

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA ANIMAL**



**TRABAJO FIN DE MASTER**

**MÁSTER DE MEDICINA, SANIDAD Y MEJORA ANIMAL**

***RABDOMIÓLISIS AGUDA AL INICIO DE LA COMPETICIÓN EN UNA YEGUA ENTRENADA PARA RESISTENCIA***

Córdoba, 10 Diciembre 2012

Juan Roldán Romero

Vº Bº Directora

**Dra. ANA MUÑOZ JUZADO**

**Profesora del departamento de Medicina y Cirugía Animal**

**Facultad de Veterinaria**

**DIRECTORA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**EXPONE:**

Que el trabajo Fin de Máster titulado "*Rabdomiólisis aguda al inicio de la competición en una yegua entrenada para resistencia*" elaborado por el Licenciado en Veterinaria Don Juan Roldán Romero, ha sido realizado bajo mi dirección y asesoramiento reuniendo, a mi juicio, los requisitos necesarios para su lectura y defensa.

Y para que conste, y en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente Informe en Córdoba a diez de Diciembre de dos mil doce.

Dra. Ana Muñoz Juzado

## ÍNDICE DEL TRABAJO

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. SUMMARY .....</b>	<b>8</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....</b>	<b>10</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1. Descripción del animal, entrenamiento y dieta.....</b>	<b>13</b>
<b>4.2. Descripción del caso y exploración clínica.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3. Tiempo de obtención de muestras sanguíneas.....</b>	<b>15</b>
<b>4.4. Manejo y analítica de las muestras sanguíneas.....</b>	<b>15</b>
<b>4.5. Muestras de orina.....</b>	<b>17</b>
<b>4.6. Biopsia muscular.....</b>	<b>17</b>
<b>4.7. Tratamiento y evolución del caso .....</b>	<b>18</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1. Resultados clínicos y laboratoriales durante el tratamiento de campo.....</b>	<b>19</b>
<b>5.2. Datos hematológicos y bioquímicos en laboratorio de referencia.....</b>	<b>21</b>
<b>5.3. Resultados de la biopsia muscular.....</b>	<b>21</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>30</b>
<b>8. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>30</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>31</b>

## 1. RESUMEN

### **Rabdomiólisis aguda al inicio de la competición en una yegua entrenada para resistencia**

**Introducción.** Los caballos que compiten en resistencia experimentan agotamiento debido a la pérdida de agua y electrolitos en el sudor. Se considera que las pérdidas pueden oscilar entre 10-15 litros sudor/hora de esfuerzo, en condiciones ambientales calurosas y/o húmedas. Por ello, estos caballos deben compensar estas pérdidas para evitar consecuencias patológicas. La detección de cualquier alteración conlleva la eliminación del caballo y en algunos casos, requiere tratamiento urgente. Esta investigación evalúa el caso de una yegua PRá, de 9 años de edad, con un nivel óptimo de entrenamiento, que fue eliminada al comienzo de la prueba, tras recorrer solo cinco kilómetros, al presentar un síndrome de rabdomiólisis equina aguda con mioglobinuria intensa.

**Objetivos.** Esta investigación tiene el objetivo principal de evaluar porqué un animal entrenado de forma correcta para pruebas de resistencia, desarrolla una rabdomiólisis intensa al inicio de la competición, a pesar de haber competido previamente con éxito.

**Material y métodos.** Inmediatamente tras la eliminación de la competición, se procedió a realizar una exploración física de la paciente. Se obtuvieron muestras de sangre antes, a diferentes tiempos durante el tratamiento (tras infundir 14, 28 y 42 l de suero) y al día siguiente. El tratamiento consistió en 48 l de solución salina fisiológica (SSF) suplementados con cloruro potásico (ClK) y calcio (Ca). En el campo, sobre estas muestras, se midió el valor microhematócrito y la concentración de proteínas plasmáticas totales. En la muestra obtenida al día siguiente, se llevó a cabo un estudio hematológico y bioquímico sanguíneo. Tres semanas después se obtuvo una biopsia del músculo semitendinoso.

**Resultados.** Durante la exploración clínica de la yegua en el momento de la eliminación se detectó dolor muscular generalizado e intenso, rigidez en la marcha, excesiva fatiga y sudoración. El color de membranas mucosas eran congestivas, tiempo de relleno capilar aumentado, disminución de la elasticidad cutánea, distensión yugular retardada, taquicardia moderada, taquipnea, ausencia de ruidos intestinales, color de la orina negro y temperatura rectal normal. No se evidenció signos neurológicos. En este momento, la yegua presentó un 45% de microhematócrito y 7,5 g/dl de proteínas plasmáticas totales. Tras la administración de 42 l de suero, estos valores descendieron a 34% y 5,5 g/dl respectivamente. En la bioquímica realizada al día siguiente al episodio de rabdomiólisis se encontraron actividades CK, AST y LDH en sangre de 128,000 UI/l, 6,300 UI/l y 12,750 UI/l de forma respectiva. En la biopsia muscular se observaron zonas miopáticas con lesión aguda (fibras globosas, degeneración hialina, núcleos picnóticos de gran tamaño, con presencia masiva de glucógeno) junto con zonas de regeneración, menos abundantes. No se apreciaron cuerpos de inclusión PAS-positivos y  $\alpha$ -amilasa resistentes. Se diagnosticó una rabdomiólisis de esfuerzo agudo severo y atrofia neurogénica moderada.

**Conclusión.** La biopsia muscular resulta esencial para realizar un diagnóstico cuando un episodio de rabdomiólisis se produce al inicio del ejercicio en un caballo de raid sin extenuación. Los factores estresantes previos a la competición pueden favorecer la aparición de este proceso. El origen del proceso es idiopático, si bien podría estar asociado a un defecto intrínseco muscular.

## Rabdomiólisis aguda al inicio de la competición en una yegua entrenada para resistencia

**Introducción.** Los caballos que compiten en resistencia experimentan agotamiento debido a la pérdida de agua y electrolitos en el sudor. Se considera que las pérdidas pueden oscilar entre 10-15 litros sudor/hora de esfuerzo, en condiciones ambientales calurosas y/o húmedas. Por ello, estos caballos deben compensar estas pérdidas para evitar consecuencias patológicas. La detección de cualquier alteración conlleva la eliminación del caballo y en algunos casos, requiere tratamiento urgente. Esta investigación evalúa el caso de una yegua PRá, de 9 años de edad, con un nivel óptimo de entrenamiento, que fue eliminada al comienzo de la prueba, tras recorrer solo cinco kilómetros, al presentar un síndrome de rabdomiólisis equina aguda con mioglobinuria intensa.

**Objetivos.** Esta investigación tiene el objetivo principal de evaluar porqué un animal entrenado de forma correcta para pruebas de resistencia, desarrolla una rabdomiólisis intensa al inicio de la competición, a pesar de haber competido previamente con éxito.

**Material y métodos.** Inmediatamente tras la eliminación de la competición, se procedió a realizar una exploración física de la paciente. Se obtuvieron muestras de sangre antes, a diferentes tiempos durante el tratamiento (tras infundir 14, 28 y 42 l de suero) y al día siguiente. El tratamiento consistió en 48 l de solución salina fisiológica (SSF) suplementados con cloruro potásico (ClK) y calcio (Ca). En el campo, sobre estas muestras, se midió el valor microhematócrito y la concentración de proteínas plasmáticas totales. En la muestra obtenida al día siguiente, se llevó a cabo un estudio hematológico y bioquímico sanguíneo. Tres semanas después se obtuvo una biopsia del músculo semitendinoso.

