



Universidad de Buenos Aires



Facultad de Ciencias
VETERINARIAS
Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

TESINA PARA ASPIRAR
AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA
DEPORTIVA DEL EQUINO

TÍTULO:

***Acción de la Furosemida en la Hemorragia Pulmonar
Inducida por el Ejercicio como, Elemento Químico de
Doping***

Autor: MV Petrone N

Tutor: MV HUGO SCIPIONI

20 de Abril de 2011

Agradecimientos

A la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires que me permitió seguir formándome en la profesión

M.V. José Alberto García Liñeiro que sin su desinteresada ayuda no podría haberlo logrado

M.V. Mario Marino Área Fisiología Animal

A los docentes de la Especialización en Medicina Deportiva del Equino los cuales aportaron todos sus conocimientos para mi perfeccionamiento profesional.

Palabras claves: Equinos - Hemorragia pulmonar - Furosemida

Introducción

La H.P.I.E es una patología que afecta a muchos equinos deportivos, en especial a los S.P.C. de todo el mundo que se encuentran bajo ejercicio intenso^{3,4,5,21,29,33}, afectando la salud y la performance, pudiendo llegar inclusive a la muerte como resultado de la HPIE^{48,53,54,55,56}.

Se presenta en otras especies como camellos, perros y inclusive el hombre que desarrolla atletismo como pruebas de maratón^{1, 13,16, 20,28, 35}

Las causas que predisponen a la HPIE son elevada presión transmural, (PTM= Presión interna-presión externa) en los capilares extra alveolares³⁴. La cual, en reposo es aproximado a los 20 mm de mercurio⁴⁸. Durante el ejercicio la PTM es de 85,3 mm de mercurio llevando a la ruptura capilar a nivel intrapulmonar.^{2,10 14,29,32,37,,41}

Otras causas de obstrucción de las vías aéreas superiores, pueden ser la bronquiolitis^{41,42,56} coagulopatias, hiperviscosidad sanguínea, angiogenesis de los vasos bronquiales, equinocitocis y fuerzas intratorácicas asociadas a la locomoción, como así también un mal entrenamiento, o falta de desarrollo osteo muscular^{30,36,44,49,50,55}.o fermentación de las camas llevando a la de producción de amoníaco⁹

La presencia de sangre a través de los ollares (epistaxis) se presenta en una pequeña proporción en los S.P.C., 0,05 % en la forma bilateral y 0,2 % en la unilateral.^{3,7,30,34,38,46}.

Se sabe que por trabajos anteriores que los S.P.C. presentan HPIE pos carrera en un 33 %de los equinos^{10,11,57,58}. Esto está confirmado por un estudio realizado con 1811 equinos que compiten en los tres principales hipódromos de la Republica Argentina⁵⁶, sabemos que por experiencia y por trabajos que los SPC llegan a tener HPIE en el 80% de los caballos^{6,7,50,53,54,60}. Este trabajo fue realizado entre los años 2000 a 2002 en sangre pura de carrera que compiten los hipódromos San Isidro, Argentino de Palermo y La Plata.

Los porcentajes de sangrado pulmonar son mayores en la hembras (edades entre los 3 o 4 años), que en los machos (edades entre los 5 y 6 años)⁶⁰.

Estudios realizados sobre sangre pura de carrera con grado de sangrado igual o menor a 1 tuvieron mayores probabilidades de ganar o de llegar a los tres primeros puestos, a diferencia de los caballos con grado 2 de HPIE ⁷

Se ha intentado curar esta enfermedad sin resultados satisfactorios. Como consecuencia también se intentó atemperar la HPIE con diversas drogas para lograr disminuir las consecuencias de la afección pulmonar tratada en cuestión. Para lo cual se intentó con: inhibidores de la fibrinólisis²⁷, ácido aminocaproico²⁷, coagulantes ciclonamida (vitamina K), estrógenos conjugados²⁷, citroflavonoides, vitamina C ⁽²⁷⁾, dilatadores nasales, reposo, corticoides²⁷ aines³¹ y agentes antihipertensivos (clonidina, guanabenz, enapril, nitroglicerina, nitroprusida, L-arginina²⁷), inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil comúnmente conocido como viagra, aminofilina²⁷), Broncodilatadores (clenbuterol, albuterol, Glicopirrolato²⁷) y diuréticos osmóticos, todos con muy poco resultado positivos²⁷. Además, muchas de estas drogas no se pueden utilizar por estar prohibidos por la legislación pudiendo ser detectados en los controles antidoping.

