



**Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza**



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria



ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN/ABSTRACT | 1 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 2 |
| 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS | 3 |
| 4. METODOLOGÍA | 4 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 4 |
| 5.1. Generalidades | 4 |
| 5.1.1 Estructura del músculo | 4 |
| 5.1.2 Fisiología de la contracción muscular | 7 |
| 5.2. Definición y clasificación de rabdomiolisis de esfuerzo | 9 |
| 5.2.1 Generalidades | 10 |
| 5.3 Rabdomiolisis crónicas asociadas al ejercicio | 14 |
| 5.3.1 Rabdomiolisis recurrente del ejercicio | 14 |
| 5.3.1.1 Etiología | 14 |
| 5.3.1.2 Patogenia | 15 |
| 5.3.1.4 Signos clínicos y diagnóstico | 17 |
| 5.3.1.5 Tratamiento | 18 |
| 5.3.2. Miopatía por almacenamiento de polisacáridos de tipo 1 y 2 | 19 |
| 5.3.2.1 Etiología y patogenia | 19 |
| 5.3.2.2 Diagnóstico | 22 |
| 5.3.2.3. Tratamiento | 22 |
| 5.3.3 Miopatía miofibrilar | 23 |
| 5.3.3.1 Etiología y patogenia | 23 |
| 5.3.3.2 Diagnóstico | 25 |
| 5.3.3.3 Tratamiento | 25 |
| 5.3.4 Hipertermia maligna | 25 |
| 5.3.4.1 Etiología y patogenia | 25 |
| 5.3.4.2 Diagnóstico | 26 |
| 5.3.4.3 Tratamiento | 26 |
| 5.3.5 Rabdomiolisis crónica idiopática del ejercicio | 26 |
| 6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS | 26 |
| 7. VALORACIÓN PERSONAL | 28 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA | 28 |

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Uno de los sistemas más importantes en el caballo es el musculoesquelético, por ser una especie seleccionada para desarrollar actividades que requieren un alto compromiso muscular. Por tanto, cualquier afección de este sistema supondrá una disminución en el rendimiento del animal. Entre las afecciones musculares, la rabdomiolisis de esfuerzo es una de las que presenta mayor incidencia. Esta patología cursa con intenso dolor, interrumpiendo el desempeño atlético del caballo. Aunque el desencadenante es el ejercicio, el origen del cuadro puede ser intrínseco del músculo a causa de una base genética, cursando con episodios recurrentes. Estas patologías, englobadas como rabdomiolisis crónicas asociadas al ejercicio, se incluyen la rabdomiolisis recurrente del ejercicio (RRE), la miopatía por almacenamiento de polisacáridos (MAPS) tipo 1 y 2, la miopatía miofibrilar, la hipertermia maligna y la rabdomiolisis crónica idiopática. En todos los casos se sospecha de una base genética pero no en todas ellas ha podido esclarecerse la alteración causante con exactitud. La incidencia de estas patologías es variable, siendo las más altas las de RRE y MAPS en el Pura Sangre Inglés y en el Cuarto de Milla, respectivamente. Al estar causadas por una alteración intrínseca del músculo, no existe un tratamiento curativo más allá de paliar los síntomas cuando sucede un episodio. Sin embargo, existen medidas profilácticas que pueden incluir el uso de ciertos fármacos pero que deben basarse sobre todo en el correcto manejo nutricional y del ejercicio. La descripción de las rabdomiolisis crónicas de esfuerzo se remonta a décadas atrás pero el avance en su conocimiento ha sido escaso, pues todavía no se ha descubierto la etiopatogenia de algunas de ellas e incluso comienzan a aparecer subtipos de las mismas, mostrando una vez más que los efectos secundarios de una constante selección genética siempre irán un paso por delante de la medicina.

ABSTRACT

One of the most important systems in the horse is the musculoskeletal, provided this species has been selected to develop activities requiring high muscular demand. Therefore, any affection of this system will suppose a decrease in the performance of the animal. Among the muscular affections, exertional rhabdomyolysis presents the greatest incidence. This pathology causes intense pain, interrupting the horse's athletic performance. Although the trigger is exercise, the origin of the clinical presentation may be intrinsic to the muscle because of a genetic basis, leading to recurrent episodes. These pathologies, encompassed as chronic exercise-related rhabdomyolysis, include recurrent exertional rhabdomyolysis (RRE), polysaccharide storage myopathy (MAPS) types 1 and 2, myofibrillar myopathy, malignant hyperthermia and idiopathic rhabdomyolysis. In all cases, a genetic basis is suspected but not for all the conditions have the

exact causative alteration been clarified. The incidence of these pathologies is variable, the highest being RRE and MAPS in Thoroughbred and Quarter Mile, respectively. Because of these alterations are caused by an intrinsic alteration of the muscle, there is no curative treatment beyond palliation of symptoms when an episode occurs. However, there are prophylactic measures that may include the use of certain drugs but which must be based primarily on proper nutritional and exercise management. The description of chronic exertional rhabdomyolysis goes back to decades ago but the progress in its knowledge has been scarce, as the etiopathogenesis of some of these conditions has not yet been elucidated and even subtypes begin to appear, showing once again that the side effects of a constant genetic selection will always be one step ahead of medicine.

2. INTRODUCCIÓN

La especie equina se caracteriza en gran medida por su capacidad atlética, ya que desde los inicios de su domesticación hasta nuestros días, su labor ha estado estrechamente ligada al ejercicio. Ello se ve reflejado a lo largo de su historia evolutiva, en la que destaca una continua selección genética y una magnífica adaptación fisiológica, muy buscada actualmente en el ámbito deportivo (Rivero y Hill, 2016).

El rendimiento atlético de estos animales depende en gran medida del sistema músculo esquelético, en el que destaca un elevado porcentaje de tejido muscular con unas características particulares, como una alta proporción de mitocondrias, acumulos energéticos y de fibras de contracción rápida (Valberg, 2008).

Cualquier afección supone una alteración del sistema, con la consiguiente "catástrofe" deportiva. Los síntomas derivados de la afección del músculo que producen una disminución en el rendimiento deportivo se engloban en dos grandes grupos: debilidad y dolor (Valberg, 2018).

La debilidad puede tener un origen miogénico o neurogénico, pudiendo ser en ambos casos generalizada o focal. Dentro de las causas neurogénicas, se encuentran patologías que afectan al nervio como alteraciones de las células del asta anterior, alteraciones de las raíces de los nervios motores, neuropatías periféricas y alteraciones en la transmisión neuromuscular (MacLeay, 2005).

En la debilidad de origen miogénico, la etiología es muy extensa, pues puede ser traumática, inflamatoria, infecciosa (en las que predominan bacterias como *Streptococcus* spp, *Clostridium* spp, *Staphylococcus* spp), vírica (influenza equina, anemia infecciosa y herpesvirus), parasitaria (como *Sarcocystis* spp y *Trichinella spiralis*), tóxica (ionóforos y serpentaria blanca), hormonal (hipotiroidismo), circulatoria (en la que destaca la miositis postanestésica), nutricional, deportiva (síndrome del caballo exhausto), tumoral, idiopática, genética y finalmente atrofia por desuso o caquética (Freestone y Carlson, 1991; MacLeay, 2005).

El dolor muscular también puede ser focal o generalizado. A nivel focal, encontramos alteraciones como calambres musculares, distensión muscular y traumas; mientras que su aparición generalizada se debe principalmente a las miopatías por esfuerzo (Valberg, 2018).

Las miopatías por esfuerzo a su vez se dividen en dos grandes grupos dependiendo de la frecuencia de aparición: esporádicas y crónicas. En la primera categoría, la etiología suele ser un desequilibrio dietético o un sobreesfuerzo, causando una rhabdomiolisis aguda. En el segundo grupo, quedan recogidas la miopatía por almacenamiento de polisacáridos tipo 1 y 2, la hipertermia maligna, la miopatía miofibrilar, la rhabdomiolisis recurrente del ejercicio y la rhabdomiolisis crónica idiopática (Valberg, 2018).

La rhabdomiolisis está descrita como un síndrome de carácter agudo o crónico que presenta varias etiologías. A lo largo del tiempo se ha definido con varios términos como “tying up”, “azoturia”, “mioglobinuria paralítica”, “Enfermedad del lunes” o “rhabdomiolisis crónica intermitente” (Beech, 1997), algunos de los cuales reflejan diferentes procesos de la enfermedad, cuyos puntos en común son la necrosis y el dolor muscular del paciente (McKenzie y Firshman, 2009; Valberg, 2018).

Mientras que la rhabdomiolisis esporádica se asocia a un sobreesfuerzo y se presenta de forma puntual, las rhabdomiolisis crónicas asociadas al ejercicio pueden acarrear un importante impacto económico, mostrando una gran relevancia en la industria y clínica equinas. En estas patologías tan recurrentes, la alta incidencia en ciertas razas sugiere que la genética puede tener un papel relevante en su desencadenamiento fisiopatológico (Isgren et al., 2010). El inconveniente es que en algunas de ellas todavía no se conoce exactamente cómo este y otros factores estarían implicados (McKenzie et al., 2016).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El mundo deportivo equino es un sector muy ligado a la economía. Es por ello que cualquier afección que provoque una alteración en la capacidad atlética del animal, puede ocasionar un grave impacto económico, además de suponer un problema de bienestar animal.

Además de los problemas osteoarticulares y tendo-ligamentosos, las alteraciones musculares van adquiriendo cada vez más protagonismo y generando mayor preocupación al aumentar la prevalencia de ciertas miopatías en las razas con mayor presencia en el ámbito deportivo.

Por tanto, el objetivo de este trabajo fin de grado será realizar una revisión bibliográfica sobre miopatías crónicas asociadas al ejercicio, describiendo la etiología, prevalencia, patogenia, factores implicados, técnicas diagnósticas y opciones de tratamiento, con el propósito de proporcionar una visión global de estas patologías.

4. METODOLOGÍA

Para alcanzar este objetivo, la estrategia se ha basado en revisar bibliografía relacionada con las miopatías crónicas asociadas al ejercicio. Se ha buscado información en artículos científicos, libros especializados y actas de congresos de sociedades científicas utilizando bases de datos como Pubmed, Web of Science o Science Direct, buscadores académicos como Google Scholar o repositorios como IVIS (International Veterinary Information Service). Para dicha búsqueda, se han utilizado combinaciones de palabras claves como “rhabdomyolysis”, “exertional”, “recurrent”, “equine”, “myopathy”, “chronic”, “tying up”, “muscle”, “malignant hyperthermia”, “myofibrillar myopathy”, “idiopathic rhabdomyolysis” o “polysaccharide storage myopathy”, excluyendo los resultados no redactados en español o inglés. Aunque la especie de interés de este trabajo es el caballo, se ha incluido también bibliografía sobre medicina humana para cubrir los aspectos menos conocidos en la especie equina. Finalmente, para la administración de las citas bibliográficas se ha empleado el gestor bibliográfico “Mendeley”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Generalidades

5.1.1 Estructura del músculo

Para comprender mejor los distintos aspectos de las afecciones musculares, es necesario conocer la estructura y función de los músculos. Dependiendo de las diferencias histológicas más generales, el tejido muscular se puede clasificar en dos grupos: liso y estriado, subdividiéndose este en cardíaco y esquelético (MacLeay, 2005), y resultando este último de interés para este Trabajo Fin de Grado.

El músculo estriado esquelético está compuesto por 75% de agua, entre 15 y 22% de proteína, 1% de hidratos de carbono, 1% de minerales y un contenido lipídico variable. Este tejido supone casi la mitad del peso vivo del animal, concretamente alrededor de un 40%, y es el responsable de iniciar los movimientos gracias a su capacidad de contracción (MacLeay, 2005).

Desde un punto de vista anatómico, en el músculo esquelético existen varios niveles de organización al estar compuesto por múltiples fibras musculares que se agrupan y se rodean de distintas capas de tejido conectivo que se prolongarán dando lugar a los tendones, uno a cada lado del vientre muscular. Este sería el primer nivel y es el más general, en el que se observa un vientre muscular y uno o más tendones. El movimiento del organismo se debe a la contracción de este vientre muscular, que permite el acercamiento de sus extremos tendinosos cuya inserción tiene lugar en distintos huesos implicados en una articulación, de forma que esta se flexiona (Cooper y Hausman, 2011).

El vientre muscular está rodeado por una vaina fibrosa de tejido conjuntivo denominado epimisio, que reúne las estructuras del interior llamadas fascículos musculares y que consisten en la agrupación de las fibras musculares. Dichos fascículos se encuentran envueltos por el perimisio, de igual naturaleza que la del epimisio (Cooper y Hausman, 2011).

En el siguiente nivel de organización, dentro de los fascículos, se hallan las fibras musculares o miofibras, recubiertas al igual que en los niveles anteriores por tejido conectivo que en este nivel se denomina endomisio (Figura 1). Su diámetro oscila entre 5 y 100 μm y contienen una elevada cantidad de núcleos, situados en la periferia, así como diversos orgánulos entre los destaca las mitocondrias (Klein, 2014).

