

EFICACIA DE LA PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO EN EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS

Efficacy of Pentoxifylline in the Treatment of Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage in Thoroughbred Racehorses

Euro Semeco¹, Jorge Falcón², Isis Vivas², Marcos Fernández¹, Mardon Rodríguez¹, Anibal Básalo¹, Trohadio Muñoz¹ y Derwin González³

¹Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad del Zulia, Apartado 15252. Maracaibo, Edo. Zulia, Venezuela.

E-mail: semecoe@hotmail.com. ²Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela, Apartado 4562. Maracay, Edo Aragua, Venezuela. ³Práctica Privada.

RESUMEN

El propósito de esta investigación fue determinar la eficacia de la pentoxifilina en el tratamiento de la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HPIE) en equinos Purasangres de carreras. Para tal fin, se seleccionaron en forma aleatoria 146 animales con edades comprendidas entre 3 y 8 años de edad, los cuales fueron sometidos a dos ejercicios intensos ($14,6 \pm 0,4$ m/s) en distancia de 1000 metros, procediéndose luego a realizar una evaluación endoscópica del tracto respiratorio superior, entre 30 y 90 minutos después de cada ejercicio, con el fin de determinar la presencia de la HPIE y caracterizar la intensidad del sangramiento. Posteriormente, del conjunto de animales que presentaron HPIE en ambos ejercicios, se seleccionó al azar una muestra representativa constituida por 40 equinos, los cuales fueron asignados a dos grupos, 20 animales (grupo I) a los cuales se les administró pentoxifilina (8,5 mg/kg, q 12 h, PO) por 7 días y 20 ejemplares (grupo II) que no recibieron tratamiento. Seguidamente el día posterior a la finalización del tratamiento, a cada uno de los animales (grupo I y II), se les realizó una tercera evaluación endoscópica del tracto respiratorio superior de 30 a 90 minutos después de un ejercicio intenso en distancia de 1000 metros, para determinar la ocurrencia y severidad de la HPIE. El análisis de los datos demostró diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre la presencia e intensidad de la HPIE y la administración de la pentoxifilina, observándose que 8 (40%) de los animales tratados no presentaron HPIE, mientras que 20 (100%) de los equinos a los cuales no se les suministró la dro-

ga evidenciaron HPIE. Igualmente se determinó que la ocurrencia de HPIE moderada, profusa y visible, respectivamente, fue mayor en los animales no tratados. Por lo tanto, el tratamiento con pentoxifilina ayuda a prevenir o disminuir la HPIE.

Palabras clave: Equinos purasangres, hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio, pentoxifilina.

ABSTRACT

The purpose of this investigation was to determine the efficacy of the pentoxifylline in the treatment of exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH) in Thoroughbred racehorses. One hundred forty six (146) animals were randomly selected with ages between 3 and 8 years old, they were subjected to two intense exercises (14.6 ± 0.4 m/s) on distances of 1000 meters each, the horses were submitted to endoscopic evaluation of the respiratory tract, between 30 and 90 minutes after each exercise, the objective was to determine the presence of the EIPH and to characterize the intensity of the bleeding. Later, the group of animals which presented EIPH on both exercises was selected in random order as representative sample of bleeding racehorses. They were 40 equines divided in two groups, 20 animals (group I) received pentoxifylline (8.5 mg/kg, q 12 h, PO) for 7 days and 20 horses (group II) that did not receive treatment. Subsequently, the day after the end of the treatment, on each one of the horses (group I and II), a third endoscopic evaluation of the upper respiratory tract was performed, 30 to 90 minutes after an intense exercise on 1000 meters distance, in order to see the occurrence and severity of the EIPH. The analysis of the data demonstrated statistically

significant difference ($P < 0.05$) between the presence and intensity of the EIPH and the administration of the pentoxifylline. Eight (40%) of the pentoxifylline-treated animals showed not EIPH, 20 (100%) not treated horses had evidence of EIPH. It was determined that the occurrence of moderate, profuse and visible EIPH respectively was larger in the not treated animals. Therefore, the treatment with pentoxifylline helps to prevent or to diminish the EIPH.

Key words: Thoroughbred racehorses, exercise-induced pulmonary hemorrhage, pentoxifylline.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HPIE) puede ser definida como la hemorragia que se origina en los pulmones de los equinos que se ejercitan a alta velocidad [15]. Esta condición patológica es un problema que genera una gran preocupación en la industria de los equinos de carreras debido a las implicaciones económicas que resultan de la disminución del rendimiento atlético, necesidad de medicación pre-carrera, y limitación de los equinos para correr [32]. La HPIE es una causa importante de intolerancia al ejercicio y se caracteriza por hipertensión pulmonar, edema en la región de intercambio gaseoso del pulmón, ruptura de los capilares pulmonares, hemorragia intra-alveolar y la presencia de sangre en las vías aéreas [7]. Además, en los casos más severos de HPIE se puede producir la muerte repentina de los equinos en ejercicio [10].

Se ha señalado que cuando el diagnóstico de la HPIE se basa en la observación de hemorragia en uno o ambos ollares (Epistaxis), la frecuencia de la enfermedad puede ir desde 0,25 al 30% [22, 26, 28, 29, 35]. Sin embargo, en un estudio reciente llevado a cabo por Takahashi y col. [36] se reporta que la ocurrencia de la epistaxis es del 0,15%. Ahora bien, cuando el endoscopio de fibra óptica flexible es usado como herramienta de diagnóstico, se señala que la prevalencia de la HPIE puede ir desde 32 al 87% [3, 11, 16, 26, 29, 33, 35]. Diferentes estudios han determinado que la HPIE no es una observación fortuita, y se ha establecido que cuando la endoscopia es repetida en diferentes ocasiones, de 80 al 95% de los equinos Purasangres de carreras y trotones muestran HPIE por lo menos en una evaluación [3, 16, 27].

