medicine Congress. *J Vet Intern Med.* 2020; pp. 675-676.
- Diez de Castro E, Fernandez-Molina JM. Environmental Management of Equine Asthma. *Animals.* 2024; 14(3): 446.
- Dixon CE, Bedenice D, Mazan MR. Comparison of Flowmetric Plethysmography and Forced Oscillatory Mechanics to Measure Airway Hyperresponsiveness in Horses. *Front Vet Sci.* 2021; 7: 817.
- Dupuis-Dowd F, Lavoie JP. Airway smooth muscle remodelling in mild and moderate equine asthma. *Equine Vet J.* 2022; 54(5): 865-874.
- Gerber V, Straub R, Marti E, Hauptman J, Herholz C, King M, Imhof A, Tahon L, Robinson NE. Endoscopic scoring of mucus quantity and quality: observer and horse variance and relationship to inflammation, mucus viscoelasticity and volume. *Equine Vet J.* 2004; 36(7): 576-582.
- Gerber V, Baleri D, Klukowska-Rötzler J, Swinburne JE, Dolf G. Mixed inheritance of equine recurrent airway obstruction. *J Vet Intern Med.* 2009; 23(3): 626-630.
- Hansen S, Klintoe K, Austevoll M, Baptiste KE, Fjeldborg J. Equine airway inflammation in loose-housing management compared with pasture and conventional stabling. *Vet Rec. vetrec-2017.* 2019.
- Hansen S, Otten ND, Birch K, Skovgaard K, Hopster-Iversen C, Fjeldborg J. Bronchoalveolar lavage fluid cytokine, cytology and IgE allergen in horses with equine asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020; 220: 109976.
- Hotchkiss JW, Reid SWJ, Christley RM. A survey of horse owners in Great Britain regarding horses in their care. Part 2: Risk factors for recurrent airway obstruction. *Equine Vet J.* 2007; 39(4): 301-308.
- Hotchkiss JW. Equine asthma: managing the environment. *UK-Vet Equine.* 2022; 6(6): 234-41.
- Hue E, Orard M, Toquet MP, Depecker M, Couroucé A, Pronost S, Paillot R, Richard EA. Asymmetrical Pulmonary Cytokine Profiles Are Linked to Bronchoalveolar Lavage Fluid Cytology of Horses

- with Mild Airway Neutrophilia. *Front Vet Sci.* 2020; 7: 226.
27. Hunter CL, Bowser JE, Wills RW, Byars P, Moore JW, Wilson RM, Byrne R, Swiderski CE. Airway Hyperresponsiveness Is Severe and Persistent in an Equine Model of Neutrophilic Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020; 62(6): 808-810.
 28. Ivester KM, Couëtill LL, Zimmerman NJ. Investigating the link between particulate exposure and airway inflammation in the horse. *J Vet Intern Med.* 2014; 28(6): 1653-1665.
 29. Jochmans-Lemoine A, Picotte K, Beauchamp G, Vargas A, Lavoie JP. Effects of a propriety oiled mixed hay feeding system on lung function, neutrophilic airway inflammation and oxidative stress in severe asthmatic horses. *Equine Vet J.* 2020; 52(4): 564-571.
 30. Klier J, Bartl C, Geuder S, Geh KJ, Reese S, Goehring LS, Winter G, Gehlen H. Immunomodulatory asthma therapy in the equine animal model: A dose-response study and evaluation of a long-term effect. *Immun Inflamm Dis.* 2019; 7(3): 130-49.
 31. Klier J, Lindner D, Reese S, Mueller RS, Gehlen H. Comparison of Four Different Allergy Tests in Equine Asthma Affected Horses and Allergen Inhalation Provocation Test. *J. Equine Vet. Sci.* 2021; 102: 103433.
 32. Koblinger K, Nicol J, McDonald K, Wasko A, Logie N, Weiss M, Leguillette R. Endoscopic assessment of airway inflammation in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 2011; 25(5): 1118-1126.
 33. Lavoie JP, Cesarini C, Lavoie-Lamoureux A, Moran K, Lutz S, Picandet V, Jean D, Marcoux M. Bronchoalveolar lavage fluid cytology and cytokine messenger ribonucleic acid expression of racehorses with exercise intolerance and lower airway inflammation. *J. Vet. Intern. Med.* 2011; 25(2): 322-329.
 34. Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP. Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology.* 2011; 16(7): 1027-1046.
 35. Leduc L, Leclère M, Lavoie JP. Towards personalized medicine for the treatment of equine asthma. *Vet. J.* 2024; 3:106125.
 36. Lendl L, Barton AK. Equine Asthma Diagnostics: Review of Influencing Factors and Difficulties in Diagnosing Subclinical Disease. *Animals.* 2024; 14(23): 3504.
 37. Lo Feudo CM, Ferrucci F, Bizzotto D, Dellacà R, Lavoie JP, Stucchi L. Differences in pulmonary function measured by oscillometry between horses with mild-moderate equine asthma and healthy controls. *Equine Vet. J.* 2025; 57(3): 619-28.