**Resultados.** Durante la exploración clínica de la yegua en el momento de la eliminación se detectó dolor muscular generalizado e intenso, rigidez en la marcha, excesiva fatiga y sudoración. El color de membranas mucosas eran congestivas, tiempo de relleno capilar aumentado, disminución de la elasticidad cutánea, distensión yugular retardada, taquicardia moderada, taquipnea, ausencia de ruidos intestinales, color de la orina negro y temperatura rectal normal. No se evidenció signos neurológicos. En este momento, la yegua presentó un 45% de microhematócrito y 7,5 g/dl de proteínas plasmáticas totales. Tras la administración de 42 l de suero, estos valores descendieron a 34% y 5,5 g/dl respectivamente. En la bioquímica realizada al día siguiente al episodio de rabdomiólisis se encontraron actividades CK, AST y LDH en sangre de 128,000 UI/l, 6,300 UI/l y 12,750 UI/l de forma respectiva. En la biopsia muscular se observaron zonas miopáticas con lesión aguda (fibras globosas, degeneración hialina, núcleos picnóticos de gran tamaño, con presencia masiva de glucógeno) junto con zonas de regeneración, menos abundantes. No se apreciaron cuerpos de inclusión PAS-positivos y  $\alpha$ -amilasa resistentes. Se diagnosticó una rabdomiólisis de esfuerzo agudo severo y atrofia neurogénica moderada.

**Conclusión.** La biopsia muscular resulta esencial para realizar un diagnóstico cuando un episodio de rabdomiólisis se produce al inicio del ejercicio en un caballo de raid sin extenuación. Los factores estresantes previos a la competición pueden favorecer la aparición de este proceso. El origen del proceso es idiopático, si bien podría estar asociado a un defecto intrínseco muscular.

**PALABRAS CLAVE:**

Biopsia. Raid. Caballos. Ejercicio. Estrés. Miopatía. Rabdomiólisis.

## 2. SUMMARY

Acute rhabdomyolysis in an endurance-trained mare at the beginning of the race

**Introduction.** Endurance horses commonly develop exhaustion due to loss of water and electrolytes in sweat. It has been estimated that sweating losses might reach 10-15 l/hour of exercise in hot and/or humid environmental conditions. Horses must compensate these losses to prevent harmful pathological consequences. The detection of any moderate or severe alteration implies the exclusion of the horse from the race and sometimes requires urgent treatment. This study describes the case of a 9 year-old Arabian mare, with an optimal level of training that was eliminated at the beginning of the competition. The mare underwent an acute episode of rhabdomyolysis with intense myoglobinuria after covering only 5 km of the race.

**Objectives.** The main purpose of this study was to evaluate and discuss why an animal properly trained for endurance developed severe rhabdomyolysis in the first 5 km of the race. This horse had competed before successfully with no reported metabolic issues.

**Material and methods.** Immediately after the mare was eliminated from competition, a physical examination was performed. Blood samples were obtained before medical treatment, at different times during treatment (after administering 14, 28 and 42 liters of intravenous fluids), and the following day (after treatment). Treatment included 48 liters of physiological saline solution (PSS) supplemented with potassium chloride (KCl) and calcium (Ca). Packed cell volume and total solids were measured and monitored in the field using microhematocrit and a refractometer, respectively. A complete blood count and chemistry profile were run on the sample taken the day after the race. Three weeks later, a biopsy was obtained from the semitendinosus muscle.

**Results.** During the clinical examination of the mare (at the time of exclusion from the race), generalized and intense muscle pain was detected, with stiffness, fatigue and profuse sweating. Mucous membranes were tacky and dark, capillary refill time was increased, skin elasticity was decreased and the filling of the jugular vein was delayed. The mare had moderate tachycardia, tachypnea, absent bowel sounds, dark brown urine and normal rectal temperature. No neurological signs were found. At this time, PCV and total solids were 45% and 7.5 g/dl, respectively. After administration of 48 l of intravenous fluids, these values decreased to 34% and 5.5 g/dl, respectively. In the chemistry panel from the day after the episode of rhabdomyolysis, serum creatine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST) and lactate dehydrogenase (LDH) activities were 128000 IU/l, 6300 IU/l, and 12750 IU/l, respectively. In the muscle biopsy, areas of acute muscle injury were observed. These areas were characterized by globose fibers, hyaline degeneration, large pyknotic nuclei with massive presence of glycogen. Additionally, few areas of regeneration were present. No PAS-positive resistant  $\alpha$ -amylase inclusion bodies were seen. Based on the clinical presentation, laboratory findings and biopsy results, acute rhabdomyolysis was diagnosed.

**Conclusion.** When an episode of rhabdomyolysis occurs in a trained endurance race horse at the beginning of the competition, a muscle biopsy is essential for diagnosis. Stress prior

to competition may favor the development of this process. The cause of the process is idiopathic, but may be associated with an intrinsic muscle defect.

#### KEY WORDS:

Biopsy. Endurance. Horses. Exercise. Stress. Myopathy. Rhabdomyolysis.

### 3. INTRODUCCIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Las patologías musculares o miopatías son comunes en caballos de deporte, dando lugar a pérdida de rendimiento, de días de entrenamiento y eliminación durante las competiciones. Anteriormente, se las ha conocido con diversos nombres, tales como enfermedad del lunes por la mañana, azoturia, rabdomiólisis por ejercicio y mioglobinuria equina (Freestone y Carlson, 1991; Beech, 2000; Sweeny *et al.*, 2002; Barrott *et al.*, 2004; Macleay, 2004). Si bien originariamente se pensó que era un único síndrome clínico, en la actualidad se conoce que las manifestaciones clínicas de patología muscular son comunes a numerosas alteraciones musculares, con etiologías y mecanismos fisiopatológicos diferentes (Aleman, 2008).

Las enfermedades musculares se clasifican en dos grandes grupos: asociadas o no al ejercicio. Además, ambas categorías se subdividen en aquellas que cursan o no con rabdomiólisis o rotura de fibras musculares. Dentro de las enfermedades musculares que cursan con rabdomiólisis (RE), clínicamente es importante diferenciar si se deben o no a un defecto muscular intrínseco. Las rabdomiólisis por ejercicio que se producen en caballos sin un defecto muscular intrínseco son esporádicas y generalmente producidas por un ejercicio intenso, superior al nivel de forma física del animal (Aleman, 2008). En caballos de raid se han atribuido a hipertermia, hipovolemia con reducción del flujo sanguíneo muscular, incremento de ácido láctico y reducción del pH celular, cambios en las concentraciones de Ca, K y Mg, con irritabilidad neuromuscular, alteraciones en el metabolismo de las grasas y en la función respiratoria mitocondrial (Flaminio *et al.*, 1996; Votion *et al.*, 2010).

Por otro lado, las rabdomiólisis por ejercicio asociadas a un defecto intrínseco muscular, suelen caracterizarse por su recurrencia. Las más estudiadas son la rabdomiólisis de esfuerzo recurrente (RER), las miopatías por almacenamiento de polisacáridos o glucogenosis (MAPS) y las idiopáticas. La RER parece estar asociada a alteraciones en la síntesis de adenosín trifosfato (ATP), con disfunción mitocondrial severa, disrupción de la homeostasis citosólica del Ca e inhibición de la relajación muscular (Ward *et al.*, 2000; Lentz *et al.*, 2002; Barrey *et al.*, 2012; Fritz *et al.*, 2012). La MAPS se caracteriza por un contenido elevado en glucógeno y glucosa-6-P en músculo esquelético, así como por agrupaciones anormales de inclusiones de polisacáridos complejos, debido en algunos casos a una mutación de la enzima glucógeno sintasa 1 (Quiroz-Rothe *et al.*, 2002; Firshman *et al.*, 2003; Stanley *et al.*, 2009; Baird *et al.*, 2010)

En general, todas las enfermedades que cursan con rabdomiólisis se caracterizan por dolor y contracturas musculares después del ejercicio, así como por necrosis de las fibras musculares (Macleay *et al.*, 1999a) generalmente causados por múltiples etiologías (Valberg *et al.*, 1999). Las miopatías por esfuerzo pueden ser diagnosticadas en base a la historia y signos clínicos, tales como movimientos rígidos, sudoración excesiva,

taquicardia, taquipnea, durante o después del ejercicio (Sweeny *et al.*, 2002; Macleay, 2004).