Algunos autores han reportado una asociación entre la HPIE y la edad, observándose una ocurrencia aparentemente mayor en los equinos más viejos [29, 34]. Esta asociación con la edad puede reflejar la cronicidad y la posible progresión de una condición pulmonar subyacente [35]. Aunque en algunos estudios no se ha encontrado una asociación significativa entre la frecuencia de la HPIE y el sexo [16, 26, 29, 33], recientemente se ha reportado que la epistaxis relacionada con la HPIE es más común en hembras que en machos sexualmente intactos [36].

Se han sugerido diferentes métodos para diagnosticar la HPIE. Inicialmente, antes del advenimiento del endoscopio flexible, era necesaria la presencia de sangre en uno o ambos ollares para diagnosticar la HPIE. Actualmente la observación endoscópica directa de las vías aéreas y de la tráquea es usada frecuentemente para confirmar la hemorragia pulmonar [4]. La endoscopia de la vía aérea es comúnmente realizada en equinos de carrera de 30 a 90 minutos después del ejercicio para establecer si la HPIE ha ocurrido [28]. Diferentes sistemas de clasificación han sido publicados para caracterizar la severidad de la hemorragia [3, 12, 16, 26], por ejemplo, de acuerdo a Hillidge y col. [12], la HPIE puede clasificarse como ligera (1) si solamente se observan manchas, puntos o líneas de sangre en la tráquea; moderada (2) si se observa un hilo de sangre menor que la mitad del ancho de la tráquea; profusa (3) si el hilo de sangre excede la mitad del ancho de la tráquea, y visible (4) si la epistaxis es aparente.

A pesar de los importantes progresos alcanzados con respecto al conocimiento de la etiología y patogénesis de la HPIE, la evidencia que existe no es concluyente [40]. Actualmente se proponen varias hipótesis: 1) Inflamación crónica de las vías aéreas menores lo cual resulta en neovascularización bronquial [23, 24, 25]. La neovascularización bronquial puede causar debilitamiento estructural de los vasos y alteración del flujo sanguíneo, 2) La ruptura inducida por estrés de los capilares pulmonares que resulta de un gasto cardíaco incrementado [40], y/o propiedades reológicas alteradas [5, 21, 37], 3) Disfunción de las plaquetas lo cual conduce a una predisposición a la hemorragia pulmonar [13], 4) Trauma mecánico del tejido pulmonar que resulta de las ondas de presión propagadas a través del cuerpo cuando los cascos golpean el suelo [30].

Se ha propuesto que existe una relación entre la fisiopatología de la HPIE y la hiperviscosidad de la sangre, por tal motivo, se piensa que la pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, que incrementa la deformabilidad de los glóbulos rojos y disminuye la viscosidad de la sangre, tiene el potencial para reducir la severidad de la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio [8, 37, 39, 40].

La pentoxifilina (1-[5-oxohexil]-3,7- dimetil-xantina) pertenece a la clase de la metilxantina y es un derivado de la teobromina [9, 20]. Estudios en humanos y animales, han demostrado que esta droga posee propiedades hemorreológicas, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y broncodilatadoras [17, 20]. El mecanismo de acción de la pentoxifilina parece estar relacionado a la inhibición de la enzima fosfodiesterasa, lo cual trae como consecuencia un incremento en los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células [2].

La farmacocinética de la pentoxifilina en el equino ha sido poco estudiada; sin embargo, un estudio sugiere que la biodisponibilidad de la pentoxifilina después de la administración oral es más baja en equinos comparados con humanos y otros animales. Además, los principales metabolitos urinarios fueron diferentes de aquellos en humanos [14].

Se ha propuesto que en el equino la biodisponibilidad relativa de la pentoxifilina administrada por vía oral es más alta que cuando se administra por vía intravenosa. Después de la administración oral, una mayor fracción de la pentoxifilina suministrada, es metabolizada a su metabolito I. También se ha indicado que luego de la administración intravenosa la pentoxifilina es eliminada rápidamente con tiempo de residencia promedio de $1,09 \pm 0,67$ h, y que tiene un gran volumen de distribución de $2,81 \pm 1,16$ l / Kg y un alto aclaramiento plasmático de $3,06 \pm 1,05$ l / Kg/h [6].

La pentoxifilina ejerce su efecto terapéutico en la sangre circulante, al incrementar la flexibilidad de la membrana del eritrocito, lo cual conlleva a una mejora en la deformabilidad del glóbulo rojo [1]. Un estudio realizado en el equino ha sugerido que la pentoxifilina puede ser benéfica para el flujo sanguíneo microvascular. La administración oral de pentoxifilina a razón de 8,5 mg/kg de peso corporal cada 12 horas, resultó en un incremento significativo de la deformabilidad de los eritrocitos dentro de la primera semana de tratamiento. El tratamiento con pentoxifilina no resultó en un cambio en la viscosidad de la sangre en reposo, pero atenúo marcadamente el incremento de la viscosidad de la sangre después de la contracción esplénica inducida por epinefrina [8]. En equinos, se ha reportado que el incremento en la deformabilidad de los eritrocitos comienza a observarse a los 3 días después del inicio del tratamiento con la pentoxifilina, y se mantiene hasta 3 días después del retiro de la droga [9].

El tratamiento con pentoxifilina, a una dosis de 8,5 mg/kg, vía intravenosa, 15 minutos pre-ejercicio, no afectó la incidencia de la HPIE en equinos Purasangres de carreras [18]. Recientemente se ha sugerido que la administración conjunta de pentoxifilina (8,5 mg/kg I.V., 15 minutos pre-ejercicio) y furosemida (250 mg/ I.V., 4 horas pre-ejercicio) probablemente no ofrezca beneficios adicionales a los equinos que experimentan HPIE, ya que la pentoxifilina no es eficiente en modificar los efectos hemodinámicos de la furosemida a nivel pulmonar durante el ejercicio [19].