Para entender mejor la fisiología que se describe en el siguiente apartado, es necesario explicar la anatomía de la miofibra. Su anatomía es, a grandes rasgos, similar al de cualquier otra célula animal dado que posee una membrana citoplasmática, un citoplasma y orgánulos celulares, pero con una denominación diferente (MacLeay, 2005).

A la membrana plasmática que recubre la totalidad de la fibra se le llama sarcolema, cuya peculiaridad es la formación de invaginaciones que tienen como objetivo establecer contacto entre el sarcolema y los retículos endoplásmicos (denominados retículos sarcoplásmicos, RS), situados individualmente a ambos lados de la invaginación. Así además de permitir la conducción del potencial de acción, también hacen posible la llegada del potencial a las cisternas terminales de los retículos situadas en el sarcoplasma (citoplasma celular), ya que estas acumulan el calcio necesario para la contracción del músculo. Este complejo se conoce como tríada, puesto que está formado por tres elementos: la invaginación, conocida como túbulo transverso o túbulo "T", y los dos RS. A continuación, en el sarcoplasma de la miofibra, se encuentra el siguiente nivel de organización: las miofibrillas (Valberg, 2012a).

Las miofibrillas son el resultado de la agrupación de sarcómeros, las unidades contráctiles del tejido muscular esquelético. Estas unidades, a su vez, están compuestas por la agrupación de miofilamentos delgados de actina y gruesos de miosina, proteínas encargadas de la contracción. La estriación transversal que confiere el nombre a este tipo de músculo radica, precisamente, en la estructura del sarcómero que se explicará a continuación (Figura 2) (Hall y Guyton, 2016).

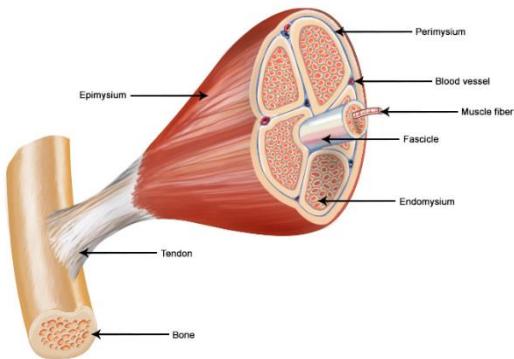


Figura 1. Estructura anatómica que muestra los distintos niveles de organización del músculo. <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/muscular/structure.html>. 19/11/2019. U.S.

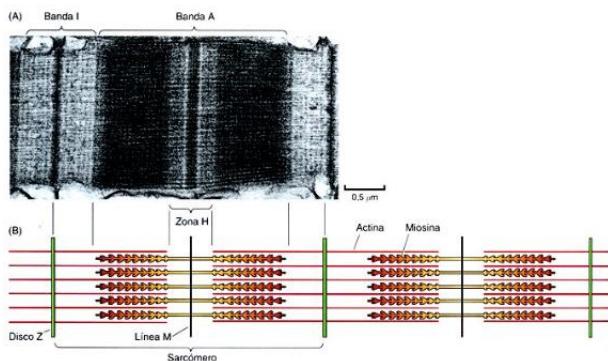


Figura 2. Esquema y visualización microscópica que muestra la estriación transversal del sarcómero (Cooper y Hausman, 2011).

Al observar los sarcómeros mediante microscopía electrónica, se pueden observar bandas alternadas oscuras (anisotrópicas, desvían la luz polarizada) y claras (isotrópicas, que no alteran la luz polarizada), que se conocen como bandas y zonas, y cuyo patrón se debe a la disposición de los miofilamentos de actina y miosina. En ambos extremos, el sarcómero se encuentra delimitado por el disco Z, lugar de unión de los filamentos de actina (Cooper y Hausman, 2011). Este disco atraviesa todas las miofibrillas uniéndolas entre sí a lo largo de la fibra muscular (Hall y Guyton, 2016). Los discos Z de una misma miofibrilla se encuentran conectados por una proteína llamada desmina, que además de enlazar los discos de un mismo sarcómero, parece que también lo hace entre miofibrillas adyacentes, favoreciendo la alineación de los sarcómeros (Valberg, 2008).

Comenzando desde el punto más externo del sarcómero se visualiza la banda I. Se trata de una banda clara, que solamente contiene filamentos de actina. Avanzando hacia el interior del sarcómero, seguida de la banda I, se encuentra la banda A. La banda A es oscura y contiene filamentos de miosina y de actina. En la parte intermedia del sarcómero, correspondiendo con la parte central de la banda A, se encuentra la zona H que contiene exclusivamente miosina. Finalmente, justo en el centro del sarcómero se sitúa la línea M, lugar en el que se anclan los filamentos de miosina. A cada lado de esta línea, los filamentos de actina y miosina van en sentidos opuestos, de forma que ambos estén orientados hacia la misma dirección en cada mitad del sarcómero (Figura 2) (Cooper y Hausman, 2011).

Además de los miofilamentos de actina y miosina, hay otras proteínas que favorecen la estabilidad del sarcómero como unidad contráctil. Las dos principales proteínas con esta función son la titina y la nebulina. La titina se extiende desde la línea M, en el centro, hasta el disco Z, en el extremo del sarcómero, e interviene en mantener centrados los filamentos de miosina. Por otra parte, se

cree que la acción de la nebulina guarda relación principalmente con el ensamblaje de los filamentos de actina (Cooper y Hausman, 2011).

Como se ha mencionado anteriormente, la contracción muscular se debe a la capacidad contráctil de la actina y la miosina, al desplazarse la miosina sobre la actina y provocar el acortamiento de los sarcómeros. La miosina del músculo esquelético (miosina II) es una proteína grande formada por dos cadenas ligeras y dos pesadas. En las cadenas pesadas se aprecia una cabeza globular y una cola larga en forma de α -hélice. Las colas de las dos cadenas pesadas se enrollan entre sí formando una estructura bipolar en forma de espiral, conocida como filamento grueso. Para completar el filamento, las cadenas ligeras se unen alrededor del cuello de la cabeza globular (Hill et al., 2006).

La actina es una de las proteínas más importantes y abundantes del citoesqueleto. En la célula muscular puede suponer hasta un 20% del total proteico, pero no es una proteína exclusiva de este tipo celular sino que también se encuentra en células no musculares interviniendo en funciones como la división celular, estructura de la célula, composición de protuberancias como las microvellosidades, etc. Los filamentos de actina (actina filamentosa F) se originan a partir de la polimerización de monómeros (actina-G), que debido a su disposición rotatoria forman una estructura en forma de doble hélice. Además, los monómeros de actina G están orientados en la misma dirección para conferir al filamento la polaridad necesaria para que el desplazamiento de la miosina sobre la actina se realice en una única dirección (Cooper y Hausman, 2011).

La polimerización de la actina G en actina filamentosa F es reversible y está controlada por proteínas de unión a la actina. Además, en los filamentos de actina se encuentran otras proteínas accesorias como la troponina y tropomiosina, encargadas de regular el inicio y cese de la contracción al intervenir en la interacción de la actina con la miosina. La tropomiosina se une a los filamentos de actina de forma longitudinal y se asocia a tres tipos de troponina: I (inhibitoria), C (de unión al calcio) y T (de unión a la tropomiosina) (Cooper y Hausman, 2011).

5.1.2 Fisiología de la contracción muscular

Las células musculares estriadas esqueléticas están inervadas por neuronas motoras cuyos cuerpos están localizados dentro del sistema nervioso central y cuyos axones viajan por el interior de los nervios periféricos hasta llegar al músculo, donde se ramifican en varias terminaciones nerviosas formando terminales presinápticos. Cada uno de estos terminales establece una sinapsis con una miofibra, de forma que una única neurona motora puede inervar varias fibras musculares. Al conjunto de sinapsis entre la neurona y todas las fibras que inerva se le denomina unidad motora (Klein, 2014).

La sinapsis consta de 3 elementos: zona presináptica (porción terminal de la neurona motora), hendidura sináptica (espacio entre las zonas presináptica y post-sináptica) y zona postsináptica (fibra muscular). La zona presináptica contiene numerosas vesículas que almacenan sustancias químicas conocidas como neurotransmisores, como es en este caso la acetilcolina (ACh). El potencial de acción que se transmite a lo largo del axón de la neurona desencadena en su región terminal la apertura de los canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, lo que permite la entrada de dicho ión y la consiguiente liberación a la hendidura sináptica del neurotransmisor ACh mediante exocitosis de las vesículas presinápticas. La ACh se difunde por la hendidura sináptica hasta llegar a la zona postsináptica, donde se une a los receptores nicotínicos de la ACh situados en el sarcolema, provocando la apertura o cierre de los canales iónicos y cambiando el potencial de la membrana (Valberg, 2008). Para la activación y apertura de dichos receptores es necesaria la unión de dos moléculas de ACh, que tras cumplir esta función serán hidrolizadas por la enzima acetilcolinesterasa. Una vez realizada la unión, se abren los canales iónicos y se produce la entrada de iones Na^+ del espacio extracelular contribuyendo a la despolarización de la membrana de la célula muscular. Esta despolarización viaja por la membrana hasta alcanzar un nuevo canal iónico de Na^+ y provocar su apertura, desembocando en la creación de un potencial de acción. Este potencial de acción viaja por el túbulo T de la tríada y llega al RS (Klein, 2014). En condiciones normales, el sarcoplasma es pobre en iones Ca^{2+} , encontrándose este acumulado en las cisternas del retículo. Cuando un potencial de acción llega, los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (conocidos como receptores de dihidropiridina, DHRP) se abren, y debido al acoplamiento mecánico que tienen los DHRP con los canales de calcio del RS (conocidos como receptores de rianodina, RYR1), los RYR1 también se abren dando lugar a la liberación del Ca^{2+} (Hall y Guyton, 2016). Este proceso se conoce como acoplamiento de la excitación-contracción. Finalmente, la contracción llega cuando el Ca^{2+} se une a la troponina C, que provoca un cambio conformacional en la tropomiosina dejando al descubierto los sitios de unión localizados en la actina para la cabeza de la miosina. Mediante un ciclo que incluye la unión con ATP y su hidrólisis en ADP+fosfato, las cabezas de miosina se flexionan y se relajan uniéndose y separándose de los sitios de unión ubicados en los filamentos finos de actina, creando un desplazamiento paralelo de los filamentos de actina a lo largo de los de miosina, acortándose el sarcómero y obteniendo la contracción. En ausencia de Ca^{2+} estos sitios de unión quedan cubiertos por la tropomiosina impidiendo la unión entre ambos tipos de filamentos, dando lugar a la relajación del sarcómero. Para que esto ocurra, los niveles de Ca^{2+} tienen que disminuir (Cooper y Hausman, 2011). Esto es posible gracias al transporte activo del Ca^{2+} libre citosólico hacia el retículo por parte de la bomba Ca^{2+} /ATPasa (SERCA, *sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase*), situada en la membrana del mismo (Valberg, 2012a). Para su activación, esta bomba necesita la hidrólisis de una molécula de ATP, y para el cese

de su actividad es necesaria una fosfoproteína llamada fosfolamban. Además, la inactivación del SERCA es promovida por la estimulación del RYR1 a concentraciones de calcio mioplasmático más altas (Valberg, 2008).

Finalmente, dependiendo del tipo de ejercicio, será necesaria una contracción más o menos rápida del músculo. Por ello, existen dos tipos de fibras en el músculo esquelético (I y II) cuyas proporciones en el músculo estriado esquelético están bajo control genético, y aunque todavía no esté claro, se ha sugerido que el entrenamiento causa un incremento en el número de las fibras. Ambos tipos se diferencian según la variabilidad de proteínas que conformen los elementos contráctiles, dando lugar a un rango amplio de isoformas para las cadenas pesadas y ligeras de miosina, tropomiosina y troponinas. Las fibras de tipo I o fibras lentas tienen una alta capacidad oxidativa, lo que confiere un aspecto rojizo al músculo, y su contracción depende de glucosa, oxígeno y ácidos grasos libres. Su actividad es lenta, puesto que el RS no recpta de forma rápida el calcio, lo que las hace aptas para actividades que se realicen durante periodos largos de tiempo, como por ejemplo las carreras de resistencia (raid) (MacLeay, 2005). Por el contrario, a las fibras de tipo II se las denomina fibras rápidas ya que tienen rápida recaptación de calcio, una alta velocidad ATPásica para la miosina y una gran actividad glucolítica, siendo las fibras adecuadas ante una contracción rápida para por ejemplo, ejercicios como las carreras de velocidad. Dentro de este tipo existen dos subtipos, el II A (cuya actividad se asemeja a las de tipo I) y II B (con una gran capacidad anaeróbica) (MacLeay, 2005).