Entre las miopatías equinas que no son producidas por un esfuerzo, se han descrito diversas etiologías, tales como asociadas a anestesia (Aleman *et al.*, 2009), agentes infecciosos (Peek *et al.*, 2003; Pellegrini-Masini *et al.*, 2004; Sponseller *et al.*, 2005; Hilton *et al.*, 2008; Unger-Torroledo *et al.*, 2010), toxemias (Valentine y Löhr, 2007), procesos inmunomediados (Lewis *et al.*, 2007), deficiencias nutricionales (Lofstedt, 1997; Divers *et al.*, 2006), enfermedades endocrinas-metabólicas (Aleman *et al.*, 2006) y miopatías atípicas (Palencia y Rivero, 2007; Votion *et al.*, 2007).

La rabdomiólisis por ejercicio esporádica en caballos de raid suele relacionarse con ejercicios intensos, en animales que no tienen un nivel óptimo de entrenamiento. En la presente investigación, se describirá un caso de una yegua entrenada para alta competición de resistencia, que experimentó una crisis aguda de rabdomiólisis al inicio de la competición, cuando sólo llevaba recorridos 5 Km.

## Objetivos

La mayoría de los casos clínicos de RE en caballos de raid se diagnostican en animales eliminados en competición de raid al presentar un cuadro de extenuación. Suelen responder a una clara causa/efecto por un ejercicio intenso o una planificación incorrecta del entrenamiento.

En el presente caso nos encontramos ante un reto diagnóstico, pues si bien la clínica nos orienta hacia una rabdomiólisis por esfuerzo, este diagnóstico debería ser discutido, al ocasionarse en los primeros kilómetros, a pesar de ser un animal entrenado para pruebas de resistencia.

El objetivo del presente trabajo es discutir los posibles diagnósticos diferenciales para tratar de aclarar cuál fue la causa de inicio del proceso miopático.

Nos hemos marcado dos **hipótesis de partida** para esta investigación:

Primera hipótesis. Que la yegua, antes de la competición, hubiera sido sometida a situaciones de estrés, que hubieran propiciado la aparición de un cuadro agudo de rabdomiólisis al inicio del ejercicio.

Segunda hipótesis. Que sean varias las causas que actuaran de forma conjunta para desarrollar una miopatía tan severa en el comienzo de la carrera.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Descripción del animal, entrenamiento y dieta

Se presenta el caso de una hembra de Pura Raza Árabe (PRá) de 9 años de edad, bien entrenada para la alta competición de resistencia. Anteriormente a esta miopatía, ocurrida en septiembre de 2012, había participado en pruebas de raid desde mayo del año 2011, en distintas distancias y en progresión. En todas ellas había terminado de forma satisfactoria, tanto a nivel metabólico como locomotor. No obstante, el jinete reseña un

episodio de leve desvanecimiento durante un raid, que no le impidió terminar, aunque sí con el jinete a tierra. Constantemente había presentado lesiones dermatológicas en las cuartillas de los miembros anteriores.

El entrenamiento se realiza semanalmente con dos/tres salidas en rutas cortas de aproximadamente 12 Km, alternando con una ruta intermedia de 19 Km y una o dos veces al mes con una ruta larga de entre 30 km y 60 km, para luego descansar una semana. Los ejercicios se llevan a cabo al trote y al galope, con frecuencias cardiacas alrededor de 100 lat/min. Siempre se realizan ejercicios previos de calentamiento y enfriamiento.

La yegua se encuentra suelta en libertad, en una finca de 10 hectáreas, con una alimentación a base de heno de avena (con abundante grano), hierba, pasto y ramoneo, adicionándole como concentrado 2 Kg. de pienso especial para Raid (Tabla 1) durante el periodo de descanso.

#### EQ-JM COMPETICIÓN RAID

COMPONENTES ANALÍTICOS	
Proteína Bruta.....	13,80 %
Materias Grasas Brutas.....	2,60 %
Fibra Bruta.....	13,10 %
Cenizas Brutas.....	6,80 %
Sodio.....	0,42 %
COMPOSICIÓN: Avena, Pulpa de remolacha, Salvado de trigo, Cebada, Harina de alfalfa, Harina de extracción de soja tostada y decortificada Maíz, Algarroba, Fosfato Bicálcico, Carbonato cálcico, Cloruro sódico.	

**Tabla 1.** Composición del pienso que recibía la yegua del caso

Durante las dos semanas previas a cada competición, la yegua recibía diariamente 10 Kg de heno de avena y una cantidad de 6 Kg del mismo concentrado. Además, recibía suplementación con complejos vitamínicos, electrolíticos y minerales, además de 40 ml diarios de aceite de girasol.

#### 4.2. Descripción del caso y exploración clínica

El día previo a la carrera se le realizó un control veterinario donde se verificó la veracidad de los datos anotados en su libro de origen, se controló la pauta de vacunación, y se llevó a cabo un examen clínico general, estando correctos todos sus parámetros.

La yegua inició correctamente la competición y en el segundo kilómetro de la carrera, el jinete inició un trote suave al notar alguna anomalía en el galope sobre los miembros posteriores, decidiendo parar definitivamente cuando llevaba 5 Km. recorridos. Una vez en



reposo, el propietario notó que la rigidez muscular iba en aumento, con sudoración profusa y respiración agitada.

La yegua fue evaluada y se decidió su eliminación de la competición, tras la cual se procedió a la obtención de los datos generales del paciente: edad, sexo, nivel de entrenamiento, alimentación, competiciones previas y resultados. Adicionalmente, se realizó una exploración física general, registrando los valores de las constantes vitales (frecuencia cardíaca, FC, lat/min; frecuencia respiratoria, FR, resp/min; auscultación de motilidad intestinal, MI; temperatura rectal, TR, °C). Se anotó la presencia o ausencia de los siguientes síntomas: depresión, inapetencia, aspecto y color de las mucosas, tiempo de rellenado capilar, tiempo de recuperación del pliegue cutáneo, dificultad para moverse, cólico, coloración de la orina y otros síntomas adicionales, compatibles con deshidratación, alteraciones electrolíticas, extenuación, dolor e inflamación muscular.

#### **4.3. Tiempo de obtención de muestras sanguíneas**

Una vez llevada a cabo la exploración física, se procedió a la obtención de muestras de sangre de la vena yugular externa. También se obtuvieron muestras de orina mediante emisión espontánea. Las muestras de sangre se extrajeron los siguientes tiempos: inmediatamente tras su eliminación, antes del inicio del tratamiento y 3 muestras seriadas más, a lo largo del tratamiento y a intervalos 14 l de suero profundido.

Dieciocho días después de la crisis de rabdomiólisis, y ya con la yegua en su lugar de procedencia, se obtuvo una nueva muestra de sangre para control analítico, tanto de parámetros hematológicos, como bioquímicos.

#### **4.4. Manejo y analítica de las muestras sanguíneas**

Las muestras de sangre venosa tomadas antes del tratamiento se introdujeron en 2 tubos con heparina de litio y en 1 tubo sin anticoagulante, para la obtención de plasma heparinizado y suero tras su centrifugación, de forma respectiva. Durante el transcurso del tratamiento se obtuvieron 4 muestras seriadas de sangre venosa, introducidas en tubos de heparina de litio.

Un tubo con heparina de litio inicial, junto a las muestras seriadas se usó para realizar pruebas laboratoriales de campo para la obtención del valor hematócrito (Hct, %) y proteínas plasmáticas totales (PT, g/dl). El otro tubo inicial con heparina de litio fue usado para analizar el resto de los parámetros hematológicos. Los tubos de sangre sin anticoagulante se utilizaron para la medición en suero de los parámetros bioquímicos.

Las muestras permanecieron refrigeradas tras la recolección y el transporte al laboratorio, donde se procesaron al día siguiente.

El análisis laboratorial de campo para la obtención del Hct se realizó con centrífuga portátil de microhematócrito (*LW Scientific Zipocrit®*). La medición de las PT en plasma se llevó a cabo con un refractómetro portátil (*C-200 ATC®*).