 38. Mainguy-Seers S, Lavoie JP. Glucocorticoid treatment in horses with asthma: A narrative review. *J. Vet. Intern. Med.* 2021; 35(4): 2045-2057.
 39. Mańkowska A, Witkowska D. The Most Common Environmental Risk Factors for Equine Asthma—A Narrative Review. *Animals.* 2024; 14(14):2062.
 40. Mazan MR, Hoffman AM. Clinical techniques for diagnosis of inflammatory airway disease in the horse. *Clin. Tech. Equine Pract.* 2003; 2(3): 238-257.
 41. Mazan MR. Update on Noninfectious Inflammatory Diseases of the Lower Airway. *Vet. Clin. N. Am.: Equine Pract.* 2015; 31(1): 159-185.
 42. Meiseberg LK, Delarocque J, de Buhr N, Ohnesorge B. Clinical variability of equine asthma phenotypes and analysis of diagnostic steps in phenotype differentiation. *Acta Vet. Scand.* 2024; 66(1):51.
 43. Morán G, Araya O, Folch H. Obstrucción recurrente de las vías aéreas en el caballo. *Archivos de medicina veterinaria.* 2006; 38(3): 207-217.
 44. Morán G, Araya O, Ortloff A, Folch H. Características citológicas del lavado bronqueoalveolar y respuesta inmune humoral frente a *Aspergillus fumigatus* en caballos Chilotes con obstrucción recurrente de las vías aéreas. *Arch. Med. Vet.* 2009; 41(1): 83-88.
 45. Pirie RS, Couëtill LL, Robinson NE, Lavoie JP. Equine asthma: An appropriate, translational and comprehensible terminology? *Equine Vet. J.* 2016; 48(4): 403-405.
 46. Pirie RS. Mild to moderate equine asthma—an overview. *Livestock.* 2017; 22(3): 158-63.
 47. Pirie RS, McGorum BC. Inhalation therapy for equine lower respiratory tract disease. *In Pract.* 2017; 39(7): 317-327.
 48. Pirie RS. Severe equine asthma—an overview. *Equine Health.* 2018; (39): 21-28.
 49. Pistocchini E, Heredero AM, Mazan M, Couetil L, Bertini S, Calzetta L. Clinical efficacy of inhaled corticosteroids in equine asthma: A meta-analysis and number needed to treat. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2025; 88: 102342.
 50. Ramseyer A, Gaillard C, Burger D, Straub R, Jost U, Boog C, Marti E, Gerber V. Effects of genetic and environmental factors on chronic lower airway disease in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 2007; 21(1): 149-156.
 51. Richard EA, Robinson NE. Inflammatory Airway Disease Congress: One syndrome, multiple pathways: A Dorothy Russell Havemeyer Symposium. *Equine Vet. Educ.* 2016; 28(1): 9-12.
 52. Robinson NE, Karmaus W, Holcombe SJ, Carr EA, Derksen FJ. Airway inflammation in Michigan pleasure horses: prevalence and risk factors. *Equine Vet. J.* 2006; 38(4): 293-299.
 53. Sheats MK, Davis KU, Poole JA. Comparative review of asthma in farmers and horses. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2019; 19(11): 1-9.
 54. Simões J, Luís JS, Tilley P. Contribution of lung function tests to the staging of severe equine asthma syndrome in the field. *Res. Vet. Sci.* 2019; 123: 112-117.
 55. Simões JDSA. Contribution to the discriminant power of some of the variables involved in the staging of severe equine asthma syndrome. Tesis de Doctorado en Ciencias Veterinarias, Universidad de Lisboa. 2020.
 56. Simões J, Batista M, Tilley P. The immune mechanisms of severe equine asthma—Current understanding and what is missing. *Animals.* 2022; 12(6): 744.
 57. Simões J, Tilley P. Decision Making in Severe Equine Asthma—Diagnosis and Monitoring. *Animals.* 2023; 13(24): 3872.
 58. Swinburne JE, Bogle H, Klukowska-Rötzler J, Drögemüller M, Leeb T, Temperton E, Dolf G, Gerber V. A whole-genome scan for recurrent airway

- obstruction in Warmblood sport horses indicates two positional candidate regions. *Mamm. Genome.* 2009; 20(8): 504-515.
59. Van der Haegen A, Künzle F, Gerber V, Welle M, Robinson NE, Marti E. Mast cells and IgE-bearing cells in lungs of RAO-affected horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005; 108(3-4): 325-334.
 60. Wilkins PA, Lascola KM, Woolums AR, Bedenice D, Giguère S, Boyle AG, Dunkel B, Williams KJ, Landolt GA, Austin SM, Ainsworth DM. Diseases of the respiratory system. *In: Smith BP. Large animal internal medicine.* Elsevier. 2019; p. 515-701.
 61. Zinkl JG. Lower respiratory tract. *In: Cowell RL, Tyler RD. Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse.* 2° Ed. St Louis, Missouri, Mosby, Elsevier Health Sciences. 2002; pp. 73-86.