Durante la década de 1970, se descubrió que la furosemida reducía la aparición de HPIE de los caballos durante sus competencias^{14.15.16}. Después de algunos ensayos clínicos, se aprobó su uso en algunos países, requiriendo autorización previa, (en Europa, Oceanía y Asia no la autorizan). La dosis permitida en algunos estados de los Estados Unidos es de 0.5 mg por kg exclusivamente por vía endovenosa.

No obstante, permanece incluida dentro de la lista de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje, debido a que puede «enmascarar» la presencia de otras drogas en el organismo por su efecto diurético.

La dosis de Furosemida en la Republica Argentina se calcula en forma aproximada de acuerdo a la experiencia clínica del veterinario actuante, luego de revisar al equino post-trabajo en forma endoscópica. No se valoran ninguna de las siguientes variables: grado de sangrado, la época del año, la edad, las categorías o pistas. ⁶⁰.

La dosis es muy variable: el 25% de los equinos tratados en la Republica Argentina utilizan 1 ml; el 34%, 2 ml; 18%, 3 ml; 10%, 4ml; 7%, 5ml; el 5%, 6ml y sólo el 1% 10ml. ⁶⁰.

La droga de mayor utilización en la República Argentina, es la Furosemida, permitida hasta la fecha como droga de utilización para los equinos con HPIE sin control de los volúmenes utilizados, como tampoco el grado HPIE⁶.

La aplicación de furosemida es permitida en algunos estados de EE.UU y de Canadá. El 85% de los SPC y del 22% al 32% de los Standardbred son medicados con ésta droga en la misma concentración (0,5mg/kg vía endovenosa) .^{28, 37, 38,39,42}

Con respecto a los Quarter Horse, solo el 19 % es medicado como consecuencia de ser solo permitido en dos estados de EE.UU²² ,¹⁸

Existen tres presentaciones de Furosemida en EE.UU: simple (5cm3), doble (7cm3)y triple (10cm3) aplicándose cada una dependiendo del grado de HPIE, que debe ser indicado y aplicado por el médico veterinario. El nombre comercial que más identifica a la droga es Lasix®.^{23,62} Todo equino que sangra, con dosis triple por segunda vez queda eliminado de las competencias (reglamento del comité de hipología de EE.UU)²³.

La aplicación nasal de furosemida esta prohibida en los Estados Unidos), lo mismo para la aplicación entramuscular.¹⁵

El Comité Olímpico Internacional (COI) considera Doping a toda sustancia que sea tanto extraña como fisiológica para el organismo con el único fin de aumentar artificialmente el rendimiento de los individuos en cualquier competencia deportiva.

La ley Nacional de Antidoping N° 24819 de la Republica Argentina, prohíbe la utilización de cualquier sustancia química, en forma cualitativa o cuantitativa. Rige lo mismo para aquellos elementos físicos o mecánicos, que modifiquen el desempeño, en mayor o menor grado, de la performance de los deportistas (esto compete también para los deportes con equinos). Se especifican en el artículo N°7 inciso 4 los diuréticos en todas sus formas, especialmente la droga Furosemida.

Los tres principales hipódromos de la Republica Argentina realizaron una “Acordada” en donde permitieron la utilización de Furosemida en todas las edades y de Fenilbutazona solo en algunas categorías todo caballo de 3 años y mas edad..