El análisis hematológico se realizó con un contador electrónico automático, basado en citometría de flujo (*Lasercyte, Idexx®*). Se determinaron los siguientes parámetros: valor hematócrito (Hct, %), concentración de hemoglobina (Hb, g/dl), volumen corpuscular

medio (VCM, fl), hemoglobina corpuscular media (HCM, pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, g/dl), anchura de distribución de los hematíes (RDW, %), número de plaquetas (PLT,  $10^3/\mu\text{l}$ ), volumen plaquetario medio (VPM, fl) y anchura de distribución de la población de plaquetas (PDW, %), glóbulos blancos totales (GB,  $10^3/\mu\text{l}$ ), número de linfocitos (LFS,  $10^3/\mu\text{l}$ ), monocitos (MON,  $10^3/\mu\text{l}$ ), neutrófilos (NFS,  $10^3/\mu\text{l}$ ), eosinófilos (EOS,  $10^3/\mu\text{l}$ ) y basófilos (BAS,  $10^3/\mu\text{l}$ ).

En suero y mediante espectrofotometría (*Biosystems A15@*), con reactivos específicos para cada parámetro, se midieron las concentraciones séricas de bilirrubina total (Bil, mg/dl), creatinina (Crea, mg/dl), urea (BUN, mg/dl), albúmina (Alb, g/dl), calcio (Ca, mg/dl) y fósforo (P, mg/dl). También mediante espectrofotometría, se determinaron las actividades de las enzimas creatín kinasa (CK, UI/l), aspartato aminotransferasa (AST, UI/l), lactato deshidrogenasa (LDH, UI/l), fosfatasa alcalina (FA, UI/l) y  $\gamma$ -glutamil transferasa (GGT, UI/l).

#### **4.5. Muestras de orina**

Las muestras de orina se recogieron en frascos no estériles y se mantuvieron expuestas para el control de las variaciones del color y evolución de la mioglobinuria durante el tratamiento.

#### **4.6. Biopsia muscular**

Tres semanas después, una vez que la yegua mejoró clínicamente, se procedió a la obtención de una biopsia muscular para su valoración histopatológica por un laboratorio de referencia.

La biopsia muscular se realizó del músculo semitendinoso, al ser este uno de los afectados por la miopatía según el juicio clínico. Se llevó a cabo mediante la técnica de cirugía abierta, con el paciente en pie, previa sedación (xilacina 1,1 mg/kg) y anestesia local regional (lidocaína). Tras su extracción, la muestra fue conservada en una gasa humedecida con solución salina y refrigerada para el transporte al laboratorio en menos de 24 horas.

La biopsia del músculo semitendinoso fue enviada al laboratorio de referencia de patología muscular de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba. La muestra muscular para diagnóstico histopatológico fue sometida a una batería de tinciones histológicas como hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), amilasa-PAS, ORO y Tricrómico Gomori e histoquímicas como ATPasa miofibrilar, glicerofosfato deshidrogenasa (GPDH) y succinato deshidrogenasa (SDH). El estudio se completó mediante análisis de imagen, con el fin de establecer la composición y el tamaño de los tipos de fibras musculares.

#### **4.7. Tratamiento y evolución del caso**

El tratamiento inicial consistió en la administración a través de la vena yugular derecha de 48 l de suero de solución salina fisiológica (SSF) a una velocidad de 8 l/h, suplementados con 20 mEq/l de cloruro potásico (ClK) y 5 mEq/l de Ca. Cuando se llevaban perfundidos 24 l de suero, se instauró un tratamiento intravenoso con fenilbutazona a dosis de 4,4 mg/kg, para continuar con dosis orales cada 12 horas de 2,2 mg/kg. Durante la

administración del tratamiento tuvo un episodio de dolor cólico motivado por el íleo paralítico que fue tratado con intubación de sonda nasogástrica, vaciado de 5 litros de reflujo gástrico y paseos durante 20 minutos. Una vez finalizado el tratamiento la yegua presentaba buena actitud, con unas constantes vitales dentro de la normalidad. Continuaba con inflamación muscular y locomoción rígida pero de menor intensidad.

## 5. RESULTADOS

Los resultados se presentan en 3 apartados, referente a los resultados clínicos y laboratoriales de campo durante el tratamiento, a los datos hematológicos y bioquímicos sanguíneos obtenidos al día siguiente y en el control posterior y al resultado histopatológico de la biopsia.

### 5.1. Resultados clínicos y laboratoriales durante el tratamiento en campo

Durante la exploración clínica de la yegua, en el momento de su descalificación de la competición, se evidenció dolor muscular intenso más evidente en la grupa y nalga del lado derecho y con signos musculares característicos (temblores, calambres y fasciculaciones), dificultad locomotora severa con rigidez en la marcha, acortamiento del tranco, intolerancia al ejercicio con oposición para moverse, excesiva fatigabilidad y sudoración profusa.

Presentaba un color de membranas mucosas congestivas y de aspecto seco, aumento del tiempo de rellenado capilar (> 3 segundos), disminución de la elasticidad cutánea, distensión yugular retardada, taquicardia moderada (64 lat/min), taquipnea (28 resp/min), ausencia de ruidos intestinales, color de la orina negro y temperatura rectal normal. El estado mental era correcto y no se observaron síntomas neurológicos.

Se tomó muestra de sangre de la vena yugular derecha y se obtuvo un Hct de 45 % y una PT de 7,5 g/dl.

El animal fue tratado con fluidos en infusión intravenosa a través de la vena yugular derecha con 48 litros de solución de cloruro sódico al 0,9% suplementados con cloruro potásico (20 mEq/l) y calcio (5mEq/l).

Durante el transcurso del tratamiento se realizaron controles seriados de Hct y PT cada 14 litros de solución de cloruro sódico al 0,9%, obteniéndose los valores presentados en la tabla 2.

LITROS DE SUERO PERFUNDIDOS	Hct (%)	PT (g/dl)
0	45	7,5
14	42	6,3
28	38	6
42	34	5,5

**Tabla 2.** Evolución del valor microhematócrito (Hct) y de la concentración de proteínas totales (PT) en relación al volumen de fluidos intravenosos infundidos

Además, como se ha indicado con anterioridad, se recogió la orina mediante emisión espontánea, para evaluar sus cambios de coloración a lo largo del tratamiento, como se muestra en la foto 1.



**Foto 1.** Secuencia del aclaramiento de la orina recogida en botes no estériles durante la administración intravenosa de fluidos

## 5.2. Datos hematológicos y bioquímicos en el laboratorio de referencia

En la muestra de sangre obtenida antes del tratamiento y que fue procesada al día siguiente se encontró, como dato más relevante las elevaciones intensas de las actividades enzimáticas en suero, como se presenta en la siguiente tabla (Tabla 3).

Enzima	Actividad sérica en el paciente (UI/l)	Valores de referencia (UI/l)
CK	128,000	( 62 - 270 )
AST	6,300	( 123 - 789 )
LDH	12,750	( 250 - 2.070 )