Ahora bien, si la HPIE es causada por una ruptura, inducida por estrés de los capilares pulmonares, que resulta de una presión vascular pulmonar extremadamente alta como consecuencia del incremento de la viscosidad de la sangre durante el ejercicio, el tratamiento de los equinos Purasangres de carreras con pentoxifilina, administrada por vía oral, podría ser útil para reducir la severidad de la HPIE, ya que esta droga puede mejorar el flujo sanguíneo microvascular y por consiguiente, atenuar el incremento en la presión vascular pulmonar. En este sentido el presente trabajo de investigación tuvo como objetivo general, determinar la eficacia de la pentoxifilina en el tratamiento de la HPIE en equinos Purasangres de carreras. Además, se propuso lograr los siguientes objetivos específicos: determinar la presencia de la HPIE en equinos Purasangres de carreras sometidos a ejercicio intenso, caracterizar la intensidad del sangramiento en equinos Purasangres de carreras después de un ejercicio fuerte, establecer la relación en-

tre la HPIE y el sexo en los equinos Purasangres de carreras, definir la asociación entre la HPIE y la edad en los equinos Purasangres de carreras, comparar la frecuencia de la HPIE en dos evaluaciones endoscópicas consecutivas, someter a tratamiento con pentoxifilina a equinos Purasangres de carreras que presentan HPIE y determinar la presencia e intensidad de la HPIE luego de la administración de la pentoxifilina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Definición del área geográfica

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hipódromo Nacional de Santa Rita del estado Zulia, Venezuela, desde enero a agosto del año 2003. El área geográfica en donde se encuentra el hipódromo está a nivel del mar, con una temperatura promedio de $27,9^{\circ}\text{C}$ y con una humedad relativa de 76%.

Población y selección de casos

De la población de 510 equinos Purasangres de carreras, alojados en el Hipódromo Nacional de Santa Rita, se seleccionaron en forma aleatoria 146 animales (67 hembras y 79 machos) con edades comprendidas entre 3 y 8 años de edad, los cuales fueron sometidos a dos ejercicios intensos en distancia de 1000 metros (a una velocidad promedio de $14,6 \pm 0,4$ m/s, y con un intervalo de 15 ± 7 días entre cada ejercicio), procediéndose luego a realizar una evaluación endoscópica del tracto respiratorio superior, entre 30 y 90 minutos después de cada ejercicio, con el fin de determinar la presencia de la HPIE y caracterizar la intensidad del sangramiento. Siendo elegibles para ser incluidos en el ensayo los equinos que presentaron HPIE en ambos ejercicios, considerándose como el verdadero nivel de sangramiento, el observado en la segunda endoscopia. Posteriormente, de este conjunto de animales con un diagnóstico de HPIE, se seleccionó al azar una muestra representativa constituida por 40 equinos, los cuales fueron asignados a dos grupos, 20 animales (grupo I) que recibieron tratamiento y 20 ejemplares (grupo II) a los cuales no se les aplicó tratamiento, estando distribuidos uniformemente con respecto al sexo y la edad.

Animales

Grupo I (Tratados): Equinos a los cuales se les administró pentoxifilina (Agapurin, tabletas de 400 mg, laboratorio Klinos, Caracas, Venezuela) a razón de 8,5 mg/Kg, por vía oral cada 12 horas, antes de las comidas durante 7 días [8, 38]. Para poder suministrar la droga oralmente esta se disolvió en agua, y posteriormente se mezcló con jarabe de maíz.

Grupo II (No Tratados): Animales que no recibieron el medicamento y fueron utilizados como controles.

Todos los equinos de ambos grupos fueron alimentados con concentrado, heno y alfalfa dos veces al día, recibieron agua *ad-libitum*, y entrenaron todos los días durante las mañanas (de 6:00 a 10:00 am).

Evaluaciones endoscópicas

Primer y segundo examen endoscópico: Fueron realizados en los 146 equinos seleccionados del total de la población, entre 30 y 90 minutos después de un ejercicio intenso en distancia de 1000 metros, utilizando un endoscopio de fibra óptica flexible, marca Olympus, con el propósito de determinar la presencia de la HPIE, caracterizando la intensidad del sangramiento como ligera (grado 1) si solamente se observaron manchas, puntos o líneas de sangre en la tráquea; moderada (grado 2) si se observó un hilo de sangre menor que la mitad del ancho de la tráquea; profusa (grado 3) si el hilo de sangre excedió la mitad del ancho de la tráquea, y visible (grado 4) si la epistaxis fue aparente. Cuando se registró ausencia de sangramiento, la HPIE fue clasificada como no observable (grado 0) [12].

Tercer examen endoscópico: El día siguiente a la finalización del tratamiento, a cada uno de los animales del grupo I y II, se les realizó una tercera evaluación endoscópica del tracto respiratorio superior de 30 a 90 minutos después de un ejercicio intenso en distancia de 1000 metros, para determinar la presencia e intensidad de la HPIE.

Análisis de la Información

Los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico Statistix (Versión 1) [34] específicamente pruebas estadísticas no paramétricas, tales como la prueba de Ji-cuadrado (χ^2) y la prueba del cambio de McNemar [31].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como puede observarse en la TABLA I, en 47 (32,19%) de los 146 equinos Purasangres de carreras evaluados en el primer examen endoscópico no se encontró ninguna evidencia de hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HPIE). Por otro lado, en 99 (67,78%) de los ejemplares se diagnosticó HPIE, de los cuales 34 (23,28%) tuvieron HPIE ligera, 24 (16,43%) presen-

taron HPIE moderada, 38 (26,02%) sufrieron de HPIE profusa, y 3 (2,05%) evidenciaron epistaxis. Ahora bien, en el segundo examen endoscópico en 44 animales (30,13%) se registró ausencia de HPIE, mientras que 102 (69,84%) presentaron HPIE, teniendo 39 (26,71%), 19 (13,01%), 40 (27,39%) y 4 (2,73%) un diagnóstico de HPIE ligera, moderada, profusa y visible respectivamente.