HIPÓTESIS

“LA FUROSEMIDA APLICADA EN LOS CABALLOS PURA SANGRE DE CARRERA CON HEMORRAGIA PULMUONAR INDUCIDA POR EL EJERCICIO MEJORA LA PERFORMANCE DEPORTIVA”

Objetivo

- 1) Demostrar que la droga Furosemida tiene efecto doping en los caballos con HPIE.
- 2) Demostrar que las dosis superiores a 250 mg totales por vía endovenosa tiene efectos estimulantes sobre el Sistema Nervioso Central

Materiales y métodos

Se realizaron estudios sobre una población de 44 equinos, PSC que compitieron en el Hipódromos Argentino de Palermo de la Republica Argentina. Recorriendo una distancia de 1000 metros sobre pistas de arena, siempre de recta, durante los años 2009-2011)⁵⁸.

Divididos en dos grupos de 20 y 22 equinos respectivamente siendo todos positivos a HPIE. El grado de sangrado fue clasificado de 2 a 4 cruces.

Los equinos fueron revisados endoscópicamente 30 minutos pos carrera, con fibroscopio de 0,7 milímetros de 1,50 metros de largo marca Olympus.)⁵⁸

En el primer grupo estuvo integrado por 6 machos y 14 hembras. A este grupo se los medicó con furosemida, en la dosis antes mencionada.)^{57, 64,65}.

El segundo grupo constaba de 10 machos y 12 hembras, los cuales no recibieron la medicación alguna. Las edades de los grupos oscilaban desde los 3 a 5 años y el peso de los mismos era entre 398 kilogramos y 495 kilogramos con una media de 422 kilogramos. Se administraron 0,5 mg por kilo de la droga furosemida por vía endovenosa 4 horas antes de la carrera.

La furosemida fue administrada a 20 de los 44 equinos.

Resultados:

Medicados con Furosemida

55"10c
56"12
56"15c
55"26c
55"37c
55"59c
55"69c
56"19c
56"41c
56"63c
56"90c
56"96c
57"20c
57"30c
57"45c
57"6c
57"62c
57"73c
58"89c
59"00c

No Medicados

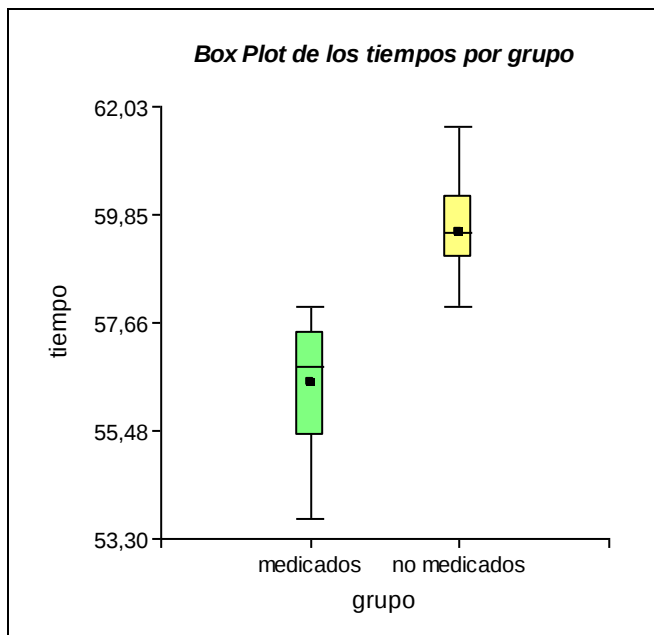
57"
58"44c
58"49c
58"50c
58"86c
58"94c
58"94c
58"98c
59"16c
59"22c
59"48c
59"49c
59"55c
59"76c
59"77c
59"83c
1'0"20c
1'0"24c
1'0"30c
1'0"30c
1'0"6c
1'0"63c

Variable analizada: tiempo que tarda un equino en recorrer una distancia de 1000 metros sobre pistas recta de arena expresado en segundos.

Información descriptiva:

grupo	n	Media	D.E.	CV
Mín	Máx			

medicados	20	56,44	1,26	2,24
55,10	59,00			
no medicados	22	57,49	0,85	1,43
57,00	60,63			



Se observan dos grupos con una leve asimetría y el grupo medicado está ubicado sobre valores superiores de tiempo.