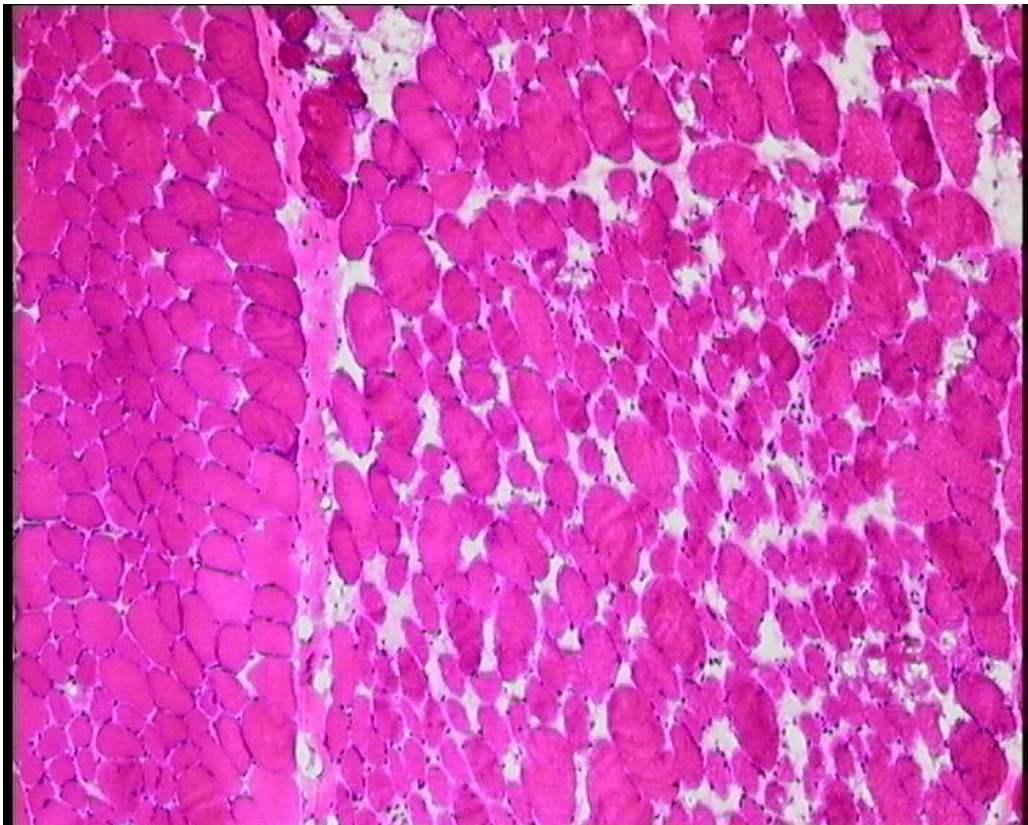
**Tabla 3.** Actividades enzimáticas séricas en la yegua del caso

El resto de los parámetros bioquímicos analizados estuvo dentro de la normalidad. En la analítica sanguínea de control efectuada a los 18 días del episodio de rabdomiólisis, se hallaron los siguientes valores: CK 119 UI/l y AST 1834 UI/l. No se determinó la actividad LDH. El resto de los parámetros hematológicos y bioquímicos estuvieron dentro de los límites de referencia para caballos adultos.

### 5.3. Resultados de la biopsia muscular

El laboratorio de referencia de patología muscular de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba emitió un informe sobre la biopsia enviada. Se apreciaron focos miopáticos de lesiones degenerativas recientes, consistentes en: edema intersticial muy profuso e intenso, fibras globosas, intensa degeneración hialina, núcleos picnóticos de gran tamaño, con presencia masiva de macrófagos. Estas áreas, alternaban con otras áreas (menos abundantes) con signos regenerativos: activación fibroblástica, presencia de células satélites, y moderada proporción de fibras con núcleos centrales, fibrosis endo y perimisial moderadas, y excesiva variabilidad del tamaño fibrilar.

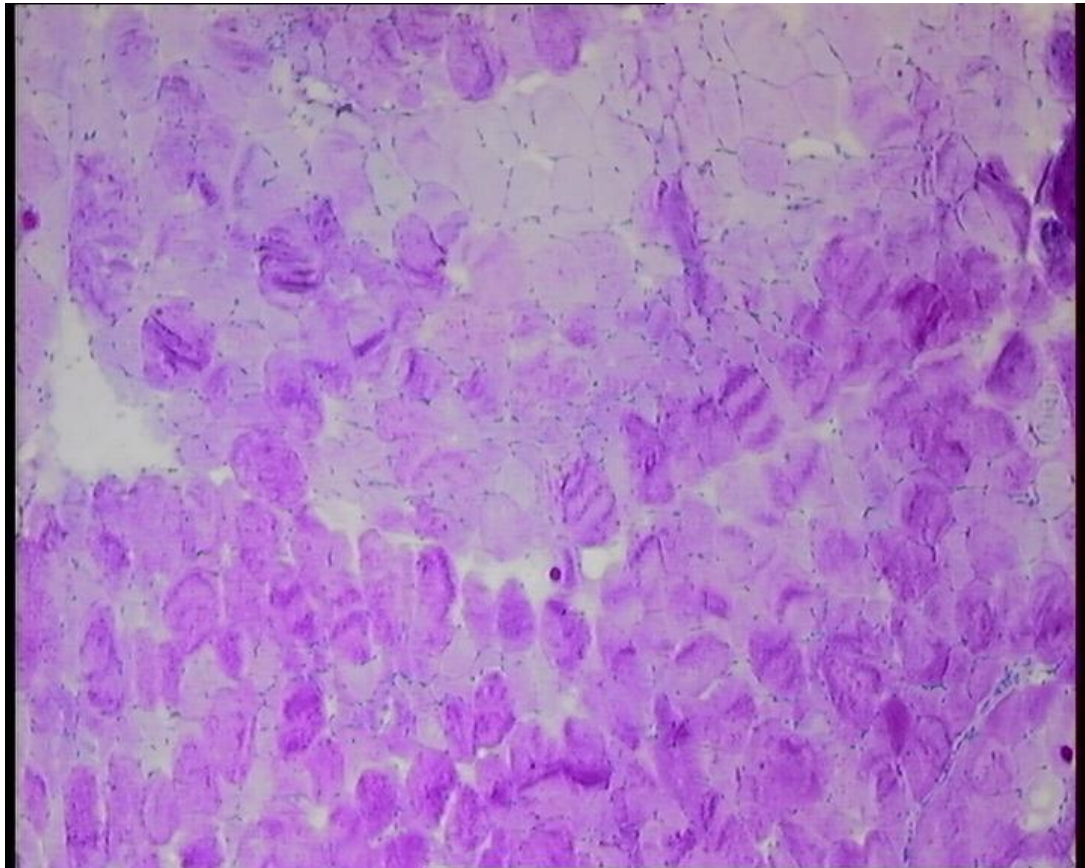
En la foto 2, se muestra la biopsia con tinción de HE con objetivo de 100X. Se aprecia una combinación de lesiones agudas, tales como fibras globosas y edema intersticial, y lesiones menos recientes, como excesiva variación del tamaño fibrilar y de la proporción de fibras con núcleos internos.



**Foto 2.** Tinción de HE con objetivo de 100x.

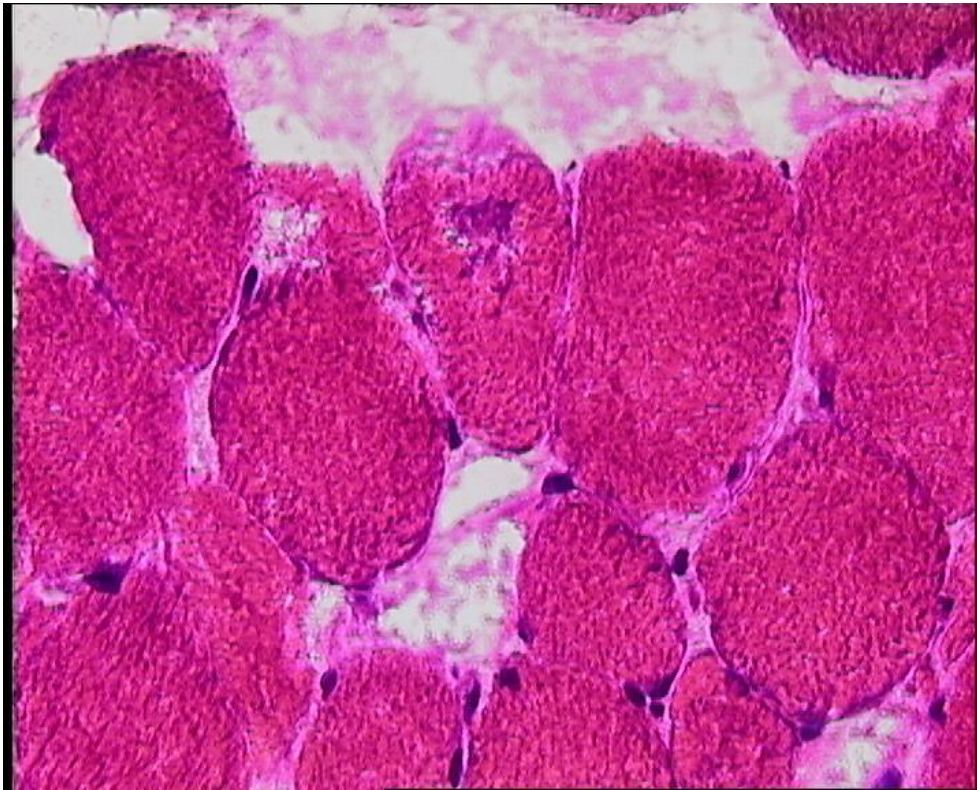
En la tinción selectiva con la técnica PAS (foto 3) se hallaron fibras con distribución homogénea de glucógeno, con escasa intensidad de la tinción, y sin apreciarse cuerpos de inclusión PAS-positivos y  $\alpha$ -amilasa resistentes.