5.2. Definición y clasificación de rabdomiolisis de esfuerzo

De todos los problemas musculares que afectan al atleta equino, la rabdomiolisis de esfuerzo es el más frecuente. Ello se ve reflejado en caballos destinados principalmente a pruebas que exigen un alto compromiso muscular, en los que la prevalencia de este tipo de rabdomiolisis es preocupantemente elevada, suponiendo un enorme obstáculo en cuanto a la realización del ejercicio se refiere, además de un serio problema de bienestar animal, puesto que uno de los síntomas más incapacitantes que caracteriza en parte a esta enfermedad es el dolor (Macleay 2000; Isgren et al., 2010). En el caso de la rabdomiolisis de esfuerzo, este dolor se manifiesta de forma general tras la realización de un periodo de esfuerzo tanto leve como extenuante. Es por esta razón por la adquiere este nombre que la resume con suma facilidad (Valberg, 2018).

Profundizando en la definición, la rabdomiolisis de esfuerzo se describe como una disfunción del sistema músculo esquelético dependiente de la actividad, en la que se produce necrosis de las células musculares y la consiguiente liberación al torrente sanguíneo de su contenido, incluyendo enzimas entre las que se encuentran la creatina quinasa (CK) y la aspartato aminotransferasa (AST), iones como calcio y potasio, y otras moléculas como la mioglobina (Atias et al., 2013).

La rabdomiolisis inducida por ejercicio se puede clasificar como crónica o esporádica. Para diferenciarlas es necesario monitorizar algunos aspectos como el rendimiento deportivo, condición física, programa de entrenamiento, duración del ejercicio, frecuencia con que aparecen los episodios de intolerancia al ejercicio y gravedad de los mismos (Valberg, 2018). Tanto los cuadros crónicos como esporádicos comparten una serie de aspectos en común, que se abordarán en conjunto en el siguiente apartado. Los aspectos específicos de cada tipo de rabdomiolisis se comentarán más adelante en los apartados correspondientes.

5.2.1 Generalidades

El factor común de algunas rabdomiolisis crónicas y agudas, descubierto desde que se comenzó a investigar esta enfermedad, es el descanso prolongado del animal junto con el consumo de una dieta rica en grano, seguido de un ejercicio extenuante. Así se llegó a la conclusión inicial errónea de que la causa principal era que, durante los días en los que no se entrenaba, se acumulaba una gran cantidad de glucógeno en el músculo, y que posteriormente era utilizado durante el entrenamiento obteniendo elevadas concentraciones de lactato (Annandale et al., 2005).

Síntomas

Esta patología se caracteriza por una gran variedad de signos clínicos. En algunos casos tan sólo es visible una disminución del rendimiento en el ejercicio y una cierta rigidez muscular, pero también pueden mostrar rechazo a realizar movimientos, acortamiento del paso (pudiendo confundirse con una laminitis), dolor y firmeza en los músculos de los cuartos traseros, ansiedad, sudor, taquipnea, taquicardia, hipertermia, posturas anómalas, síntomas de cólico, tiempo de relleno capilar aumentado, y mioglobinuria con un posible fallo renal (Beech, 1997; Foreman, 1998; Valberg, 2018). Sin embargo, en algunos casos estos síntomas no se observan (concretamente en algunas rabdomiolisis crónicas), ya que el animal puede padecer un episodio subclínico. Por ello son necesarias las mediciones de las enzimas musculares séricas CK y AST, indicadoras de la necrosis muscular.

Diagnóstico

Como se ha mencionado anteriormente, el síndrome de rabdomiolisis se caracteriza por la necrosis de las células musculares que conlleva a daños irreparables en el sarcolema con la consecuente liberación de los componentes intracelulares al torrente sanguíneo. Uno de los principales componentes liberados es la mioglobina, que puede dar lugar a una de las complicaciones más severas que se pueden encontrar: el fallo renal agudo. Este grave cuadro es común en rabdomiolisis crónicas y esporádicas (Schumacher, 2007; Aleman, 2008; Keen, 2011).

La mioglobina es una proteína localizada en el citoplasma de la célula muscular, encargada del almacenamiento y transporte de O₂. Está muy relacionada filogenéticamente con la hemoglobina, y juega un papel fundamental en condiciones de hipoxia celular (Shelton, 2004). La mioglobinuria se define como la presencia de mioglobina en la orina debido a la necrosis muscular precedente, que conlleva su liberación al torrente sanguíneo y posterior excreción por orina. Normalmente la mioglobina tiene una rápida depuración renal, manteniéndose a niveles plasmáticos bajos. Sin embargo, cuando tiene lugar una gran necrosis celular del músculo, las cantidades son demasiado altas y no pueden ser filtradas. Por ello, la mioglobina se acumula en el glomérulo, precipitando y obstruyéndolo. Asimismo, también provoca una toxicidad directa del epitelio tubular proximal, y dota a la orina de un característico color marronáceo (Shelton, 2004; Schumacher, 2007; Khan, 2009; Zorova et al., 2016). La mioglobinuria como método diagnóstico resulta poco sensible, ya que en algunos casos puede no ser visible en la orina o resolverse a comienzos del desarrollo del episodio de rabdomiolisis (Khan, 2009).

Por otra parte, la determinación de enzimas séricas más utilizada en las enfermedades musculares es la de la CK. La función de esta enzima es la de proporcionar el ATP necesario para la contracción muscular, al catalizar la conversión de fosfato de creatina y ADP, en creatina y ATP (Macleay et al., 2000). Esta reacción es la única fuente de energía para el músculo al iniciar el ejercicio, obteniéndose posteriormente la energía gracias a la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos libres (MacLeay, 2010). Se pueden encontrar tres isoenzimas de la CK formadas por la combinación de dos subunidades, M (músculo) y B (cerebro): CK-MM (presente en el músculo), CK-BB (presente en el cerebro) y CK-MB (presente en el miocardio). Según cuál se identifique, puede ayudar a encontrar el origen de la lesión. Durante el periodo fetal la única isoenzima presente es la CK-BB, pero tras el nacimiento y desarrollo del animal se encontrará posteriormente en el músculo una transición a CK-MB y finalmente a CK-MM, siendo esta última la más sensible para identificar el daño del músculo esquelético (Valberg, 2008). La cinética de esta enzima está muy influenciada por el ejercicio, tanto por el tipo, el tiempo y la duración (MacLeay, 2010). La actividad máxima de la CK aparece a las 4-6 horas tras el ejercicio y su disminución es rápida al tener una vida plasmática media de alrededor de 90 minutos (Macleay et al., 2000; Valberg, 2008). Aunque un aumento de la actividad de la CK puede mostrar un episodio de rabdomiolisis, no permite determinar la cantidad de masa muscular afectada, pues valores tres veces mayores al de la actividad enzimática normal, en ocasiones se corresponden solamente a la miólisis de 20 g de músculo (Harris et al., 1998).

Es importante considerar que en las rabdomiolisis crónicas puede que se manifiesten los signos clínicos o, por el contrario, que la patología curse de forma subclínica. En este caso, la

concentración de CK alcanza valores de hasta 30.000 UI/L (Macleay et al., 2000), siendo el máximo establecido del rango normal de 940 UI/L si se ha realizado algún ejercicio, o de 470 UI/L si no se ha realizado (MacLeay, 2010). En estos casos subclínicos la CK aparece aumentada de forma intermitente, por lo que para una mayor precisión en el diagnóstico puede servir de ayuda otra enzima, AST (Valberg, 2008). AST es una enzima que, aunque carece de especificidad orgánica por localizarse en otros órganos como el hígado, ofrece un apoyo diagnóstico junto a la CK muy importante y útil a la hora de tener constancia de que el paciente ha sufrido un episodio subclínico (Mack et al., 2014). Esta enzima alcanza su máximo de forma más tardía que la CK, a las 6-12 horas, pero persiste más tiempo en el plasma por lo que puede llegar a detectarse valores por encima del rango fisiológico hasta a los 10 días, frente a las 48 horas como máximo que lo hace la CK (Valberg, 2008).

Además de estas determinaciones generales para la detección del daño muscular, existen pruebas más específicas que se utilizan en el diagnóstico de las rabdomiolisis crónicas. Las técnicas más utilizadas dependiendo de la patología son la biopsia muscular para histopatología y para el test de contracción frente a la exposición de halotano-afeína, así como las pruebas genéticas (Barrey et al., 2011; Quist et al., 2011; Mack et al., 2014). Sin embargo, no hay que olvidar que previamente ha de realizarse un exhaustivo examen físico y una revisión de la historia clínica para caracterizar la frecuencia y gravedad de los episodios, así como para conocer si hay otros animales emparentados afectados por la sospecha de factores genéticos como se verá más adelante (Valberg et al., 1999a).

Tratamiento

El propósito del tratamiento es reducir tanto el dolor muscular y la ansiedad así como establecer una correcta fluidoterapia para restaurar desequilibrios hidroelectrolíticas y proteger al riñón (Valberg, 2006). Para una correcta sedación y analgesia, las sustancias utilizadas son alfa-2-agonistas como la xilacina o la detomidina combinadas con butorfanol. También pueden utilizarse fenotiazinas como la acepromazina, que incluso puede administrarse como profiláctico antes de cualquier situación que produzca estrés. Si el dolor es intenso, puede optarse por una infusión continua de detomidina, lidocaína o butorfanol. Otras sustancias menos utilizadas son el dimetilsulfóxido (por su función antioxidante, antiinflamatoria y diurética) y el metocarbamol (como relajante muscular). No se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (fenilbutazona, flunixin meglumine o ketoprofeno) en un primer momento por el posible daño que pueden provocar al riñón en una situación de deshidratación por la profusa sudoración, sumando además el daño que la mioglobina liberada puede ocasionar en este órgano (Valberg, 2006; Valberg et al., 2018).

Por todo ello, es imprescindible establecer una fluidoterapia apropiada que revierta la deshidratación y ayude al riñón a eliminar la mioglobina. El examen físico junto al hematocrito permitirá determinar el grado de deshidratación. Si no es grave, el tratamiento se centrará en la administración de fluidos por sonda nasogástrica, pero si es severa será necesaria una fluidoterapia intravenosa con soluciones cristaloides isotónicas que puede suplementarse para tratar de corregir la hipocalcemia, hipercaliemia e hipocloremia. Se pueden tomar muestras secuenciales de orina del caballo durante de la administración de líquidos intravenosos para monitorizar la mioglobinuria, urea y creatinina. Si la producción de orina es escasa o nula, lo más conveniente será la administración de un diurético previamente establecida la correcta hidratación (Naylor, 2014).

Rabdomiolisis esporádicas

En los casos esporádicos, el historial del paciente muestra un adecuado rendimiento antes del comienzo del episodio, pero de repente se ve interrumpido por la manifestación de signos clínicos propios de un problema muscular. Esta aparición tan brusca se debe a algún factor extrínseco que altera la funcionalidad muscular (Valberg, 2006). Algunos ejemplos son:

- Esfuerzo excesivo sin un entrenamiento adecuado previo, con una posterior depleción electrolítica (Jeong-su et al., 2005).
- Desequilibrios nutricionales en dietas en las que predomina un alto porcentaje de carbohidratos no estructurales y un bajo porcentaje de forraje (Valberg, 2018). Dentro de estos, está descrito por varios autores que los déficits de selenio y vitamina E predisponen a la rabdomiolisis. Aunque ambos son necesarios para el funcionamiento muscular, no todos los pacientes que presentan rabdomiolisis tienen esa deficiencia nutricional (McLean, 1973; Aleman, 2008).
- Ejercicio durante el padecimiento de una enfermedad viral o en días calurosos y húmedos, en los que el caballo no es capaz de controlar su termorregulación (Foreman, 1996).

Algunos ejemplos de otros factores menos frecuentes son:

- El estrés oxidativo durante el ejercicio exhaustivo. Durante la actividad física, las necesidades de oxígeno (O_2) se incrementan considerablemente, al igual que la producción de lactato. Esta demanda conlleva a la alta producción de radicales libres que dañan componentes de la célula muscular como la membrana lipídica, proteínas, carbohidratos e incluso el ADN. Si los antioxidantes del organismo, como la vitamina E y el glutatión, están en depleción respecto a las sustancias oxidantes, se produce este estrés (El-Deeb y El-Bahr, 2010).
- Alteraciones hormonales. Son varios los autores que hablan sobre una mayor incidencia en hembras que en machos, y aunque se sospecha de que los estrógenos adquieren un papel

importante en este proceso, todavía se desconoce la causa (Harris, 1991; Beech, 1997; McGowan et al., 2005). También se propuso el hipotiroidismo como posible desencadenante, pero hay estudios que lo descartan (Isgren et al., 2010; Valberg, 2012a).

La resolución completa del cuadro esporádico es posible con una terapia de soporte adecuada y una vuelta progresiva al ejercicio, incluyendo ciertos cambios de manejo para prevenir nuevos episodios. Sin embargo, ante un nuevo caso de rabdomiolisis tras una correcta profilaxis, el diagnóstico se redirigirá hacia una forma crónica (Valberg, 2012a).