Los resultados obtenidos durante el primer y segundo examen endoscópico no sugieren diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) para la relación entre la presencia de HPIE y el sexo, sin embargo, puede observarse que desde el punto de vista numérico la ocurrencia de HPIE fue mayor en los machos, tanto en la primera como en la segunda evaluación endoscópica, como se observa en las TABLAS II y III.

En el primer examen endoscópico no se determinó diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) entre la presencia de HPIE y la edad, TABLA II. No obstante, en el segundo examen endoscópico se pudo evidenciar una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre estas dos variables, observándose que la frecuencia de la HPIE aumenta con el incremento de la edad, TABLA III.

Al examinar los resultados presentados en la TABLA IV, se puede notar que 93 (63,69%) de los equinos presentaron HPIE en la primera y segunda evaluación endoscópica. Además, la prueba de McNemar para la significación de los cambios no encontró diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) en la ocurrencia de HPIE en ambas endoscopias.

Con el fin de establecer la asociación entre los diferentes grados de HPIE y el sexo o edad de los equinos, se realizó una prueba de independencia de Ji-cuadrado, logrando determinar que no existe una relación significativa ($P > 0,05$) entre estas variables, TABLAS V y VI.

En la TABLA VII se muestra la distribución de los 40 equinos Purasangres de carreras seleccionados según la presencia de HPIE y la administración de la pentoxifilina, observándose que 8 (40%) de los animales tratados no presentaron

TABLA I
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DEL NÚMERO DE EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SEGÚN EL NIVEL DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO EN EL PRIMER Y SEGUNDO EXAMEN ENDOSCÓPICO /
FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE THOROUGHBRED ACCORDING TO THE LEVEL OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRAGE IN THE FIRST AND SECOND ENDOSCOPIC EXAM

HPIE	Primera Endoscopia		Segunda Endoscopia	
	Nº de Animales	Porcentaje	Nº de Animales	Porcentaje
No observable	47	32,19	44	30,13
Ligera	34	23,28	39	26,71
Moderada	24	16,43	19	13,01
Profusa	38	26,02	40	27,39
Visible	3	2,05	4	2,73
Total	146	100	146	100

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA II

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SEGÚN LA PRESENCIA DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO, EL SEXO Y LA EDAD EN EL PRIMER EXAMEN ENDOSCÓPICO / FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE THOROUGHBRED ACCORDING TO THE PRESENCE OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE, SEX AND AGE IN THE FIRST ENDOSCOPIC EXAM

HPIE	Sexo			Edad (años)				
	Machos	Hembras	Total	3	4	5	6 y más	Total
Presente	53	46	99	12	25	29	33	99
Ausente	26	21	47	13	12	8	14	47
Total	79	67	146	25	37	37	47	146
Prueba de χ^2	P = 0.83 ns			P = 0.08 ns				

n.s.: no significativo (P > 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA III

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SEGÚN LA PRESENCIA DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO, EL SEXO Y LA EDAD EN EL SEGUNDO EXAMEN ENDOSCÓPICO / FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE THOROUGHBRED ACCORDING TO THE PRESENCE OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE, SEX AND AGE IN THE SECOND ENDOSCOPIC EXAM

HPIE	Sexo			Edad (años)				
	Machos	Hembras	Total	3	4	5	6 y más	Total
Presente	55	47	102	12	25	28	37	102
Ausente	24	20	44	13	12	9	10	44
Total	79	67	146	25	37	37	47	146
Prueba de χ^2	P = 0,94 ns			P = 0,04 *				

n.s.: no significativo (P > 0,05). * = significativo (P < 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA IV

COMPARACIÓN DE LA FRECUENCIA DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO EN EL PRIMER Y SEGUNDO EXAMEN ENDOSCÓPICO / FREQUENCY COMPARISON OF THE EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE BETWEEN THE FIRST AND SECOND ENDOSCOPIC EXAM

HPIE en el primer examen	HPIE en el segundo examen	
	Presente (102)	Ausente (44)
Presente (99)	93	6
Ausente (47)	9	38
Prueba de McNemar	P = 0,43 ns	

n.s.: no significativo (P > 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

HPIE, mientras que 20 (100%) de los equinos a los cuales no se les suministró la droga presentaron HPIE. Igualmente, se puede notar que se encontró una relación significativa (P < 0,05) entre la HPIE y la administración de la pentoxifilina.

Con relación a la posible asociación entre la intensidad de la HPIE y la administración de la pentoxifilina se determinó que existe diferencia estadísticamente significativamente (P < 0,05) entre estas dos variables. También es importante destacar que

la ocurrencia de HPIE moderada, profusa y visible respectivamente fue mayor en los animales no tratados, TABLA VIII.

Para comparar la intensidad de la HPIE antes y después del tratamiento con la pentoxifilina se procedió a llevar a cabo una prueba de McNemar, sin embargo, los resultados de la prueba resultaron inconvenientes, ya que la data no cumplió con los requisitos exigidos para su realización, por tal motivo el análisis se hizo descriptivamente, TABLA IX. Así, se puede observar que los resultados obtenidos sugieren que el tratamien-

TABLA V
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SEGÚN LA INTENSIDAD DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO, EL SEXO Y LA EDAD EN EL PRIMER EXAMEN ENDOSCÓPICO /
FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE THOROUGHBRED ACCORDING TO THE EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRAHGE INTENSITY, SEX AND THE AGE IN THE FIRST ENDOSCOPIC EXAM

HPIE	Sexo			Edad (años)				Total
	Machos	Hembras	Total	3	4	5	6 y más	
No observable	26	21	47	13	12	8	14	47
Ligera	19	15	34	6	8	7	13	34
Moderada	12	12	24	3	8	6	7	24
Profusa	20	18	38	3	9	15	11	38
Visible	2	1	3	0	0	1	2	3
Total	79	67	146	25	37	37	47	146
Prueba de χ^2	P = 0,97 ns			P = 0,32 ns				

n.s.: no significativo (P > 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA VI
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SEGÚN LA INTENSIDAD DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO, EL SEXO Y LA EDAD EN EL SEGUNDO EXAMEN ENDOSCÓPICO /
FREQUENCY DISTRIBUTION OF THE THOROUGHBRED ACCORDING TO THE EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRAHGE INTENSITY, SEX AND THE AGE IN THE SECOND ENDOSCOPIC EXAM