**Foto 3.** Tinción de PAS tras digestión con  $\alpha$ -amilasa con objetivo de 100x.

Los focos miopáticos degenerativos alternaban con otras áreas de la biopsia, en las que se apreciaron signos claros de lesiones de naturaleza neurogénica, tales como atrofia centro y perifascicular de grandes grupos celulares, discreta presencia de fibras con atrofia angular de bordes cóncavos, y fibras con alteraciones centrales (*"target" fiber*) indicativas de reinervación (Foto 4). Se encontró una elevada actividad oxidativa, con fibras apolilladas y agregaciones mitocondriales subsarcolemales. Se halló una proporción elevada de fibras de contracción lenta y de contracción rápida con alta capacidad oxidativa (70-75%).



**Foto 4.** Tinción de HE con objetivo de 630x. Fibras con alteraciones centrales ("*target fiber*") y atrofia angular.

Las observaciones histopatológicas son compatibles con una miopatía mixta por rbdomiólisis de esfuerzo agudo y severo (grado 2) y atrofia neurogénica moderada (grado 1).

## 6. DISCUSIÓN

Algunos estudios publicados previamente (Beech *et al.*, 1993; Lopez *et al.*, 1995; Lentz *et al.*, 1999; Macleay *et al.*, 1999a,b,c; 2000; Ward *et al.*, 2000) relacionan el síndrome de rbdomiólisis en el caballo con una alteración en el proceso de contracción del músculo. Este evento se encuentra precedido de un factor desencadenante, como puede ser de forma primaria el ejercicio o secundariamente el estrés o excitación. Las situaciones estresantes precipitan los episodios clínicos, habiéndose implicado un temperamento nervioso como factor de riesgo de esta miopatía en razas de carrera y con una mayor prevalencia en hembras que en machos (Macleay *et al.*, 1999a; McGowan *et al.*, 2002; Isgren *et al.*, 2010). No obstante, en otras investigaciones, no se ha encontrado que el temperamento nervioso del animal y el estrés actúen como factores predisponentes al desarrollo de la rbdomiólisis (Upjohn *et al.*, 2005; Hunt *et al.*, 2008).

Si bien, bajo nuestra observación y experiencia clínica, la mayoría de caballos de deporte con síndrome de rbdomiólisis suelen tener como factor principal desencadenante el ejercicio, en el caso clínico que nos ocupa, creemos que el factor desencadenante para el desarrollo de la enfermedad fue un estado de excitación y estrés elevado durante las horas previas a la carrera. Si bien esta hipótesis no se puede demostrar, el jinete informó sobre el carácter nervioso del animal, agravado por unas inclemencias meteorológicas

adversas, con fuerte tormenta y asociado a un transporte y estabulación poco confortable en el lugar de la competición.

Se descarta como causa desencadenante el ejercicio, pues fue al inicio del raid cuando la yegua presentó los primeros síntomas, como quedó descrito en los resultados clínicos y laboratoriales de campo. Además durante los entrenamientos previos a este raid no se evidenció alteración muscular alguna.

El propietario, en la anamnesis, describe que la yegua muestra habitualmente un trato tranquilo y obediente. Sin embargo, cuando detecta que va a competir, su comportamiento se modifica, apareciendo intranquilidad, hasta el momento en el que inicia la carrera, volviendo a mostrar una actitud más calmada. El nivel de entrenamiento es el adecuado para la disciplina deportiva que desarrolla y para la intensidad de la competición, si bien la semana previa a la competición tuvo una actividad muy sedentaria y poco favorecedora, motivada de nuevo por factores climatológicos adversos.

Un punto interesante a reseñar es la alimentación, no idónea para un caballo de raid en competición, a pesar de que consumía un pienso específico para esta disciplina y forraje, suplementado con complejos vitamínicos, electrolíticos y minerales.

Según las especificaciones del fabricante, se trata de un pienso formulado específicamente para caballos que compiten en raid. Sin embargo, presenta una información deficiente en cuanto a su composición energética. Cabe destacar un porcentaje bajo en grasa (2,60% de los componentes analíticos) y una proteína bruta alta (13,80% del componente analítico total). En caballos de raid, es recomendable un aporte de grasa comprendido entre 5-10%. Se ha comprobado que los caballos que consumen una dieta enriquecida en grasa movilizan y usan más adecuadamente este sustrato energético durante un ejercicio prolongado (Pagan *et al.*, 2002; Dunnett *et al.*, 2002). Además, en estos animales, se aprecia que la acumulación de lactato en sangre se inicia a velocidades superiores durante un trabajo aerobio (Kronfeld *et al.*, 2001).

Como fuente de forraje en los días previos a la competición consumió un tipo de heno de avena ecológico segado próximo a la madurez con abundante grano en sus hojas.

En caballos que compiten largas distancias el aporte de la energía es clave, por tanto hay que conocer bien como se suministra, tanto en cuanto a calidad como a cantidad. La proteína no es la fuente de energía preferida y el nivel proteínico total en la dieta (pienso más forraje) debe estar entre un 12% y un 14% para un caballo que compite en eventos submáximos de larga duración. El forraje de buena calidad, sí debe ser la base de la dieta en estos caballos, si bien debe evitarse el heno maduro. Se debe proporcionar la mayor parte de la fibra con un nivel proteínico de bajo a moderado (8-11%) y sólo hasta un 30% del forraje debería ser de alfalfa (alto contenido en Ca). Sería ideal que el caballo obtuviera del forraje la mayor parte de la energía, para evitar dietas con alto contenido en almidón. Además, el forraje en el intestino grueso ayuda a retrasar el inicio de la deshidratación durante los períodos en los que el caballo trabaja, dado que la fibra absorbe y almacena agua. Se deben utilizar otras fuentes con alto contenido en fibra más digestibles, que proporcionen más energía, como por ejemplo la remolacha o las cáscaras de soja. Se recomienda utilizar piensos en pequeñas cantidades y varias veces al día para mantener un nivel adecuado de energía y suplementar con aceite vegetal a unas proporciones de entre el 5-10% del total de su dieta. Esto proporciona energía eficaz ya que usa los



triglicéridos como energía durante el trabajo, dando lugar a una mayor densidad calórica y así se podrá limitar la cantidad de almidón. En estos caballos, se debe administrar vitamina E, que reciben parcialmente los caballos añadiendo aceite a su dieta (Harris, 1997; Williams *et al.*, 2004).

La observación final del estudio histopatológico concluyó que las lesiones eran compatibles con rabdomiólisis de esfuerzo agudo y severo. Tras un análisis más pormenorizado de las muestras, donde se evidencian simultáneamente cambios agudos con otros menos recientes y junto a una anamnesis más profunda al propietario (en cuanto a posibles problemas musculares que no fueron detectados en su momento durante su vida deportiva), se puede afirmar que estamos ante unas lesiones miopáticas polifásicas, que determinan el diagnóstico final como rabdomiólisis de esfuerzo crónica.