Rabdomiolisis crónicas

En los casos crónicos, los factores extrínsecos anteriormente descritos no son los principales agentes etiológicos, sino que hay una alteración intrínseca en el funcionamiento del músculo, siendo en algunos casos debido a un componente genético (Aleman et al., 2004; McCue et al., 2008a, 2009a; Stanley et al., 2009).

En esta sección, se encuentran la rabdomiolisis recurrente del ejercicio, la miopatía por almacenamiento de polisacáridos tipo 1 y 2, la miopatía miofibrilar, la hipertermia maligna y la rabdomiolisis crónica idiopática del ejercicio (Valberg, 2018). A continuación, se tratarán en mayor detalle cada uno de estos tipos de rabdomiolisis de esfuerzo crónicas.

5.3 Rabdomiolisis crónicas asociadas al ejercicio

5.3.1 Rabdomiolisis recurrente del ejercicio

5.3.1.1 Etiología

La rabdomiolisis recurrente del ejercicio (RRE) es la rabdomiolisis crónica con mayor prevalencia en los Pura Sangre Inglés, con entre un 5% y un 7% de animales afectados a nivel mundial y una frecuencia de presentación del 6% en razas norteamericanas (Isgren et al., 2010). El estudio realizado por Hunt et al., 2008 muestra la incidencia en caballos de sangre caliente, en la que de 132 caballos, el 12% padecían RRE (Hunt et al., 2008). Estos valores tan elevados hacen sospechar de un predisposición genética, debido al alto grado de parentesco que comparten los Pura Sangre Inglés o incluso las razas obtenidas a partir de ellos (MacLeay, 2005).

Los factores de riesgo son los que se pueden encontrar en todas las rabdomiolisis de esfuerzo, como el género y la edad, encontrándose en general más prevalencia en las hembras. Sin embargo, en este subtipo de rabdomiolisis destacan también como factores predisponentes la corta edad del animal y el temperamento, ya que varios autores han relacionado el comportamiento nervioso, más propio de los animales jóvenes, con una mayor frecuencia de aparición de episodios de rabdomiolisis (MacLeay et al., 1999; McGowan et al., 2002; Isgren et al., 2010). Respecto al género, sigue sin estar claro por qué influye en la prevalencia. Se ha descartado que el estro tenga alguna relación pero se ha propuesto que tenga que ver con el temperamento, ya que las hembras

generalmente son menos tranquilas que los machos (Frauenfelder et al., 1986; MacLeay, 2005). Aunando los factores temperamento, género y edad, algunos autores como McGowan et al. 2002 sugieren que los pacientes con mayor riesgo son las hembras de dos años (McGowan et al., 2002).

Además de factores intrínsecos como el sexo y la edad, otro factor de riesgo muy importante por influir sobre el temperamento es la alimentación. La administración de elevadas cantidades de concentrado podría aumentar la frecuencia de los episodios, ya que al subir el porcentaje de energía en la dieta, la excitabilidad del paciente aumenta considerablemente, retroalimentando positivamente el temperamento nervioso (Harris, 1991; McGowan et al., 2002). Por otra parte, el tipo de ejercicio parece ser también importante, pues se ha demostrado que la frecuencia de los episodios aumenta cuando los caballos son sometidos a un nuevo esfuerzo con un ritmo más lento como el trote, mientras que la frecuencia disminuye en situaciones en las que el ritmo es mucho más elevado como es el ejemplo de las carreras (Macleay et al., 2000; Valberg, 2006).

La sospecha de la posible existencia de una base genética llevó a estudiar las frecuencias alélicas de marcadores genéticos polimórficos usados para la identificación, con el fin de comprender mejor el modo de herencia. En estos estudios, las frecuencias alélicas de ciertos marcadores fueron mayores en caballos Pura Sangre Inglés con RRE que en Pura Sangre sanos, sugiriendo una genética común que pudiera estar asociada a esta patología, sin ser ninguno de estos marcadores el responsable de la misma (Collinder et al., 1997). De esta forma se sugiere la existencia de una base potencialmente hereditaria, obteniendo quizás una de las razones que explicarían la elevada prevalencia de la RRE (Valberg, 2006). Motivos como la alta heredabilidad de la RRE, apoyan la teoría de que el origen radique en un defecto genético. Tras realizar estudios con el objetivo de averiguar cómo es realmente el patrón de herencia, se descartó que la alteración pudiera estar ligada al cromosoma X, dado que los sementales con RRE podían producir potros machos con RRE. También se descartó que fuera un patrón de herencia recesivo, pues progenitores afectados pueden producir un potro sano (Dranchak et al., 2005). Por tanto, se sospecha de una mutación con un patrón de herencia autosómico dominante en algún locus responsable de la regulación del calcio intracelular, dando como resultado una contracción muscular anormal (Mlekoday et al., 2001; Dranchak et al., 2005). Por ello, se sugiere informar a los criadores de que la descendencia de un progenitor afectado podría tener un 50% de posibilidades de padecerla (Dranchak et al., 2005).

5.3.1.2 Patogenia

Con la nueva teoría de la causa genética se descarta la antigua creencia errónea de que la acidosis láctica era la responsable de los signos clínicos, apoyada por el nulo efecto que tiene la administración de bicarbonato (McKenzie et al., 2003). Al no conocerse qué gen o genes están implicados en la RRE, no puede saberse la alteración exacta de la fisiología muscular que conduce

al desarrollo de la patología. Sin embargo, la investigación en esta enfermedad ha logrado aportar datos relevantes sobre su patogenia. La pruebas de laboratorio más utilizadas hasta el momento, que encaminan al diagnóstico y ayudan a comprender mejor la fisiopatogenia, son la contracción *in vitro* de fibras musculares esqueléticas aisladas, obtenidas mediante biopsia muscular, y la evaluación de su respuesta ante el uso de cafeína o halotano (Nollet y Deprez, 2005; Barrey et al., 2011). Debido a la alta concentración de Ca^{2+} en la célula muscular, de la que ya se tenía constancia varios años atrás (Beech et al., 1988), se elaboraron varias teorías sobre la fisiopatogenia. Lo más probable es que el defecto resida en algún aspecto de la regulación del Ca^{2+} intracelular (en bombas, intercambiadores o canales de calcio del sarcolema) (Mlekoday et al., 2001), como podrían ser un aumento en la actividad del receptor RYR1 o una disminución de la actividad del SERCA (Mickelson y Valberg, 2015).

El problema principal recuerda al de la hipertermia maligna al estar alterada la homeostasis del Ca^{2+} , e incluso por la manifestación de un cuadro de rabdomiolisis durante la anestesia (Lentz et al., 1999, 2002), como se describirá más adelante. Sin embargo, finalmente se excluyó que la causa se encontrara en el canal de liberación de calcio del RS, que es la base de la mayoría de las formas de hipertermia maligna, o en la bomba Ca^{2+} /ATPasa. Por lo tanto, se han eliminado como causa las mutaciones en el RYR1, SERCA1 y DHPR (Loke y MacLennan, 1998; Mlekoday et al., 2001; Dranchak et al., 2006).

También se comprobó que los caballos con RRE padecían una disfunción en la cinética de la contracción/relajación, y se propuso que los miofilamentos eran altamente sensibles a la activación por parte de los iones de Ca^{2+} , es decir, que la contracción se iniciaba a bajas concentraciones de Ca^{2+} , obteniendo una contracción más rápida. Sin embargo, algunos autores han descartado esta hipótesis tras realizar estudios *in vitro* (Beech et al., 1993; Mlekoday et al., 2001). Finalmente, la idea más reciente y todavía en investigación, es la baja expresión de los genes involucrados en la síntesis mitocondrial de ATP. Este déficit de ATP puede llevar a la debilidad muscular y a la inhibición de la relajación, ya que es necesario tanto para el acoplamiento de la miosina con la actina, como para la recaptación de Ca^{2+} puesto que, como se ha descrito anteriormente, la bomba SERCA necesita la hidrólisis del ATP para poder descender las concentraciones de Ca^{2+} en el sarcoplasma. Al no ser posible la recaptación, el calcio citosólico aumenta e inhibe la relajación, generándose una tensión mecánica sobre el citoesqueleto que afecta a la integridad de la fibra muscular, activándose enzimas como la fosfolipasa A2 y favoreciendo la producción de ROS (Barrey et al., 2011). Al activarse, la fosfolipasa A2 altera los fosfolípidos mitocondriales y de otras membranas, favoreciendo la liberación de lisofosfolípidos, que perturbarán la organización de los lípidos de la membrana del sarcolema causando la

liberación del contenido intracelular, incluidas enzimas musculares, al torrente sanguíneo (El-Ashker, 2011; Gissel, 2005).

5.3.1.4 Signos clínicos y diagnóstico

En el caso de la RRE, el desencadenante de los episodios es la realización de cualquier actividad, la excitación e incluso la anestesia con halotano (Valberg et al., 1999a), siendo más frecuente su aparición cuando, tras un ejercicio intenso, se somete al animal a actividades menos exigentes (Aleman, 2008; Mickelson y Valberg, 2015). Artículos como el de MacLeay et al. 2000 reflejan la influencia que tiene el ejercicio e incluso la alimentación sobre esta enzima. La conclusión fue que los valores de la CK aumentan tras la administración de una dieta rica en grano y tras realizar ejercicios como el trote, pero se mantiene en valores normales antes de que el animal trabaje, e incluso los valores resultan más bajos si la dieta es más rica en grasa que en carbohidratos. La explicación a todo esto es el nerviosismo que produce tanto el consumo de elevadas cantidades de grano, como ejercicios que reprimen el temperamento del animal. Incluso se ha hecho referencia a que la vuelta al ejercicio tras un periodo de descanso también aumenta esta ansiedad, entendiendo así el origen del conocido término de “enfermedad del lunes” (Mckenzie et al., 2003). Además, este nerviosismo queda reflejado en la aumentada respuesta postpandrial de la glucosa y de la insulina, y el aumento del cortisol (Harris y Rivero, 2017).

La RRE, como se ha dicho anteriormente, puede tener una importante influencia genética, por lo que los análisis genéticos deberían ser las pruebas diagnósticas por excelencia en este tipo de patologías. Estos test están comercialmente disponibles para patologías en las que se conoce exactamente la alteración genética, como la MAPS1. Sin embargo, en otros proceso como la RRE y MAPS2 todavía no existen pruebas genéticas fiables ya que no se conoce con exactitud la etiología (Valberg, 2012a; Mickelson y Valberg, 2015). Por ello, la prueba estrella hasta el momento para obtener un diagnóstico definitivo de RRE es el test de contracción inducida por la cafeína o el halotano in vitro. Para ello es necesaria la biopsia, que casi siempre se utiliza de forma rutinaria como paso preliminar para la identificación de cualquier trastorno muscular (Valberg, 2012a) y que es poco invasiva para el tejido. Hay dos técnicas para la obtención de la biopsia: cirugía abierta o biopsia percutánea. En ambas, las muestras escogidas suelen ser de los músculos semimembranosos o semitendinosos, pero en la percutánea también se toma el músculo intercostal (Finno et al., 2010; Mckenzie, 2017). El test de contracción inducida por cafeína o halotano consiste en la disposición de una muestra (estimulada eléctricamente) de músculo en un baño con solución tampón, y el posterior añadido de distintas concentraciones de cafeína o halotano, registrando la velocidad y la fuerza de contracción de las fibras musculares mediante electromiografía. Dependiendo de a qué concentración y con qué fuerza se contraen, se obtendrá

un resultado positivo (si es a bajas concentraciones y muestran una gran fuerza) o negativo, revelando una posible regulación defectuosa del calcio y una hipersensibilidad a la cafeína (Beech et al., 1993).

Aprovechando la biopsia se puede realizar un estudio histopatológico, aunque los únicos hallazgos están presentes en las fibras de tipo 2a y 2 b, y son la presencia de núcleos centrales (en condiciones normales son periféricos), variaciones en el tamaño de las fibras musculares, e infiltrados de células inflamatorias (Lentz et al., 1999; Valberg et al., 1999b; Keen, 2011).

5.3.1.5 Tratamiento

Como tratamiento específico se utiliza el dantroleno sódico, un relajante muscular que modifica la fase de acoplamiento excitación-contracción, mediante la supresión de la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico al interactuar con el RYR1 (McKenzie et al., 2010). Se utiliza principalmente como profilaxis para enfermedades como la RRE y la hipertermia maligna en caballos y para trastornos musculares espásticos y también hipertermia maligna en humanos (McKenzie et al., 2004; Scalco et al., 2016).