HPIE	Sexo			Edad (años)				Total
	Machos	Hembras	Total	3	4	5	6 y más	
No observable	24	20	44	13	12	9	10	44
Ligera	21	18	39	8	8	7	16	39
Moderada	11	8	19	1	7	5	6	19
Profusa	21	19	40	3	10	14	13	40
Visible	2	2	4	0	0	2	2	4
Total	79	67	146	25	37	37	47	146
Prueba de χ^2	P = 0,99 ns			P = 0,13 ns				

n.s.: no significativo (P > 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA VII
DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS 40 EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SELECCIONADOS SEGÚN LA PRESENCIA DE HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE LA PENTOXIFILINA /
FREQUENCY DISTRIBUTION OF 40 THOROUGHBRED SELECTED ACCORDING TO THE PRESENCE OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRAHGE AND THE PENTOXIFILLINE ADMINISTRATION

HPIE	Tratados	No Tratados
Presente	12	20
Ausente	8	0
Total	20	20
Prueba de χ^2	P = 0,00 *	

* : significativo (P < 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA VIII

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LOS 40 EQUINOS PURASANGRES DE CARRERAS SELECCIONADOS SEGÚN EL NIVEL DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE LA PENTOXIFILINA / FREQUENCY DISTRIBUTION OF 40 THOROUGHBRED SELECTED ACCORDING TO THE LEVEL OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE AND THE PENTOXIFILLINE ADMINISTRATION

HPIE	Tratados	No Tratados
No observable	8	0
Ligera	6	6
Moderada	1	2
Profusa	4	9
Visible	1	3
Total	20	20
Prueba de χ^2	P = 0,02 *	

* : significativo (P < 0,05).

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

TABLA IX

COMPARACIÓN DE LA INTENSIDAD DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON LA PENTOXIFILINA / COMPARISON OF THE EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE INTENSITY, BEFORE AND AFTER PENTOXIFILLINE ADMINISTRATION

Intensidad de la HPIE antes del tratamiento con la pentoxifilina	Intensidad de la HPIE después del tratamiento con la Pentoxifilina				
	No Observable	Ligera	Moderada	Profusa	Visible
Ligera (5)	5	0	0	0	0
Moderada (5)	1	3	1	0	0
Profusa (9)	2	3	0	4	0
Visible (1)	0	0	0	0	1

Fuente: Historia clínica de los ejemplares sujetos a muestreo.

to con la pentoxifilina en los equinos con HPIE ligera previene la HPIE, ya que 5 (100%) animales con HPIE ligera sometidos a tratamiento no presentaron evidencia de HPIE en la tercera evaluación endoscópica. Además, se puede observar que 4 (80%) y 5 (55,55%) de los equinos con HPIE moderada y profusa respectivamente, tratados con la pentoxifilina, registraron ausencia o disminución de la intensidad de la HPIE, lo que sugiere que la administración de la pentoxifilina en los ejemplares con HPIE moderada o profusa previene o disminuye la intensidad de la HPIE. Asimismo, hay que señalar que el tratamiento con la pentoxifilina no tuvo efecto en prevenir o disminuir la intensidad del sangramiento en 1 (100%) animal con HPIE visible. Finalmente en la FIG. 1 se puede observar que la pentoxifilina previno o disminuyó la HPIE en el 70% de los animales tratados.

La ocurrencia de la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio (HPIE) en el primer y segundo examen endoscópico fue de 67,78% y 69,84% respectivamente; estos hallazgos están en concordancia con las observaciones de Hillidge [11], Lapointe y col. [16], Pascoe y col. [26], Raphel y Soma [29], Speirs y col. [33] y Sweeney [35], quienes han señalado que la frecuencia de la HPIE diagnosticada mediante el examen en-

doscópico del tracto respiratorio superior puede ir desde el 32 al 87%.

La HPIE visible (epistaxis) fue diagnosticada en 2,05% de los equinos en el primer examen endoscópico, mientras que en la segunda evaluación fue determinada en 2,73% de los ejemplares, estos resultados coinciden con las observaciones realizadas por Meyer y col. [22], Pascoe y col. [26], Pascoe y col. [27], Raphel y Soma [29], y Sweeney [35], quienes han indicado que la frecuencia de la HPIE visible puede ir desde 0,25 al 30%, y difieren de lo señalado por Takahashi y col. [36], quienes determinaron que la epistaxis tenía una ocurrencia del 0,15%. La posible causa de esta discrepancia es que en la investigación llevada a cabo por Takahashi y col. [36] el diagnóstico de la epistaxis se realizaba hasta 30 minutos después de la finalización de la carrera, mientras que en el presente estudio el diagnóstico de la HPIE se hacía de 30 a 90 minutos después de cada ejercicio, por lo tanto, había más tiempo para que la sangre pudiera llegar a los ollares.

Se determinó que no existe relación significativa (P > 0,05) entre la presencia de la HPIE y el sexo. Esta observación coincide con la opinión expresada por Lapointe y col. [16], Pascoe y col. [26], Raphel y Soma [29] y Speirs y col.