Se puede sugerir que la yegua de este caso clínico sufrió este episodio intermitente de rabdomiólisis de esfuerzo crónico, posiblemente desencadenado por la concurrencia de varios factores, entre los que no encontramos el principal (ejercicio físico), pero si unos factores secundarios (temperamento, estrés y nutrición) que tomaron protagonismo para desencadenar el síndrome.

La rabdomiólisis de esfuerzo crónico o recurrente obedece con frecuencia a un defecto miopático hereditario, es decir, un daño muscular intrínseco, que incluye dos entidades distintas, una denominada miopatía por almacenamiento de polisacáridos (MAPS) y otra referida como rabdomiólisis de esfuerzo recurrente (RER) (Valberg *et al.*, 1996; 1999; Collinder *et al.*, 1997; Macleay *et al.*, 1999a,c; 2000; Quiroz-Rothe *et al.*, 2002; Dranchak *et al.*, 2005; Chamizo-Blanco, 2008).

La MAPS es un trastorno de almacenamiento de glucógeno, caracterizado por un incremento muy manifiesto de los depósitos intramusculares de glucógeno y, en fases avanzadas, por la acumulación de polisacáridos complejos, que resisten la digestión histológica con  $\alpha$ -amilasa (Valberg *et al.*, 1992; Quiroz-Rothe *et al.*, 2002; McCue *et al.*, 2009). En nuestro caso, mediante la tinción selectiva de ácido periódico de Schiff (PAS), se observaron fibras con distribución homogénea de glucógeno, sin apreciarse cuerpos de inclusión PAS positivos y  $\alpha$ -amilasa resistentes, por tanto se descartó MAPS.

En base al resultado histopatológico, podía sugerirse que la rabdomiólisis de esfuerzo recurrente (RER) podría ser el diagnóstico más probable de nuestro caso. Se conoce que en el Pura Sangre Inglés existe una forma específica de RER atribuida a un defecto genético y hereditario en la regulación intracelular del Ca, que provocaría contracciones musculares sostenidas, que darían lugar a procesos de necrosis muscular (Lopez *et al.*, 1995; Lentz *et al.*, 1999; 2000; Ward *et al.*, 2000). Este defecto genético también ha sido confirmado en otras razas de caballos de carrera (Standardbreds, Árabes) y de deporte (PRE, Anglo-Árabes, Sangre-calientes, etc.) (López-Rivero y Chamizo, 2010). No obstante para confirmar el diagnóstico de forma específica, es necesario realizar una prueba de sensibilidad a la cafeína de escasa practicabilidad, por lo que tenemos que referirnos en el diagnóstico como RER idiopático (Piercy y Weller, 2009; López-Rivero y Chamizo, 2010).

Los caballos con más probabilidad de sufrir un proceso de RER son animales jóvenes, hembras y de 2 años de edad, que se encuentran en un periodo de entrenamiento intensivo, disminuyendo la predisposición a medida que aumenta la edad (Macleay *et al.*, 1999a; McGowan *et al.*, 2002).

En este diagnóstico de RER idiopático, posiblemente desencadenado por factores estresantes y un manejo nutricional incorrecto, por si solos nos parecen insuficientes para justificar unos signos clínicos tan severos como presentó la yegua el día de la competición, así como unos valores anormalmente elevados de la actividad CK en sangre. Adicionalmente a este diagnóstico, se aprecia en el estudio histológico de las muestras, signos de miopatía atrófica neurogénica moderada con atrofia centro y perifascicular de grandes grupos celulares, presencia discreta de fibras con atrofia angular de bordes cóncavos, y fibras con alteraciones centrales ("*target*" *fiber*) indicativas de reinervación.

La presencia de lesiones neurogénicas asociadas a RER solo se ha observado en 17,8 % de los casos reportados, según una publicación reciente (Chamizo y López-Rivero, 2009). No hemos encontrado información científica acerca de la presencia de atrofia muscular neurogénica en caballos con patologías musculares. Una investigación llevada a cabo por Hunt *et al.* (2008) evidenciaron que un 12% de los animales estudiados (n=2234) tenía atrofia muscular, bien neurogénica, bien miogénica. No obstante, se trata de un estudio retrospectivo que analiza la epidemiología de las miopatías en caballos de sangre caliente. No se establece, por tanto, ninguna relación entre atrofia muscular y RER.

## **7. CONCLUSIONES**

Los datos derivados de esta presentación investigación, nos han llevado a las siguientes conclusiones:

Primera. Un caballo con síndrome de RER puede experimentar una crisis aguda de rabdomiólisis desencadenada por factores secundarios (estrés, nutrición, manejo), con una influencia mínima del factor primario, el ejercicio.

Segunda. La biopsia muscular junto a la historia clínica, resulta esencial para realizar un diagnóstico de RER al inicio del ejercicio en un caballo de raid sin extenuación.

Tercera. El origen del proceso es idiopático, si bien podría estar asociado a un defecto intrínseco muscular.

Cuarta. La comunidad científica debería revisar el nombre de este síndrome, pues la yegua de nuestro caso clínico nunca realizó esfuerzo alguno hasta la aparición aguda del proceso.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Muñoz Juzado por la supervisión exhaustiva de este trabajo y por su paciencia hasta última hora. Al Dr. López Rivero y su equipo por sus detalladas explicaciones de las muestras de anatomía patológica, al Dr. Méndez Angulo por la revisión en inglés del resumen del trabajo y por supuesto al propietario de la yegua Francisco Javier Gutiérrez por su interés y colaboración.

## 9. BIBLIOGRAFIA

Aleman M, Nieto JE, Magdesian KG. Malignant hyperthermia associated with ryanodine receptor 1 (C7360G) mutation in Quarter Horses. *J. Vet. Intern. Med.* 2009; 23(2):329-334.

Aleman M, Watson JL, Williams DC, *et al.* Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease). *Neuromuscul. Disord.* 2006; 16:737-744.

Aleman M. A review of equine muscle disorders. *Neuromuscul. Disord.* 2008; 18(4):277-287.

Baird JD, Valberg SJ, Anderson SM, *et al.* Presence of the glycogen synthase 1 (GYS1) mutation causing type 1 polysaccharide storage myopathy in continental European draught horse breeds. *Vet. Rec.* 2010; 167(20):781-784.

Barrey E, Jayr L, Mucher E, *et al.* Transcriptome analysis of muscle in horses suffering from recurrent exertional rhabdomyolysis revealed energetic pathway alterations and disruption in the cytosolic calcium regulation. *Anim. Genet.* 2012; 43(3):271-281.

Barrott MJ, Brooks W, McGowan CM. Suspected immune mediated myositis in a pony. *Equine Vet. Educ.* 2004; 16:58-61.

Beech J, Lindborg S, Fletcher JE, *et al.* Caffeine contractures, twitch characteristics and the threshold for Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release in skeletal muscle from horses with chronic intermittent rhabdomyolysis. *Res. Vet. Sci.* 1993; 54:110-117.

Beech J. Equine muscle disorders 1: chronic intermittent rhabdomyolysis. *Equine Vet. Educ.* 2000; 12:163-167.

Chamizo VE, López-Rivero JL. Características clínicas del síndrome de rabiomiólisis de esfuerzo en caballos de Pura raza española. *Equinus* 2009; 25:32-42.

Chamizo-Blanco E. Síndrome de Rabiomiólisis de esfuerzo en caballos de Pura raza española: prevalencia, demografía y rasgos clínico-patológicos. Tesis de Grado, Facultad de Veterinaria de Córdoba, Servicio de Reprografía; 2008.

Collinder E, Lindholm A, Rasmusen M, *et al.* Genetic markers in standardbred trotters susceptible to the rhabdomyolysis syndrome. *Equine Vet. J.* 1997; 29:117-120.

Divers TJ, Cummings JE, De Lahunta A, *et al.* Evaluation of the risk of motor neuron diseases in horses fed a diet low in vitamin E and high in copper and iron. *Am. J. Vet. Res.* 2006; 67:120-126.

Dranchak PK, Valberg SJ, Onan GW, *et al.* Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in thoroughbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005; 227:762-767.