Suele usarse como tratamiento preventivo (bloqueando los canales de RYR1), aunque también ayuda a controlar un episodio de rabdomiolisis mediante la reducción de la concentración de calcio y la aceleración de la recaptación del ion (Edwards et al., 2003; Scalco et al., 2016). Generalmente la administración es por vía oral 90 minutos antes de la actividad física, pues es en este tiempo donde el dantroleno alcanza su concentración máxima en plasma (McKenzie et al., 2004). Varios estudios muestran una disminución de la actividad de la CK post-ejercicio, del calcio sarcoplásmico y de los signos clínicos, asociados a la administración de este fármaco (López et al., 1987, 1995). Las recomendaciones para el uso del dantroleno en caballos con RRE incluyen dosis bajas (menores de 4mg/kg, siendo habitualmente 2mg/kg) para evitar el efecto hepatotóxico que se ha documentado en humanos (Chan, 1990; McKenzie et al., 2004).

La hidroxilación del dantroleno es la principal vía de eliminación, pero el mecanismo fisiológico por el cual tiene lugar aún no está claro. Tras esto, el dantroleno se metaboliza en 5-hidroxidantroleno, que tiene una acción similar pero que alcanza una concentración plasmática casi el doble que la del dantroleno, lo que refleja el rápido metabolismo de este fármaco (Edwards et al., 2003; McKenzie et al., 2004; Taylor et al., 2010). La excreción tanto del dantroleno como de su metabolito se realiza por la orina, y mientras que un gramo de dantroleno no se detecta a las 24 h post-administración, su metabolito puede permanecer hasta 168 horas en la orina, dato interesante en cuanto al dopaje pues esta sustancia está prohibida en países como Estados Unidos (McKenzie et al., 2004; Taylor et al., 2010).

Otro tratamiento específico para la RRE es el uso de anticonvulsivos como la fenitoína, que ha demostrado ser un buen preventivo. Tras su administración por vía oral, actúa en los canales iónicos de sodio y calcio tanto del músculo como de la placa sináptica aunque todavía no está claro su mecanismo de acción, pero se ha comprobado que normaliza los tiempos prolongados de relajación muscular que sufren los caballos con RRE. Sin embargo, su empleo conlleva una serie de precauciones, ya que a dosis altas puede provocar una intoxicación dando lugar a ataxia y sedación, por lo que hay que ajustar la cantidad según el individuo. Por otra parte, su uso no es muy frecuente debido a su alto precio y su interacción con otros fármacos (Beech, 1997).

El resto del tratamiento consistirá en manejar correctamente los factores ambientales y dietéticos, ya que una nutrición adecuada y cambios en el manejo pueden ayudar a reducir los episodios clínicos (Harris y Rivero, 2017). Concretamente, se recomienda ejercicio rutinario evitando en lo posible el descanso prolongado, así como también reducir el consumo de dietas ricas en almidón ya que favorecen la necrosis muscular (intentando que como máximo supongan un 10% de la energía digestible), y sustituyendo ese necesario aporte calórico por otras dietas en las que el 15-25% de la energía digestible provenga de la grasa (Harris y Rivero, 2017). Para lograrlo, se utilizan productos como arroz y salvado de trigo que demuestran reducir la actividad de la CK en suero después del ejercicio, y se evitan el maíz, la avena y la harina de trigo (Mckenzie et al., 2003; Ribeiro et al., 2004; Finno et al., 2010; Valberg, 2013).

Se desconoce la razón de esta asociación entre las dietas grasas y la reducción del número de episodios de RRE. Hay autores que señalan una relación entre la dieta grasa y un efecto calmante, al demostrar el descenso de cortisol plasmático y la estabilización de la glucemia e insulinemia, en contraposición a las dietas ricas en grano (Finno et al., 2010). No obstante, se ha observado que solamente la administración de esta dieta no es suficiente, sino que tiene que ir acompañada de estrategias de manejo que minimicen el reposo y fomenten el ejercicio diario (Mckenzie y Firshman, 2009).

5.3.2. Miopatía por almacenamiento de polisacáridos de tipo 1 y 2

5.3.2.1 Etiología y patogenia

En 1932, ya se le hizo referencia a esta patología al proponer que la rabdomiolisis era el resultado de realizar ejercicio tras la acumulación de glucógeno en el músculo en los días de descanso, pero fue en 1992 cuando se describió por primera vez en la raza Cuarto de Milla. En este estudio se confirmó mediante la biopsia muscular de los pacientes, la relación entre la acumulación de glucógeno en las fibras de tipo 2 del músculo estriado esquelético y la rabdomiolisis crónica por ejercicio (Valberg et al., 1992). En artículos posteriores su definición es más concreta, ya que la describen como una alteración del metabolismo energético del músculo estriado esquelético,

caracterizada por una acumulación excesiva de polisacáridos resistentes a la amilasa como el glucógeno, la glucosa-6-fosfato y las inclusiones de polisacáridos complejos (Aleman, 2008). Se añadieron agregados de glucógeno sensible a la amilasa y la presencia de lagos de glucógeno en la zona subsarcolemal, como posibles características de diagnóstico (Williams et al., 2018).

La miopatía por almacenamiento de polisacáridos tipo 1 (MAPS1) es un trastorno metabólico hereditario, atribuido a una mutación autosómica dominante específica del gen GSY1, encargado de codificar la enzima glucógeno sintasa del músculo estriado esquelético. Sin embargo, existen otros casos con un diagnóstico histopatológico confirmado de MAPS que son negativos a esta mutación (McCue et al., 2008a). Por tanto, pueden diferenciarse dos subtipos de MAPS, el 1 y el 2, siendo la MAPS1 en la que existe la mutación y tinción anormal de ácido periódico de Schiff (PAS), y la MAPS2 en la que también hay una tinción anormal pero no hay evidencias de una posible mutación (Lewis et al., 2017).

Las razas más comúnmente afectadas son el Cuarto de Milla, cuya prevalencia está entre el 6% y el 12% en los Estados Unidos. También se ha encontrado en razas afines a la Cuarto de Milla como los Paint Horse y Appaloosas, cuya prevalencia exacta no está clara (McCue y Valberg, 2007), y en razas europeas como belgas (Firshman et al., 2005), irlandesas y alemanas cuya prevalencia está alrededor de un 36%, aunque gran parte de este porcentaje puede no presentar signos clínicos (Johlig et al., 2011). También se ha documentado esta patología en los Pura Sangre Inglés, Pura Raza Árabes e incluso Pura Raza Español, pero su prevalencia es mucho menor (Quiroz-Rothe et al., 2002). El motivo de la baja prevalencia de la mutación en estas y otras razas como Shires, pueden estar influenciadas por la geografía y la divergencia genética (McCue et al., 2010). Finalmente, Johlig y colaboradores en 2011 llevaron a cabo un estudio sobre los factores de riesgo extrínsecos de la MAPS, obteniendo como resultados el género femenino, la edad avanzada (alrededor de los 14 años), realizar ejercicio de forma poco frecuente y el consumo de una elevada cantidad de concentrado (Johlig et al., 2011).

Para destacar la importancia de esta patología, es necesario recordar qué formas tiene el músculo de obtener la energía necesaria para la contracción. La primera vía energética del músculo es la hidrólisis del ATP. Sin embargo, el almacenamiento de este metabolito es escaso, así que para su restauración son necesarios procesos como la fosforilación oxidativa o no oxidativa. En presencia de oxígeno, los sustratos para la administración de energía son tanto la glucosa como los ácidos grasos. La glucosa es absorbida del plasma por la célula muscular a través de 2 transportadores de glucosa: GLUT4 y GLUT1. El GLUT4 se encuentra tanto en el sarcolema como en vesículas intracelulares que migran al sarcolema en respuesta a la insulina. Una vez en el sarcoplasma, la glucosa sufre una serie de reacciones bioquímicas para obtener glucógeno, en las que interviene

la ya mencionada enzima glucógeno sintasa (Westermann et al., 2007; Tarnopolsky, 2018). En la MAPS I, la mutación en el gen GYS1 que codifica la isoforma de la enzima ramificadora glucógeno sintasa conlleva la producción de glucógeno anormal (menos ramificado), que se acumula en exceso en el músculo, por lo que se define a la MAPS como una alteración en el metabolismo energético del músculo. Concretamente, la mutación en el gen GYS1 consiste en un cambio puntual de una guanina por una adenosina (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el codón 309, lo que produce la sustitución en la cadena proteica de la enzima del aminoácido arginina por histidina (Arg309His) (McCue et al., 2008b). El resultado es un aumento en la actividad enzimática que implica un mayor transporte de glucosa (debido a una mayor sensibilidad a la insulina y altas concentraciones de glucosa-6-fosfato) y síntesis de glucógeno, que se acumula en el músculo estriado esquelético llegando a acumular hasta 1,5 veces más glucógeno de lo normal (Valberg et al., 1999b; Annandale et al., 2004; Colgan et al., 2006; Williams et al., 2018). Este hallazgo se contrapone a la hipótesis anterior de que los animales con MAPS1 tenían una capacidad deficiente para descomponer el glucógeno, conduciéndolos a la respiración anaeróbica y la acumulación de lactato (Keen, 2011). Lo que ocurre realmente es que, al no producirse correctamente el glucógeno, la célula muscular no puede utilizarlo para obtener energía resintetizando ATP, lo que activa a la enzima adenosín monofosfato deaminasa. Esta enzima tiene como función producir un metabolito energético llamado inositol monofosfato que interviene en la síntesis de ATP y cuyo acúmulo en grandes cantidades tras el ejercicio refleja una interrupción del suministro energético en el músculo, lo que favorece el desarrollo de la abdomiolisis (Annandale et al., 2005).

Debido a esta alteración en el metabolismo energético, los pacientes con este defecto experimentarán una crisis energética, con limitaciones para realizar ejercicio incluso a bajas intensidades y con un aumento de la frecuencia cardiaca y respiratoria al inicio de la actividad física. Si un paciente con un defecto glicolítico o glicogenolítico aumenta la intensidad bruscamente o realiza un ejercicio al que no está acostumbrado, puede sufrir un episodio de abdomiolisis (Tarnopolsky, 2018).

Por otra parte, la MAPS 2 se define igualmente como un trastorno metabólico del músculo estriado esquelético que produce una acumulación excesiva de polisacáridos no estructurales pero, a diferencia de la MAPS1, no se ha encontrado ninguna mutación genética que la cause, ni tan siquiera una explicación de su fisiopatogenia (Lewis et al., 2017). Parece ser una patología común en caballos de sangre caliente, frente a la MAPS1 que es más común en caballos de sangre fría. En el estudio realizado por Lewis et al., 2017, se descubrió que el 92% de los caballos de sangre caliente que padecían MAPS no presentaban la mutación relacionada con MAPS1 por lo que, realmente eran positivos a MAPS2 (Lewis et al., 2017). Otros estudios sobre prevalencia de MAPS2 muestran valores de un 28% en los Cuartos de Milla (McCue et al., 2006).

A diferencia de la MAPS1, las concentraciones medias de glucógeno muscular pueden estar en rango (aunque todavía no se ha encontrado una explicación para ello), y la edad de presentación promedia es de 6 años (Lewis et al., 2017; Williams et al., 2018).

5.3.2.2 Diagnóstico

Además de todas las pruebas mencionadas en el capítulo de generalidades, para diagnosticar estas dos patologías es necesaria también la biopsia y, en el caso de MAPS1, el test genético, que es la prueba más utilizada actualmente (Westermann et al., 2007). Además, se podrían añadir otras pruebas como la medición de la sensibilidad a la insulina para la MAPS1 (Colgan et al., 2006).

En MAPS 1, la biopsia se suele realizar a partir de los 7-12 meses de edad, que es cuando ya se pueden observar las alteraciones del músculo típicas de la MAPS 1 (De La Corte et al., 2002). La técnica utilizada tanto en MAPS1 como en MAPS2 es la biopsia abierta, tomando tejido de los músculos semimembranoso y semitendinoso (Firshman et al., 2003). Los hallazgos histopatológicos que se encuentran en un paciente con MAPS1 son la centralización de núcleos, y la presencia anormal en las fibras de tipo 2a y 2b de inclusiones de β -glucógeno positivas a la tinción PAS con alta resistencia a la digestión de la amilasa, situadas en el sarcoplasma y en la zona subsarcolemal, aunque otros autores sugieren que estas inclusiones subsarcolemales son sensibles a la amilasa (Valberg et al., 1992; Colgan et al., 2006; McCue et al., 2006).

Por el contrario, en la biopsia de la MAPS2 la tinción PAS es positiva, pero el polisacárido anormal tiene una apariencia granular fina, y en ocasiones homogénea, que es sensible a la amilasa. Estos depósitos se acumulan bajo el sarcolema, y parecen consistir en partículas de glucógeno beta que no están unidas a la membrana (McCue et al., 2009b).

Finalmente, para la MAPS1 existen test genéticos que resultan muy específicos y sensibles para el diagnóstico. Básicamente consiste en la extracción del ADN de muestras de pelo o sangre para su posterior aislamiento y obtención el genotipo GYS1 mediante PCR, y posterior digestión con enzimas de restricción (*Restriction fragment length polymorphism, RFLP*) (Quist et al., 2011).