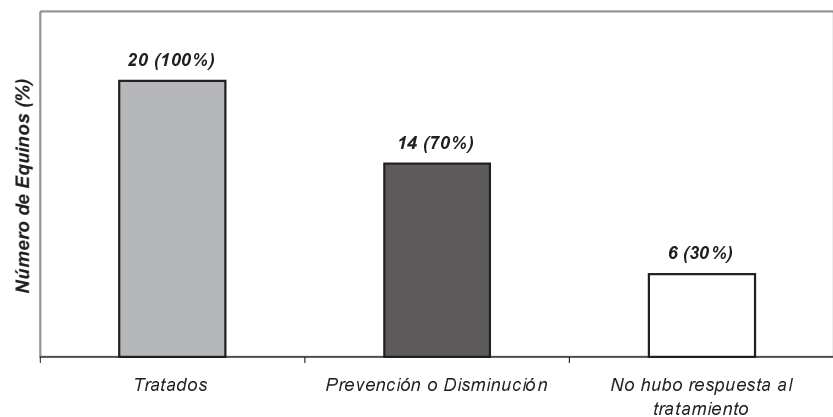


FIGURA 1. EFICACIA DE LA PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA PULMONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO (HPIE) / EFFICACY OF PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE (EIPH).

[33], y es diferente a lo reportado por Takahashi y col. [36], quienes manifestaron que la epistaxis relacionada con la HPIE está asociada con el sexo, siendo más común en hembras que en machos sexualmente intactos. En este sentido, es importante indicar que en el presente trabajo se observó lo contrario, dado que desde el punto de vista numérico, la ocurrencia de la HPIE fue mayor en los machos, tanto en la primera como en la segunda evaluación endoscópica.

Con respecto a la posible relación entre la presencia de la HPIE y la edad, en el primer examen endoscópico no se determinó diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) entre estas variables. Este resultado coincide con lo expresado por Lapointe y col. [16], Pascoe y col. [26], y Speirs y col. [33]. Sin embargo, en la segunda evaluación se pudo demostrar una relación significativa entre la ocurrencia de la HPIE y la edad, lo cual concuerda con lo manifestado por Raphel y Soma [29], y Takahashi y col. [36]. Esta asociación con la edad, según Sweeney [35] puede reflejar la cronicidad y la posible progresión de una condición pulmonar subyacente. Posiblemente la diferencia de los resultados de la prueba estadística en cuanto a la significancia entre la primera y segunda evaluación endoscópica se deba a que la frecuencia de la HPIE en la primera evaluación fue menor que la observada en el segundo examen, y esto podría haber disminuido la probabilidad de establecer una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de la HPIE y la edad en la primera evaluación. Por otro lado, la prueba de Ji-cuadrado evidenció que la severidad de la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio en los equinos Purasangres de carreras no está relacionada con la edad o el sexo de los animales.

Aparentemente, la HPIE no es una observación fortuita, y se ha determinado que cuando la endoscopia es repetida en diferentes ocasiones, de 80 al 95% de los equinos Purasangres de carreras y trotones evidencian HPIE por lo menos en una evaluación [3, 16, 27]. En este ensayo el 74% de los equinos examinados en dos evaluaciones endoscópicas consecutivas, realizadas antes de aplicar el tratamiento, presentaron HPIE por lo menos en una endoscopia, y 63,69% de los ani-

males mostraron HPIE en el primer y segundo examen. Además, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P > 0,05$) en la frecuencia de la HPIE en ambas endoscopias.

Debido a que se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre la presencia e intensidad de la HPIE y la administración de la pentoxifilina, se puede afirmar que el tratamiento con pentoxifilina previene o disminuye la HPIE. Tal afirmación difiere de lo manifestado por Manohar y col. [18], quienes señalaron que el tratamiento de los equinos Purasangres de carreras con pentoxifilina no afectó la incidencia de la HPIE. Esta discrepancia puede explicarse de la siguiente manera: 1) En este estudio se suministró la pentoxifilina por vía oral, mientras que en el experimento realizado por Manohar y col. [18] la droga fue administrada intravenosamente, y se ha sugerido que en el equino la biodisponibilidad relativa de la pentoxifilina administrada por vía oral es más alta que cuando se administra por vía intravenosa, ya que después de la administración oral, una mayor fracción de la pentoxifilina suministrada, es metabolizada a su metabolito I, el cual es hemorreológicamente más activo que el compuesto originario. Además, se ha señalado que luego de la administración intravenosa la pentoxifilina es eliminada rápidamente, tiene un gran volumen de distribución, y un alto aclaramiento plasmático [6], y 2) En el trabajo llevado a cabo por Manohar y col. [18] se aplicó una sola dosis de pentoxifilina 15 minutos antes del ejercicio, y se ha reportado que en los equinos los efectos hemorreológicos de la pentoxifilina comienzan a observarse a los 3 días después del inicio del tratamiento [9]. Según Ambrus y col. [1] este retraso en el desarrollo de los efectos clínicos de la droga puede deberse en primer lugar a que la pentoxifilina parece actuar principalmente sobre los glóbulos rojos más jóvenes, de tal manera que la deformabilidad de los eritrocitos es alterada progresivamente, a medida que los nuevos hematíes remplazan a las células más viejas; y en segundo lugar un estado de producción constante de los metabolitos biorreológicamente más activos parece contribuir a un efecto máximo del fármaco.

Los resultados obtenidos indican que el tratamiento con la pentoxifilina previene la ocurrencia de HPIE ligera. Además,

sugieren que la administración de pentoxifilina puede ayudar a prevenir o disminuir la HPIE moderada y profusa. En este experimento la pentoxifilina no tuvo efecto en prevenir o disminuir la HPIE visible. Sin embargo, es importante destacar que solamente fue tratado un animal con HPIE visible, por lo tanto, puede ser necesario llevar a cabo otras investigaciones para aclarar esta situación.

En conclusión, la administración de pentoxifilina a razón de 8,5 mg/kg, por vía oral cada 12 horas, antes de las comidas durante 7 días, es útil para prevenir o disminuir la severidad de la HPIE, ya que esta droga al incrementar la deformabilidad de los eritrocitos disminuye la viscosidad de la sangre, lo cual trae como consecuencia una disminución de la presión vascular pulmonar durante el ejercicio, que resulta en una reducción de la ruptura inducida por estrés de los capilares pulmonares, y por consiguiente de la ocurrencia e intensidad de la HPIE.