Dunnett CE, Marlin DJ, Harris RC. Effect of dietary lipid on response to exercise: relationship to metabolic adaptation. *Equine Vet. J.* 2002; 34:75-80.

Firshman AM, Valberg SJ, Bender JB, *et al.* Epidemiological characteristics and management of polysaccharide storage myopathy in Quarter Horses. *Am. J. Vet. Res.* 2003; 64(10):1319-1327.

Flaminio MJ, Gaughan EM, Gillespie JR. Exercise intolerance in endurance horses. *Vet. Clin. North Am.: Equine Pract.* 1996; 12(3):656-680.

Freestone JF, Carlson GP. Muscle disorders in the horse: a retrospective study. *Equine Vet. J.* 1991; 23:86–90.

Fritz KL, McCue ME, Valberg SJ, *et al.* Genetic mapping of recurrent exertional rhabdomyolysis in a population of North American Thoroughbreds. *Anim. Genet.* 2012; 43(6):730-738.

Harris PA. Energy sources and requirements of the exercising horse. *Ann. Rev. Nutr.* 1997; 17:185-210.

Hilton H, Madigan JE, Aleman M. Rhabdomyolysis associated with *Anaplasma phagocytophilum* infection in a horse. *J. Vet. Intern. Med.* 2008; 22(4):1061-1064.

Hunt LH, Valberg SJ, Steffenhagen K, *et al.* An epidemiological study of myopathies in Warmblood horses. *Equine Vet. J.* 2008; 40(2):171-177.

Isgren CM, Upjohn MM, Fernández-Fuente M, *et al.* Epidemiology of exertional rhabdomyolysis susceptibility in Standardbred horses reveals associated risk factors and underlying enhanced performance. *PLoS One* 2010; 5(7), e11954.

Kronfeld DS, Crandell KM, Custalow SE, *et al.* Studies of fat adaptation and exercise. En: *Advances in equine nutrition II* (Pagan JD, Geor RJ, Eds.). Nottingham University Press, Nottingham, pp. 481-482, 2001.

Lentz LR, Valberg SJ, Balog EM, *et al.* Abnormal regulation of muscle contraction in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.* 1999; 60: 992–9.

Lentz LR, Valberg SJ, Herold LV, *et al.* Myoplasmic calcium regulation in myotubes from horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.* 2002; 63:1724-1731.

Lewis SS, Valberg SJ, Nielsen IL. Suspected immune-mediated myositis in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 2007; 21(3):495-503.

Lofstedt J. White muscle disease of foals. *Vet. Clin. North Am.: Equine Pract.* 1997; 13:169-185.

Lopez, JR, Linares N, Cordovez G, *et al.* Elevated myoplasmic calcium in exercise-induced equine rhabdomyolysis. *Pflugers Arch.* 1995;430: 293–295.

López-Rivero JL, Chamizo VE. Nutrición de caballos con rabdomiólisis crónica. *Equinus* 2010;27: 16-35.

- Macleay JM, Sorum SA, Valberg SJ, *et al.* Epidemiological factors influencing exertional rhabdomyolysis in thoroughbred racehorses. *Am. J. Vet. Res.* 1999a; 60: 1562–1566.
- MacLeay JM, Valberg SJ, Pagan J, *et al.* Effect of diet on recurrent exertional rhabdomyolysis in thoroughbred. *International Conference on Equine Exercise Physiology 5*, *Equine Vet. J. Suppl* 1999b; 30: 458–462.
- MacLeay JM, Valberg SJ, Pagan JD, *et al.* Effect of ration and exercise on plasma creatine kinase activity and lactate concentration in Thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.* 2000; 61: 1390–1395.
- MacLeay JM, Valberg SJ, Sorum SA, *et al.* Heritability of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbred racehorses. *Am. J. Vet. Res.* 1999c;60:250–6.
- MacLeay JM. Disorders of the musculoskeletal system. En: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, eds. *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. St Louis, MO: Saunders; 2004:467–515.
- McGowan CM, Posner RE, Christley RM, *et al.* Incidence of exertional rhabdomyolysis in polo horses in the USA and the United Kingdom in the 1999/2000 season. *Vet. Rec.* 2002; 150:535-537.
- Pagan JD, Geor RJ, Harris PA. Effects of a fat adaptation on glucose kinetics and substrate oxidation during low intensity exercise. *Equine Vet. J.* 2002; 34:33-38.
- Palencia P, Rivero JL. Atypical myopathy in two grazing horses in northern Spain. *Vet. Rec.* 2007; 161(10):346-348.
- Peek SF, Semrad SD, Perkins GA. Clostridial myonecrosis in horses (37 cases: 1985-2000). *Equine Vet. J.* 2003; 35:86-92.
- Pellegrini-Masini A, Dolente BA, Habecker PL, *et al.* Myonecrosis and cutaneous infarction associated with *Salmonella* serovar *Infantum* infection in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2004; 225:722–725.
- Piercy RJ, Weller R. Muscular disorders of the equine back. En: Henson FMD, ed. *Equine back pathology: diagnosis and treatment*. Oxford, UK: Willey-Blackwell 2009:168-178.
- Quiroz-Rothe E, Novales M, Aguilera-Tejero E, *et al.* Polysaccharide storage myopathy in the *M. longissimus lumborum* of show jumpers and dressage horses with back pain. *Equine Vet. J.* 2002; 34(2):171-176.
- Sponseller BT, Valberg SJ, Tennent-Brown BS, *et al.* Severe acute rhabdomyolysis associated with *Streptococcus equi* infection in four horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005; 227:1800–1807.
- Stanley RL, McCue ME, Valberg SJ, *et al.* A glycogen synthase 1 mutation associated with equine polysaccharide storage myopathy and exertional rhabdomyolysis occurs in a variety of UK breeds. *Equine Vet. J.* 2009; 41(6):597-601.

Sweeny CR, Parish SM, Hodgson DR, *et al.* Disorders of the organ system. In: Smith BP, ed. Large Animal Internal Medicine. 3rd ed. St Louis, MO: Mosby Inc; 2002:504–507,1276–1291.

Unger-Torroledo L, Straub R, Lehman AD, *et al.* Lethal toxin of *Clostridium sordelli* is associated with fatal equine atypical myopathy. *Vet. Microbiol.* 2010; 144(3-4):487-492.

Upjohn MM, Archer RM, Christley RM, *et al.* Incidence and risk factors associated with exertional rhabdomyolysis syndrome in National Hunt racehorses in Great Britain. *Vet. Rec.* 2005; 156(24):763-766.

Valberg SJ, Cardinet GH, Carlson GP, *et al.* Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. *Neuromuscul. Disord.* 1992; 2:351-359.

Valberg SJ, Geyer C, Sorum SA, *et al.* Familial basis of exertional rhabdomyolysis in quarter horse-related breeds. *Am. J. Vet. Res.* 1996; 57:286-290.

Valberg SJ, Mickelson JR, Gallant EM, *et al.* Exertional rhabdomyolysis in quarter horses and thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Vet. J.* 1999; 30:533-538.

Valentine BA, Löhr CV. Myonecrosis in three horses with colic: evidence for endotoxic injury. *Vet. Rec.* 2007; 161(23):786-789.

Votion DM, Fraipont A, Goachet AG, *et al.* Alterations in mitochondrial respiratory function in response to endurance training and endurance racing. *Equine Vet. J.* 2010, 38: 268-274.

Votion DM, Linden A, Saegerman C History and clinical features of atypical myopathy in horses in Belgium (2000-2005). *J. Vet. Intern. Med.* 2007; 21:1380-1391.

Ward TL, Valberg SJ, Gallant EM, *et al.* Calcium regulation by skeletal muscle membranes of horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.* 2000; 61:242–247.

Williams CA, Kronfeldt DS, Hess TM, *et al.* Antioxidant supplementation and subsequent oxidative stress of horses during an 80-km endurance race. *J. Anim. Sci.* 2004; 82(2):588-594.