5.3.2.3. Tratamiento

El tratamiento de la MAPS se basa, además de los puntos comunes entre las rhabdomiolisis de esfuerzo descritos anteriormente, en la dieta y el ejercicio. Las dietas recomendadas son similares a las que consumen los caballos con RRE, es decir, baja en almidón y alta en grasa. El objetivo es no favorecer el metabolismo de los carbohidratos para reducir las concentraciones de insulina y la absorción de glucosa, promoviendo el aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres para priorizar la oxidación de estos sobre el metabolismo de la glucosa (Ribeiro et al., 2004). Para conseguirlo, hay que evitar aportar grandes cantidades de polisacáridos no estructurales

(intentando que supongan el 10% o menos de la energía digestible), y tratar de que al menos un 13% de las calorías necesarias diarias provengan de una fuente grasa siempre si sobrepasar el 20% para evitar posibles problemas con la digestibilidad (Colgan et al., 2006; Mckenzie y Firshman, 2009). Además, se cree que reduciendo los polisacáridos no estructurales se aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma, favoreciendo aún más la oxidación de estos frente al metabolismo de la glucosa (Ribeiro et al., 2004). La fuente de grasa más utilizada, al igual que en la RRE, también es el salvado de trigo y el arroz, y en este caso, el consumo de forraje resulta beneficioso al ser alto en polisacáridos estructurales y bajo en no estructurales (Firshman et al., 2003; Colgan et al., 2006).

Finalmente, cabe recordar que la dieta debe ir acompañada de un adecuado entrenamiento, evitando en lo posible los días de descanso. Además, en caballos con MAPS, el ejercicio diario mejora la capacidad oxidativa del músculo, reduciendo la aparición de los episodios (Ribeiro et al., 2004). Sin embargo, la mejora de los pacientes no se observa hasta aproximadamente 4 meses después de iniciar el cambio en la dieta y el programa de ejercicio (Colgan et al., 2006).

5.3.3 Miopatía miofibrilar

5.3.3.1 Etiología y patogenia

La miopatía miofibrilar (MMF) es una patología descubierta recientemente, por lo que no hay datos fiables sobre la prevalencia, pero sí que se ha comenzado a describir en ciertas razas de sangre caliente como la Pura Raza Árabe (Valberg et al., 2017). La MMF se caracteriza por la desintegración del disco Z del sarcómero, motivo por el que en las fibras musculares el glucógeno y la desmina se acumulan con un patrón de distribución anormal, impidiendo la correcta contracción de la célula muscular. Se llegó a la conclusión de que la alteración miofibrilar da lugar a una acumulación atípica de glucógeno, pudiendo confundirse el diagnóstico con la MAPS2 (Mckenzie, 2017), pero con la diferencia de que la MMF no es consecuencia de una alteración en el metabolismo del glucógeno, ya que sus concentraciones en el músculo son normales (Mckenzie et al., 2016). Sin embargo, ahora se piensa que la MAPS2 representa, en cambio, una afección de tipo MMF (Mckenzie, 2017).

Se sospecha de una causa genética que probablemente involucre mutaciones en secuencias de DNA que afecten a componentes del disco Z (Boateng y Goldspink, 2008; Selcen, 2011), más concretamente en secuencias de codificación de desmina. Sin embargo, todavía se desconoce la etiopatología concreta al no saber con exactitud qué genes están implicados (Valberg et al., 2018).

En los hallazgos histopatológicos se observa una acumulación ectópica de desmina o de polisacáridos, una alteración estructural del sarcómero (concretamente la desintegración del disco Z), y una disruptión de la alineación de las miofibras de tipo 2a. La disruptión de las miofibrillas,

debida a la desintegración del disco Z, es lo que favorece la mala distribución del glucógeno y la desmina, acumulándose estos componentes en las zonas afectadas desprovistas de disco Z (Valberg et al., 2016). Todo ello dificulta que se lleve a cabo la contracción muscular, lo que provoca una severa alteración del rendimiento atlético (Selcen y Carpén, 2008; Valberg et al., 2017).

En la histopatología de la MMF también se puede apreciar la acumulación de α -cristalina tipo B, otra de las proteínas que interviene en la estructura del disco Z. Esta proteína está presente principalmente en el cristalino ocular, aunque se encuentra también en el músculo esquelético con el objetivo de asegurar el correcto plegamiento de las proteínas del disco Z y protegerlas del daño inducido por el estrés. Para ello, la α -cristalina tipo B aumenta su expresión durante la actividad física (Boateng y Goldspink, 2008; Selcen, 2011).

En el estudio realizado por Valberg et al. en 2018 se observó que en la MMF también se producían cambios en la expresión de genes involucrados en la actividad oxidoreductasa, el metabolismo de los ácidos grasos y de los aminoácidos, la apoptosis y la degradación proteosómica (Valberg et al., 2018). En concreto, se detectó expresión diferencial de genes y proteínas implicados en el metabolismo de la cisteína, cuya relación con el daño muscular deriva del papel protector de la cisteína en la fatiga muscular. Esto se debe a que la cisteína da lugar a numerosos antioxidantes, mientras que ella misma es muy sensible a la oxidación. El metabolismo alterado de la cisteína conlleva un exceso de su oxidación, lo que afecta tanto a la actividad de las enzimas de las que forma parte, como a la conformación estructural de las proteínas a las que da lugar (Niroshini et al., 2003; Danielson et al., 2011). En conjunto, se produce un déficit en la síntesis de antioxidantes que provienen de la cisteína como la peroxirredoxina 6 (PRDX6) y el glutatión (McDonagh et al., 2014). Por otro lado, a todo esto se le suma un incremento en el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias para su oxidación, lo que genera una elevada cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) que, junto al déficit de antioxidantes, promueve efectos dañinos para las células musculares (Valberg et al., 2018).

Este tipo de miopatía también se presenta en humanos, pero hay diferencias como el rango de edad, ya que en équidos se presenta en edad avanzada, entre los 11 y 15 años (Valberg et al., 2016), mientras que en humanos abarca desde los 21 hasta los 82 años (Selcen et al., 2004). Otra diferencia en la presentación entre especies es la sintomatología. En los equinos destacan los signos típicos de rabdomiolisis, mientras que en los seres humanos, aunque también pueden presentarse estos síntomas (Kley et al., 2007), existe mayor diversidad de sintomatología incluyendo debilidad progresiva, disnea, disfagia y alteraciones cardíacas (Selcen et al., 2004).

5.3.3.2 Diagnóstico

La biopsia para estudio histopatológico es hasta ahora la herramienta más útil, aunque tiene como desventaja la variabilidad de los resultados, puesto que los agregados de desmina dependen de la edad, el tipo de músculo, el tamaño de la muestra y la conservación de la misma. También se ha propuesto una prueba genética como alternativa no invasiva, aunque se necesita mayor conocimiento de las alteraciones que producen el cuadro (Valberg et al., 2017).

5.3.3.3 Tratamiento

No hay un tratamiento específico propuesto, pero sí un programa de ejercicio destinado a la mejora de la fuerza muscular, y la administración de una dieta rica en aminoácidos que favorezca la síntesis de proteínas contráctiles (Graham-Thiers y Kronfeld, 2005; Urschel et al., 2011).

5.3.4 Hipertermia maligna

5.3.4.1 Etiología y patogenia

Esta patología va a asociada a un defecto genético que afecta al músculo estriado esquelético, provocando una respuesta metabólica exagerada a ciertos fármacos y al estrés (Aleman et al., 2009). Además de factores genéticos, también influyen en su etiología factores ambientales (como calor, ejercicio y estrés) y farmacológicos. En esta patología, hay informes que corroboran la afección de al menos un 1% de los Cuarto de Milla y Paint Horse (Aleman et al., 2004, 2009).

En la hipertermia maligna se estimula la liberación en exceso del calcio almacenado en el RS, como consecuencia de una mutación autosómica dominante en genes cuyos productos están implicados en el acoplamiento excitación-contracción, como es el RYR1. En el caso de los humanos, también se ve afectado el gen que codifica el receptor de dihidropiridina (CACNA1S) (Mickelson y Valberg, 2015; Kraeva et al., 2017).

Debido a una mutación producida en el exón 46 (concretamente en el nucleótido C7360G, en el que hay un cambio de guanina por citosina) del gen que codifica el RYR1 (Nieto y Aleman, 2009), se produce una alteración en la funcionalidad de los canales encargados de la liberación de Ca^{2+} , influyendo sobre la homeostasis de este ion en presencia de factores desencadenantes como los anestésicos halogenados, relajantes musculares como la succinilcolina o el estrés (Aleman et al., 2004; Mickelson y Valberg, 2015).

La liberación excesiva de calcio produce rigidez muscular por una persistente contracción muscular que, debido a las altas necesidades metabólicas que requiere, aumenta el consumo de ATP y O_2 , elevándose la producción de CO_2 y conduciendo al paciente a un estado de acidosis láctica. Este gran gasto energético también eleva la temperatura corporal hasta los 40,2°C-43,3°C. El cuadro concluye con la destrucción de las células musculares y liberación al torrente sanguíneo del

contenido intracelular, como la enzima CK y el ion potasio, desembocando en una posible mioglobinuria con el consiguiente riesgo de fallo renal (Aleman et al., 2009; Carsana, 2013).

5.3.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en el cuadro clínico caracterizado por la presencia de acidosis láctica e hipertermia bajo anestesia o exposición a otros agentes desencadenantes mencionados anteriormente (Valberg, 2012b). En los resultados histopatológicos se observan cambios inespecíficos leves en las fibras musculares (tanto de tipo 1 como de tipo 2, aunque con mayor incidencia en este último), como centralización de los núcleos, necrosis y variación en el tamaño de las fibras musculares, así como áreas con agotamiento de glucógeno. Por el contrario, no se observa ningún signo de inflamación (Aleman et al., 2004). Otra prueba útil es el test de contracción a la exposición halotano-afeína explicado anteriormente como más detalle en la RRE (Rosenberg et al., 2007) pero sin duda, la prueba más útil es el test genético para confirmar la mutación del gen RYR1 (Aleman et al., 2009) mediante el uso de la PCR cualitativa junto al uso de *primers* o cebadores que amplifican el exón seguido de su secuenciación, o la digestión con enzimas de restricción (Nieto y Aleman, 2009).

5.3.4.3 Tratamiento

El tratamiento más eficaz encontrado, es el tratamiento profiláctico con dantroleno. En el caso de que se presente una crisis, es necesario bajar la temperatura corporal y controlar la acidosis mediante el uso de ventilación mecánica respiratoria, aplicación externa de alcohol, fluidoterapia previamente enfriada y suplementada con bicarbonato de sodio, y ventiladores convencionales para la disminución de la temperatura. Sin embargo, es difícil la supervivencia del paciente tras un episodio fulminante (Valberg, 2012b).

5.3.5 Rabdomiolisis crónica idiopática del ejercicio

Es probable que haya otras causas de rabdomiolisis de esfuerzo sin identificar, en las que parece que hay estímulos ambientales que desencadenan la necrosis muscular en animales genéticamente susceptibles. Estas quedan englobadas en la “rabdomiolisis crónica idiopática del ejercicio”. En este supuesto, los métodos diagnósticos como la biopsia no sirven de ayuda puesto que no hay ningún hallazgo reseñable (Valberg, 2012a).

6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

- Las rabdomiolisis crónicas se caracterizan por tener un origen etiológico incierto. En algunas de ellas se ha evidenciado que están controladas por una única mutación genética y en otras no se ha demostrado científicamente su origen, aunque se sospecha de tener un componente genético.

- La patogenia de las rabdomiolisis crónicas es variable entre ellas, aunque cursan con cuadros clínicos parecidos. Por ello, a la hora de establecer el tratamiento más adecuado es necesario un diagnóstico correcto. El primer acercamiento al mismo debe basarse en la determinación de las enzimas séricas, prosiguiendo con la realización de biopsias musculares y diferentes pruebas *in vitro* y por último, si es posible, un test genético para establecer un diagnóstico definitivo.
- Debido al posible origen genético de estas patologías, sería de gran utilidad disponer de test de diagnóstico genético específico para cada una de estas enfermedades, que permitiera la identificación de los animales afectados y así poder eliminarlos como reproductores. Esta selección ya se realiza en el Cuarto de Milla para la MAPS1, pero sería necesario extender esta práctica a las demás enfermedades.
- Puesto que no existe un tratamiento curativo sino solo paliativo, es fundamental la prevención de los episodios de rabdomiolisis siendo de crucial importancia el manejo nutricional y el programa de entrenamiento.
- La complejidad de estas patologías y el número reducido de grupos de investigación dedicados a su estudio, pueden haber influido en la escasa información acerca de estos desórdenes musculares.
- Puesto que hasta el momento las enfermedades genéticas son incurables, la actuación veterinaria debe ir enfocada a su erradicación. Por tanto, se debe concienciar a los criadores de la importancia de la selección genética, siendo necesario fomentar la investigación de las mismas.