CONCLUSIONES

La frecuencia de la HPIE en las dos primeras evaluaciones endoscópicas realizadas a los equinos Purasangres de carreras alojados en el Hipódromo Nacional de Santa Rita, objetos de este estudio, fue de 67,78% y 69,84% respectivamente. Encontrándose afecciones clasificadas como ligeras, moderadas, profundas y visibles.

Se encontró relación entre la presencia e intensidad de la HPIE y la administración de la pentoxifilina, observándose que el 40% de los ejemplares sometidos a tratamiento no evidenciaron HPIE, mientras que el 100% de los animales a los cuales no se les suministró la droga presentaron HPIE. Además, se determinó que la ocurrencia de la HPIE moderada, profusa y visible fue mayor en los equinos no tratados.

Se detectó asociación entre la presencia de la HPIE y la edad, encontrándose que la frecuencia de la HPIE aumenta con el incremento de la edad.

No se evidenció relación entre la presencia de la HPIE y el sexo. Sin embargo, desde el punto de vista numérico, la ocurrencia de la HPIE fue mayor en los machos.

No se demostró asociación entre los diferentes grados de la HPIE y el sexo o edad, determinándose que la severidad de la HPIE no está relacionada con la edad o el sexo de los animales.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de la HPIE en dos evaluaciones endoscópicas consecutivas efectuadas antes de la administración de la pentoxifilina.

RECOMENDACIONES

Tratar los equinos Purasangres de carreras que sufren de HPIE ligera, moderada y profusa con pentoxifilina a razón

de 8,5 mg/kg por vía oral cada 12 horas, antes de las comidas durante 7 días. Por supuesto, este régimen terapéutico se podrá llevar a cabo, una vez que una modificación en el reglamento nacional de carreras permita el uso de este fármaco.

Evaluar el beneficio de la pentoxifilina en el tratamiento de la HPIE visible (epistaxis) en un mayor número de animales.

Estudiar la eficacia de la administración conjunta de pentoxifilina y furosemida en el tratamiento de la HPIE, ya que estas drogas al reducir el estrés de la pared capilar por diferentes mecanismos podrían tener efectos aditivos.

En las futuras investigaciones con respecto a la HPIE, el diagnóstico se debería realizar mediante la cuantificación de eritrocitos o hemosiderófagos en el líquido del lavado broncoalveolar post-ejercicio, debido a la subjetividad de los sistemas visuales de clasificación endoscópica utilizados para diagnosticar la HPIE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AMBRUS, J.L.; ANAIN, S.M.; STADLER, S.; COBERT, B.L.; SAVITSKY, J.P. Dose-response effects of pentoxifylline on erythrocyte filterability: Clinical and animal model studies. **Clin. Pharmacol. Therap.** 48: 50-56. 1990.
- [2] BARTON, M.H. Treatment of equine endotoxemia. **Proc. Am. Assoc. Equine. Pract.** 41: 112-116. 1995.
- [3] BIRKS, E.K.; SHULER, K.M.; SOMA, L.R.; MARTIN, B.B.; MARCONATO, L.; PIERO, F.; TELEIS, D.C.; SCHAR, D.; HESSINGER, A.E.; UBOH, C.E. EIPH: post-race endoscopic evaluation of standardbreds and thoroughbreds. **Equine. Vet. J. Suppl.** 34: 375-378. 2002.
- [4] BIRKS, E.K.; DURANDO, M.M.; MCBRIDE, S. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract.** 19: 87-100. 2003.
- [5] COYNE, C.P.; CARLSON, G.P.; SPENSLEY, M.S.; SMITH, J. Preliminary investigation of alterations in blood viscosity, cellular composition, and electrophoresis plasma protein fraction profile after competitive racing activity in thoroughbred horses. **Am. J. Vet. Res.** 51: 1956-1963. 1990.
- [6] CRISMAN, M.V.; WILCKE, J.R.; CORREL, L.S.; IRBY, M.H. Pharmacokinetic disposition of intravenous and oral pentoxifylline in horses. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 16: 23-31. 1993.
- [7] ERICKSON, H.H.; POOLE, D.C. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. In: Lekeux P, (Ed). **Equine respiratory diseases**. Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Liège, Liège, Belgium. Ithaca (NY): International Veterinary Information Service, 2002. Disponible en: www.ivis.org.

- [8] GEOR, R.J.; WEISS, D.J.; BURRIS, S.M.; SMITH, C.M. Effects of furosemide and pentoxifylline on blood flow properties in horses. **Am. J. Vet. Res.** 53: 2043-2049. 1992.
- [9] GEOR, R.J.; WEISS, D.J. Drugs affecting the hematologic system of the performance horse. **Vet. Clin. North Am. Equine. Pract.** 9: 649-667. 1993.
- [10] GUNSON, D.E.; SWEENEY, C.R.; SOMA, L.R. Sudden death attributable to exercise-induced pulmonary hemorrhage in racehorses: Nine Cases (1981-1983). **JAVMA.** 193: 102-106. 1988.
- [11] HILLIDGE, C.J. Predisposition for right lung involvement in equine exercise-induced pulmonary haemorrhage. **Br. Vet. J.** 14: 257-260. 1986
- [12] HILLIDGE, C.J.; WHITLOCK, T.W.; LANE, T.L. Failure of inhaled disodium cromoglycate aerosol to prevent exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing quarter horses. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 10: 257- 260. 1987.
- [13] JOHNSTONE, I.B.; VIEL, L.; CRANE, S.; WHITING, T. Hemostatic studies in racing standardbred horses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. Hemostatic parameters at rest and after moderate exercise. **Can. J. Vet. Res.** 55: 101-106. 1991.
- [14] KWONG, E.C.; CHEN, F.C.; YOUNG, L.M. Urinary excretion of pentoxifylline and its metabolites by standard-bred mares. **Can. J. Vet. Res.** 53: 147-153. 1989.
- [15] LANGSETMO, I.; FEDDE, M.R.; MEYER, T.S. Relationship between pulmonary vascular pressure and pulmonary hemorrhage in horses: Is there a threshold value. **Proc. Am. Assoc. Equine. Pract.** 42: 227-228.1996.
- [16] LAPOINTE, J.; VRINS, A.; MCCARVILL, E. A survey of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Quebec standardbred racehorses. **Equine. Vet. J.** 26: 482-485. 1994.
- [17] LÉGUILLETTE, R.; DÉSEVAUX, C.; LAVOIE, J. Effects of pentoxifylline on pulmonary function and results of cytologic examination of bronchoalveolar lavage fluid in horses with recurrent airway obstruction. **Am. J. Vet. Res.** 63: 459-463. 2002.
- [18] MANOHAR, M.; GOETZ, T.E.; ROTHENBAUM, P.; HUMPHREY, S. Intravenous pentoxifylline does not affect the exercise-induced pulmonary arterial, capillary or venous hypertension in thoroughbred horses. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 23: 317-322. 2000.
- [19] MANOHAR, M.; GOETZ, T.E.; ROTHENBAUN, P.; HUMPHREY, S. Intravenous pentoxifylline does not enhance the pulmonary haemodynamic efficacy of furosemide in strenuously exercising thoroughbred horses. **Equine. Vet. J.** 33: 354-359. 2001.
- [20] MARKS, S.L.; MERCHANT, S.; FOIL, C. Pentoxifylline: Wonder drug. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 37: 218-219. 2001.
- [21] MCCLAY, C.B.; WEISS, D.J.; SMITH, C.M.; GORDON, B. Evaluation of hemorheologic variables as implications for exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds. **Am.J. Vet. Res.** 53: 1380-1385. 1992.
- [22] MEYER, T.S.; FEDDE, M.R.; GAUGHAN, E.M.; LANGSETMO, I.; ERICKSON, H.H. Quantification of exercise-induced pulmonary haemorrhage with bronchoalveolar lavage. **Equine. Vet. J.** 30: 284-288. 1998.
- [23] O'CALLAGHAN, M.V.; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MANSON, D.K. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in the horse; results of a detailed clinical, post mortem, and imaging study, II. Gross lung pathology. **Equine. Vet. J.** 19: 389-393. 1987a.
- [24] O'CALLAGHAN, M.V.; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MANSON, D.K. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem, and imaging study.V. Microscopic observations. **Equine. Vet. J.** 19: 411-418. 1987b.
- [25] O'CALLAGHAN, M.V.; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S.; MANSON, D.K. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem, and imaging study. VIII. Conclusions and implications. **Equine. Vet. J.** 19: 428-434. 1987c.
- [26] PASCOE, J.R.; FERRARO, G.L.; CANNON, J.H.; ARTHUR, R.M.; WHEAT, J.D. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds: A preliminary study. **Am. J. Vet. Res.** 42: 703-707. 1981.
- [27] PASCOE, J.R.; MCCABE, A.E.; FRANTI, C.E.; ARTHUR, R.M. Efficacy of furosemide in the treatment of exercise-induced pulmonary hemorrhage in thoroughbred racehorses. **Am. J. Vet. Res.** 46: 2000-2003. 1985.
- [28] PASCOE, J.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. In: **Current Therapy in Equine Medicine.** 4a. Ed. (Ed. N. Robinson). W.B. Saunders Company, Philadelphia. 441-443 pp. 1997.
- [29] RAPHEL, C.F.; SOMA, L.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in thoroughbreds after racing and breezing. **Am. J. Vet. Res.** 43: 1123-1127. 1982.
- [30] SCHROTER, R.C.; MARLIN, D.J.; DENNY, E. Exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH) in horses results from locomotory impact induced trauma - a novel, unifying concept. **Equine. Vet. J.** 30: 186-192. 1998.
- [31] SIEGEL, S; CASTELLAN, N. **Estadística No Paramétrica.** 4a. Ed. Trillas, México. 101-151 pp. 1998.
- [32] SMITH, J.D. Exercise- induced pulmonary hemorrhage findings, Part 1. **Equine Pract.** 14: 19-25.1992.

- [33] SPEIRS, V.C.; VAN VEENENDAAL, J.C.; HARRISON, I.W.; SMYTH, G.B.; ANDERSON, G.A.; WILSON, D.V.; GILBO, B. Pulmonary haemorrhage in standardbred horses after racing. **Aust. Vet. J.** 59: 38-40. 1982.
- [34] STATISTIX. **Analytical software**, Version 1,0. 1996.
- [35] SWEENEY, C.R. Exercise-induced pulmonary hemorrhage. **Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract.** 7: 93-104. 1991.
- [36] TAKAHASHI, T.; HIRAGA, A.; OHMURA, H.; KAI, M.; JONES, J.H. Frequency of and risk factors for epistaxis associated with exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses: 251, 609 race starts (1992-1997). **JAVMA.** 218: 1462-1464. 2001.
- [37] WEISS, D.J.; RICHWAGEN, K.; EVANSON, O.A. Effects of hematocrit and erythrocyte deformability on pulmonary vascular pressures in perfused pony lungs. **Am. J. Vet. Res.** 57: 346-350. 1996a.
- [38] WEISS, D.J.; GEOR, R.J.; BURGER, K. Effects of pentoxifylline on hemorheologic alterations induced by incremental treadmill exercise in thoroughbreds. **Am. J. Vet. Res.** 57: 1364-1368. 1996b.
- [39] WEISS, D.J.; SMITH, C.M. Haemorrheological alterations associated with competitive racing activity in horses: Implications for exercise-induced pulmonary haemorrhage (EIPH). **Equine. Vet. J.** 30: 7-12. 1998.
- [40] WEST, J.B.; MATHIEU-COSTELLO, O.; JONES, J.H.; BIRKS, E.K.; LOGEMANN, R.B.; PASCOE, J.R.; TYLER, W.S. Stress failure of pulmonary capillaries in racehorses with exercise-induced pulmonary hemorrhage. **J. Appl. Physiol.** 75: 1097- 1109. 1993.