CONCLUSIONS

- Chronic rhabdomyolysis are characterized by an uncertain etiologic origin. Some of them have been shown to be controlled by a single genetic mutation, while the origin of other forms has not yet been scientifically demonstrated but a genetic basis is suspected.
- The pathogenesis of chronic rhabdomyolysis varies among them but they have a similar clinical presentation. Therefore, in order to establishing the most appropriate treatment, a correct diagnosis is necessary. The first approach should be based on the determination of serum enzymes, continuing with a muscle biopsy to carry out different *in vitro* tests and finally, if available, a genetic test should be performed to establish a definitive diagnosis.
- Due to the possible genetic origin of these pathologies, it would be very useful to have a specific genetic diagnosis test for each one of these diseases. This would allow the identification of the affected animals and thus, their exclusion as reproducers. This selection is

already being done in the Quarter Horse for MAPS1, but it would be necessary to extend this practice to other diseases.

- Since there is no curative but only palliative treatment, the prevention of rhabdomyolysis episodes is fundamental, being of crucial importance the nutritional management and the training program.
- The complexity of these pathologies along with the small number of research groups dedicated to their study may have influenced the scarce information about these muscular disorders.
- Since genetic diseases are so far incurable, veterinary actuation should be focused on their eradication. Therefore, breeders must be made aware of the importance of genetic selection and research into this area must be encouraged.

7. VALORACIÓN PERSONAL

Durante la realización de este trabajo he podido ampliar mis conocimientos sobre la rabdomiolisis, así como ser consciente de la importancia de un proyecto como este. Esto me ha brindado la oportunidad de entender la dificultad de la medicina veterinaria, así como valorar el trabajo realizado por muchos compañeros de la profesión.

Debo agradecer a mis tutores por su paciencia, sus consejos y por guiarme en un tema tan difícil como es este, así como a mi familia y a mi pareja, por apoyarme y alentarme todo este tiempo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aleman, M., 2008. A review of equine muscle disorders. *Neuromuscul. Disord.*, 18(4), 277–287.
- Aleman, M., Nieto, J.E., Magdesian, K.G., 2009. Malignant Hyperthermia associated with ryanodine receptor 1 (C7360G) mutation in quarter horses. *J Vet Intern Med*, 23(2), 329–334.
- Aleman, M., Riehl, J., Aldridge, B.M., Lecouteur, R.A., Stott, J.L., Pessah, I.N., 2004. Association of a mutation in the ryanodine receptor 1 gene with equine malignant hyperthermia. *Muscle Nerve*, 30(3), 356–365.
- Annandale, E.J., Valberg, S.J., Essén-Gustavsson, B., 2005. Effects of submaximal exercise on adenine nucleotide concentrations in skeletal muscle fibers of horses with polysaccharide storage myopathy. *Am. J. Vet. Res*, 66(5), 839–845.
- Annandale, E.J., Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Seaquist, E.R., 2004. Insulin sensitivity and skeletal muscle glucose transport in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *Neuromuscul. Disord.*, 14(10), 666–674.
- Atias, D., Druyan, A., Heled, Y., 2013. Recurrent exertional rhabdomyolysis: coincidence, syndrome, or acquired myopathy?. *Curr. Sports Med. Rep.*, 12(6), 365–369.
- Barrey, E., Jayr, L., Mucher, E., Gospodnetic, S., Joly, F., Benech, P., Alibert, O., Gidrol, X., 2011. Transcriptome analysis of muscle in horses suffering from recurrent exertional rhabdomyolysis revealed energetic

- pathway alterations and disruption in the cytosolic calcium regulation. *Anim. Genet.*, 43(3), 271–281.
- Beech, J., 1997. Chronic exertional rhabdomyolysis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 13(1), 145–168.
- Beech, J., Fletcher, J.E., Lizzo, F., Johnston, J., 1988. Effect of phenytoin on the clinical signs and in vitro muscle twitch characteristics in horses with chronic intermittent rhabdomyolysis and myotonia. *Am. J. Vet. Res.*, 49(12), 2130–2133.
- Beech, J., Lindborg, S., Fletcher, J.E., Lizzo, F., Tripolitis, L., Braund, K., 1993. Caffeine contractures, twitch characteristics and the threshold for Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in skeletal muscle from horses with chronic intermittent rhabdomyolysis. *Res. Vet. Sci.*, 54(1), 110–117.
- Boateng, S.Y., Goldspink, P.H., 2008. Assembly and maintenance of the sarcomere night and day. *Cardiovasc. Res.*, 77(4), 667–675.
- Carsana, A., 2013. Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations. *Sci. World J.*, 2013.
- Chan, C.H., 1990. Dantrolene sodium and hepatic injury. *Neurology*, 40(9), 1427–1432.
- Colgan, S., Reece, R., Hughes, K.J., 2006. Polysaccharide storage myopathy in an australian quarter horse. *Aust. Vet. J.*, 84(12), 436–438.
- Collinder, E., Lindholm, A., Rasmuson, M., 1997. Genetic markers in standardbred trotters susceptible to the rhabdomyolysis syndrome. *Equine Vet. J.*, 29(2), 117–120.
- Cooper, G.M y Hausman, R.E., 2011. Citoesqueleto y movimiento celular en La célula (5^aed) Cooper, G.M y Hausman, R.E. Editorial Marbán, Washington, DC, USA.
- Danielson, S.R., Held, J.M., Oo, M., Riley, R., Gibson, B.W., Andersen, J.K., 2011. Quantitative mapping of reversible mitochondrial complex I cysteine oxidation in a parkinson disease mouse model. *J. Biol. Chem.*, 286(9), 7601–7608.
- De La Corte, F.D., Valberg, S.J., MacLeay, J.M., Mickelson, J.R., 2002. Developmental onset of polysaccharide storage myopathy in 4 quarter horse foals. *J. Vet. Intern. Med.*, 16(5), 581–587.
- Dranchak, P.K., Valberg, S.J., Onan, G.W., Gallant, E.M., Binns, M.M., Swinburne, J.E., Mickelson, J.R., 2006. Exclusion of linkage of the RYR1, CACNA1S, and ATP2A1 genes to recurrent exertional rhabdomyolysis in thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.*, 67(8), 1395–1400.
- Dranchak, P.K., Valberg, S.J., Onan, G.W., Gallant, E.M., Macleay, J.M., Mckenzie, E.C., De La Corte, F.D., Ekenstedt, K., Mickelson, J.R., 2005. Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in thoroughbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 227(5), 762–767.
- Edwards, J.G.T., Newton, J.R., Ramzan, P.H.L., Pilsworth, R.C., Shepherd, M.C., 2003. The efficacy of dantrolene sodium in controlling exertional rhabdomyolysis in the thoroughbred racehorse. *Equine Vet. J.*, 35(7), 707–710.

- El-Ashker, M.R., 2011. Acute kidney injury mediated by oxidative stress in Egyptian horses with exertional rhabdomyolysis. *Vet. Res. Commun.*, 35(5), 311–320.
- El-Deeb, W.M., El-Bahr, S.M., 2010. Investigation of selected biochemical indicators of equine Rhabdomyolysis in Arabian horses: pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers. *Vet. Res. Commun.*, 34(8), 677–689.
- Finno, C.J., Valberg, S.J., Pagan, J., 2010. Effect of fitness on glucose, insulin and cortisol responses to diets varying in starch and fat content in thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Equine Vet. J.*, 42(38), 323–328.
- Firshman, A. M, Valberg, S.J., Bender, J.B., Finno, C.J., 2003. Epidemiologic characteristics and management of polysaccharide storage myopathy in quarter horses. *Am. J. Vet. Res.*, 64(10), 1319–1327.
- Firshman, A.M., Baird, J.D., Valberg, S.J., 2005. Prevalences and clinical signs of polysaccharide storage myopathy and shivers in Belgian Draft Horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 227(12), 1958–1964.
- Foreman, J., 1998. The exhausted horse syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 14(1), 205–209.
- Foreman, J., 1996. Metabolic causes of equine exercise intolerance. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 12(3), 537–554.
- Frauenfelder, H.C., Rossdale, P.D., Ricketts, S.W., Allen, W.R., 1986. Changes in serum muscle enzyme levels associated with training schedules and stages of oestrus cycle in thoroughbred racehorses. *Equine Vet. J.*, 18(5), 371–374.
- Freestone, J.F., Carlson, G.P., 1991. Muscle disorders in the horse: a retrospective study. *Equine Vet. J.*, 23(2), 86–90.
- Gissel, H., 2005. The role of Ca²⁺ in muscle cell damage. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1066, 166–180.
- Graham-Thiers, P.M., Kronfeld, D.S., 2005. Amino acid supplementation improves muscle mass in aged and young horses. *J. Anim. Sci.*, 83(12), 2783–2788.
- Hall, J.E., Guyton, A.C., 2016. Contracción del músculo esquelético en Tratado de fisiología médica (13^ªed) Hall, J.E., Guyton, A.C. Editorial Elsevier, Barcelona, España.
- Harris, P.A., Rivero, J.L., 2017. Nutritional considerations for equine rhabdomyolysis syndrome. *Equine Vet. Educ.*, 29(8), 459–465.
- Harris, P.A., 1991. The equine rhabdomyolysis syndrome in the United Kingdom: epidemiological and clinical descriptive information. *Br. Vet. J.*, 147(4), 373–384.
- Harris, P.A., Marlin, D.J., Gray, J., 1998. Plasma aspartate aminotransferase and creatine kinase activities in thoroughbred racehorses in relation to age, sex, exercise and training. *Vet. J.*, 155(3), 295–304.
- Hill, R.W., Wyse, G.A., Anderson, M., 2006. Músculo en Fisiología Animal. Hill, R.W., Wyse, G.A., Anderson, M. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España
- Hunt, L.M., Valberg, S.J., Steffenhagen, K., McCue, M.E., 2008. An epidemiological study of myopathies in

- warmblood horses. *Equine Vet. J.*, 40(2), 171–177.
- Isgren, C.M., Upjohn, M.M., Fernandez-fuente, M., Massey, C., Pollott, G., Verheyen, K.L.P., Piercy, R.J., 2010. Epidemiology of exertional rhabdomyolysis susceptibility in standardbred horses reveals associated risk factors and underlying enhanced performance. *PLoS One*, 5(7), 1–7.
- Jeong-su, K., Hinchcliff, K.W., Yamaguchi, M., Beard, L.A., Markert, C.D., Devor, S.T., 2005. Exercise training increases oxidative capacity and attenuates ultrastructural damage in skeletal muscle of aged horses. *J. Appl. Physiol*, 98(1), 334–342.
- Johlig, L., Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Klukowska, J., Reusser, H.R., Straub, R., Gerber, V., 2011. Epidemiological and genetic study of exertional rhabdomyolysis in a warmblood horse family in Switzerland. *Equine Vet. J.*, 43(2), 240–245.
- Keen, J., 2011. Diagnosis and management of equine rhabdomyolysis. *Equine Pract*, 33(2), 68–77.
- Khan, F., 2009. Rhabdomyolysis : a review of the literature. *J. Med*, 67(9), 272–283.
- Klein, B.G., 2014. *Fisiología del músculo en Cunningham fisiología veterinaria* (5^a edición), Klein, B.G. Editorial Elsevier, Blacksburg, Virginia, EE. UU.
- Kley, R.A., Hellenbroich, Y., van der Ven, P.F., Furst, D.O., Huebner, A., Bruchertseifer, V., Peters, S.A., Heyer, C.M., Kirschner, J., Schröder, R., Fischer, D., Müller, K., Tolksdorf, K., Eger, K., Gerring, A., Brodherr, T., Reum, C., Walter, M.C., Lochmüller, H., Ketelsen, U.P., Vorgerd, M., 2007. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 german patients. *Brain a J. Neurol*, 130(Pt12), 3250–3264.
- Kraeva, N., Sapa, A., Dowling, J.J., Riazi, S., 2017. Malignant hyperthermia susceptibility in patients with exertional rhabdomyolysis: a retrospective cohort study and updated systematic review. *Can. J. Anaesth*, 64(7), 736–743.
- Lentz, L.R., Valberg, S.J., Balog, E.M., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., 1999. Abnormal regulation of muscle contraction in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res*, 60(8), 992–999.
- Lentz, L.R., Valberg, S.J., Herold, L. V, Onan, G.W., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., 2002. Myoplasmic calcium regulation in myotubes from horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res*, 63(12), 1724–1731.
- Lewis, S.S., Nicholson, A.M., Valberg, S.J., 2017. Clinical characteristics and muscle glycogen concentrations in warmblood horses with polysaccharide storage myopathy. *Am. J. Vet. Res*, 78(11), 1305–1312.
- Loke, J., MacLennan, D.H., 1998. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca²⁺ release channels. *Am. J. Vet. Res*, 104(5), 470–486.
- López, J.R., Linare, N., Cordovez, G., Terzic, A., 1995. Elevated myoplasmic calcium in exercise-induced equine rhabdomyolysis. *Eur. Journal Physiol*, 430(2), 293–295.
- López, J.R., Medina, P., Alamo, L., 1987. Dantrolene sodium is able to reduce the resting ionic [Ca²⁺] in

- muscle from humans with malignant hyperthermia. *Muscle Nerve*, 10(1), 77–79.
- Mack, S.J., Kirkby, K., Malalana, F., McGowan, C.M., 2014. Elevations in serum muscle enzyme activities in racehorses due to unaccustomed exercise and training. *Vet. Rec.*, 174(145).
- MacLeay, J.M., 2010. Fundamentals of the musculoskeletal system, diagnostic techniques and classification of myopathies en Equine internal medicine (3^a edición). Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. Editorial Elsevier, St. Louis, EE.UU.
- MacLeay, J.M., 2005. Enfermedades del aparato musculoesquelético en Medicina interna equina (2^a edición), Reed, S.M., Bayly, W.M., Sellon, D.C. Editorial Inter-Médica, St. Louis, EE.UU.
- MacLeay, J.M., Sorum, S.A., Valberg, S.J., Marsh, W.E., Sorum, M.D., 1999. Epidemiologic analysis of factors influencing exertional rhabdomyolysis in thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.*, 60(12), 1562–1566.
- MacLeay, J.M., Valberg, S.J., Pagan, J.D., Jinliang, L.X., De la Corte, F.D., Roberts, J., 2000. Effect of ration and exercise on plasma creatine kinase activity and lactate concentration in thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 61(11), 1390–1395.
- McCue, M.E., Anderson, S.M., Valberg, S.J., Piercy, R.J., Barakzai, S.Z., Binns, M.M., Distl, O., Penedo, M.C.T., Wagner, M.L., Mickelson, J.R., 2010. Estimated prevalence of the type 1 polysaccharide storage myopathy mutation in selected North American and European breeds. *Anim. Genet.*, 41(Suppl 2), 145–149.
- McCue, M.E., Armien, A.G., Lucio, M., Mickelson, J.R., Valberg, S.J., 2009a. Comparative skeletal muscle histopathologic and ultrastructural features in two forms of polysaccharide storage myopathy in horses. *Vet. Pathol.*, 46(6), 1281–1291.
- McCue, M.E., Ribeiro, W.P., Valberg, S.J., 2006. Prevalence of polysaccharide storage myopathy in horses with neuromuscular disorders. *Equine Vet. J.*, 38(36), 340–344.
- McCue, M.E., Valberg, S.J., 2007. Estimated prevalence of polysaccharide storage myopathy among overtly healthy quarter horses in the United States. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 231(5), 746–750.
- McCue, M.E., Valberg, S.J., Jackson, M., Borgia, L., Lucio, M., Mickelson, J.R., 2009b. Polysaccharide storage myopathy phenotype in quarter horse-related breeds is modified by the presence of an RYR1 mutation. *Neuromuscul. Disord.*, 19(1), 37–43.
- McCue, M.E., Valberg, S.J., Lucio, M., Mickelson, J.R., 2008a. Glycogen synthase 1 (GYS1) mutation in diverse breeds with polysaccharide storage myopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 22(5), 1228–1233.
- McCue, M.E., Valberg, S.J., Miller, M.B., Wade, C., DiMauro, S., Akman, H.O., Mickelson, J.R., 2008b. Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*, 91(5), 458–466.
- McDonagh, B., Sakellariou, G.K., Smith, N.T., Bownridge, P., Jackson, M.J., 2014. Differential cysteine labeling and global label-free proteomics reveals an altered metabolic state in skeletal muscle aging. *J.*

- Proteome Res, 13(11), 5008–5021.
- Mcgowan, C.M., Fordham, T., Christley, R.M., 2002. Incidence and risk factors for exertional rhabdomyolysis in thoroughbred racehorses in the United Kingdom. *Vet. Rec.*, 151(21), 623–626.
- Mcgowan, Catherine M, Upjohn, M.M., Archer, R.M., Christley, R.M., Mcgowan, C M, 2005. Incidence and risk factors associated with exertional rhabdomyolysis syndrome in National Hunt racehorses in Great Britain. *Vet. Rec.*, 156(24), 763–766.
- Mckenzie, E., 2017. Current status of myopathies affecting athletic horses. *Comp. Exerc. Physiol.*, 13(3), 175–183.
- Mckenzie, E.C., Eyrich, L. V, Payton, M.E., Valberg, S.J., 2016. Clinical, histopathological and metabolic responses following exercise in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis. *Vet. J.*, 216, 196–201.
- Mckenzie, E.C., Firshman, A.M., 2009. Optimal diet of horses with chronic exertional myopathies. *Vet. Clin. Equine Pract.*, 25(1), 121–135.
- McKenzie, E.C., Garrett, R.L., Payton, M.E., Riehl, J.H., Firshman, A.M., Valberg, S.J., 2010. Effect of feed restriction on plasma dantrolene concentrations in horses. *Equine Vet. Journal*, 42(38), 613–617.
- Mckenzie, E.C., Valberg, S.J., Godden, S.M., Finno, C.J., Murphy, M.J., 2004. Effect of oral administration of dantrolene sodium on serum creatine kinase activity after exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 65(1), 74–79.
- Mckenzie, E.C., Valberg, S.J., Godden, S.M., Pagan, J.D., Macleay, J.M., Geor, R.J., Carlson, G.P., 2003. Effect of dietary starch, fat, and bicarbonate content on exercise responses and serum creatine kinase activity in equine recurrent exertional rhabdomyolysis. *J. Vet. Intern. Med.*, 17(5), 693–701.
- McLean, J.G., 1973. Equine paralytic myoglobinuria (“azoturia”): a review. *Aust. Vet. J.* 49(1), 41–43.
- Mickelson, J.R., Valberg, S.J., 2015. The genetics of skeletal muscle disorders in horses. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 3(1), 197–217.
- Mlekoday, J.A., Mickelson, J.R., Valberg, S.J., Horton, J.H., Gallant, E.M., Thompson, L. V, 2001. Calcium sensitivity of force production and myofibrillar ATPase activity in muscles from thoroughbreds with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 62(10), 1647–1652.
- Naylor, R., 2014. Managing muscle disease in horses. In *Pract.*, 36, 418–423.
- Nieto, J.E., Aleman, M., 2009. A rapid detection method for the ryanodine receptor 1 (C7360G) mutation in quarter horses. *J. Vet. Intern. Med.* 23(3), 619–622.
- Niroshini, M.G., Aaron, B.W., Gregory, I.G., Fiona, H.F., Jennifer, A.L., Claus, J., 2003. Metal and redox modulation of cysteine protein function. *Chem. Biol.*, 10(8), 677–693.
- Nollet, H., Deprez, P., 2005. Hereditary skeletal muscle diseases in the horse. A review. *Vet. Q.*, 27(2), 65–75.
- Quiroz-Rothe, E., Novales, M., Aguilera-Tejero, E., Rivero, J.L.L., 2002. Polysaccharide storage myopathy in

- the m. longissimus lumborum of showjumpers and dressage horses with back pain. *Equine Vet. J.*, 34(2), 171–176.
- Quist, E.M., Dougherty, J.J., Chaffin, M.K., Porter, B.F., 2011. Equine Rhabdomyolysis. *Vet. Pathol.*, 48(6), 52–58.
- Ribeiro, W.P., Valberg, S.J., Pagan, J.D., Essen Gustavsson, B., 2004. The effect of varying dietary starch and fat content on serum creatine kinase activity and substrate availability in equine polysaccharide storage myopathy. *J. Vet. Intern. Med.*, 18(6), 887–894.
- Rivero, J.L., Hill, E.W., 2016. Skeletal muscle adaptations and muscle genomics of performance horses. *Vet. J.*, 209, 5–13.
- Rosenberg, H., Davis, M., James, D., Pollock, N., Stowell, K., 2007. Malignant hyperthermia. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2(21), 1–14.
- Scalco, R.S., Voermans, N.C., Piercy, R.J., Jungbluth, H., Quinvilan, R., 2016. Dantrolene as a possible prophylactic treatment for RYR1-related rhabdomyolysis. *Eur. J. Neurol.*, 23(8), e56–e57.
- Schumacher, J., 2007. Hematuria and pigmenturia of horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 23(3), 655–675.
- Selcen, D., 2011. Myofibrillar Myopathies. *Neuromuscul. Disord.*, 21(3), 161–171.
- Selcen, D., Carpén, O., 2008. The Z-disk diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 642, 116–130.
- Selcen, D., Ohno, K., Engel, A.G., 2004. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain a J. Neurol.*, 127(Pt 2), 439–451.
- Shelton, G.D., 2004. Rhabdomyolysis, myoglobinuria, and necrotizing myopathies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 34(6), 1469–1482.
- Stanley, R.L., MCue, M.E., Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Mayhew, I.G., McGowan, C., Hahn, C.N., Patterson-Kane, J.C., Piercy, R.J., 2009. A glycogen synthase 1 mutation associated with equine polysaccharide storage myopathy and exertional rhabdomyolysis occurs in a variety of UK breeds. *Equine Vet. J.*, 41(6), 597–601.
- Tarnopolsky, M.A., 2018. Myopathies related to glycogen metabolism disorders. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.*, 15(4), 915–927.
- Taylor, A., Moeller, B.C., Stanley, S.D., Knych, D., 2010. Pharmacokinetics and metabolism of dantrolene in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 34(3), 238–246.
- Urschel, K.L., Escobar, J., McCutcheon, L.J., Geor, R.J., 2011. Effect of feeding a high-protein diet following an 18-hour period of feed withholding on mammalian target of rapamycin-dependent signaling in skeletal muscle of mature horses. *Am. J. Vet. Res.*, 72(2), 248–255.
- Valberg, S.J., 2018. Muscle conditions affecting sport horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 34(2), 253–276.

- Valberg, S.J., 2013. Nutrition of horses with muscle problems., in: Proceedings of the 5th European Equine Nutrition & Health Congress, 125–136.
- Valberg, S.J., 2012a. Muscling in on the cause of tying-up., in: Proceedings of the 58th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners - AAEP, 85–123.
- Valberg, S.J., 2012b. Enfermedades musculares hereditarias en Terapéutica actual en medicina equina (6^aed). Robinson, E., Sprayberry, K.A. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina.
- Valberg, S.J., 2008. Skeletal muscle function en Clinical Biochemistry of Domestic Animal (6^aed). Kaneko, J.J., Harvey, J.W., Bruss, M.L. Editorial Academic Press, Amsterdam, Boston.
- Valberg, S.J., 2006. Exertional Rhabdomyolysis., in: Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 365–372.
- Valberg, S.J., Cardinet, G.H., Carlson, G.P., DiMauro, S., 1992. Polysaccharide storage myopathy associated with recurrent exertional rhabdomyolysis in horses. *Neuromuscul. Disord.*, 2(5), 351–359.
- Valberg, S.J., McKenzie, E.C.M.C., Eyrich, L.V., Shivers, J., Barnes, N.E., Finno, C.J., 2016. Suspected myofibrillar myopathy in Arabian horses with a history of exertional rhabdomyolysis. *Equine Vet. J.*, 48(5), 548–556.
- Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., Macleay, J.M., Lentz, L., Corte, F.D. La, 1999a. Tying-Up in quarter horses and thoroughbreds : separate diseases with common clinical signs., in: Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 311–313.
- Valberg, S.J., Mickelson, J.R., Gallant, E.M., MacLeay, J.M., Lentz, L., Delacorte, F.D., 1999b. Exertional rhabdomyolysis in quarter horses and thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Exerc. Physiol.*, 30, 533–538.
- Valberg, S.J., Nicholson, A.M., Lewis, S.S., Reardon, R.A., Finno, C.J., 2017. Clinical and histopathological features of myofibrillar myopathy in warmblood horses. *Equine Vet. J.*, 49(6), 739–745.
- Valberg, S.J., Perumbakkam, S., McKenzie, E.C., Finno, C.J., 2018. Proteome and transcriptome profiling of equine myofibrillar myopathy identifies diminished peroxiredoxin 6 and altered cysteine metabolic pathways. *Physiol Genomics*, 50(12), 1036–1050.
- Westermann, C.M., Dorland, L., Wijnberg, I.D., van der Kolk, J.H., 2007. Equine metabolic myopathies with emphasis on the diagnostic approach comparison with human myopathies. A review. *Vet. Q.*, 29(2), 42–59.
- Williams, Z.J., Bertels, M., Valberg, S.J., 2018. Muscle glycogen concentrations and response to diet and exercise regimes in warmblood horses with type 2 polysaccharide storage myopathy. *PLoS One*, 13(9), 1–17.
- Zorova, Zorova, L.D., Pevzner, I.B., Chuprykina, A.A., Zorov, S.D., Silachev, N., Plotnikov, E.Y., Zorov, D.B., 2016. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem. Biol. Interact.*, 256, 64–70.