Prueba de supuestos teóricos:

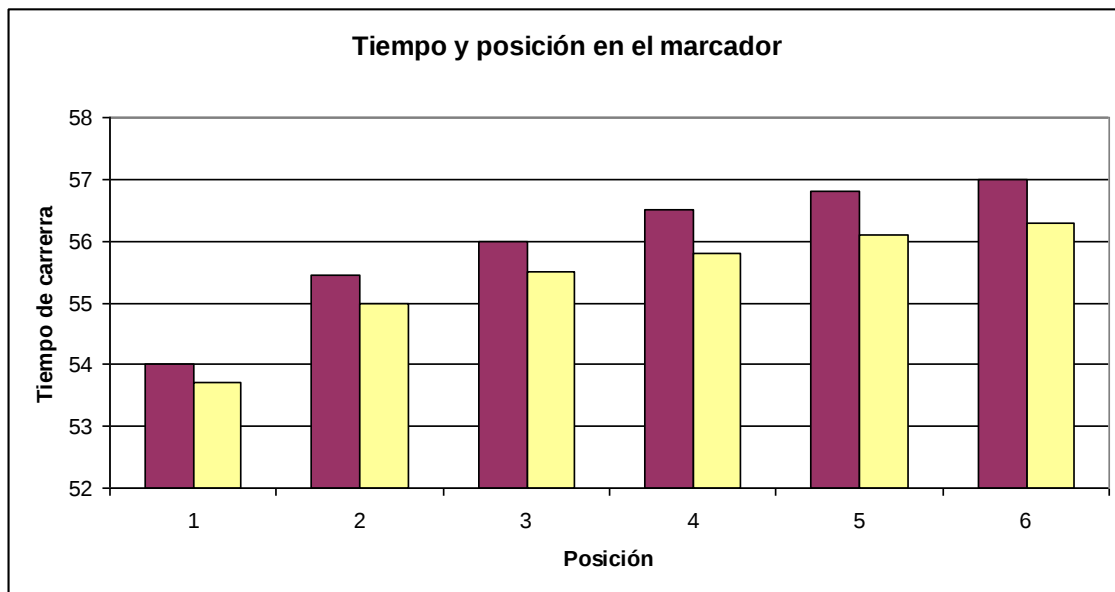
Se probó la hipótesis: “el tiempo de recorrido se distribuye normalmente” para cada grupo mediante la prueba de Shapiro-Wilks (pvalor >0,05 en ambos casos) por lo que se decide realizar un estudio paramétrico.

Posteriormente se compararon las varianzas de la variable en estudio de los dos grupos mediante la Prueba F para igualdad de varianzas, resultando que se pueden considerar iguales (pvalor>0,05).

La furosemida fue administrada a 20 de los 44 equinos.

Los equinos medicados tienen tiempo promedio para los mil metros de recta en arena de 56,44 mientras que los no medicados los tiempos medios fueron de 57,70 segundos. Queda demostrado que la furosemida administrada a equinos con HPIE mejora los el tiempo de carrera, comprobándose la hipótesis

Una diferencia significativa ($P < 0.05$) fue encontrada en la longitud corrida entre aquellos equinos con y sin administración de furosemida previamente a la carrera. Obteniéndose, una mejora en el rendimiento reflejado por el valor promedio obtenido en los tiempos. Siendo este valor promedios más veloz para aquellos que habían recibido la dosis indicada de furosemida



Discusión

La furosemida administrada a dosis 0,5 miligramos por kilo para prevenir la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio, mejora la performance.^{62, 64, 65}

La acción diurética, hace que se pierda líquido del espacio transcelular, el aparato digestivo, que aloja 60 o 70 litros de agua. Al quitar líquido de la sangre esa toma líquido de los tejidos y los tejidos del tercer espacio. Es decir con el efecto diurético elimina el líquido que el caballo traslada en forma ineficiente, no hay deshidratación muscular, el líquido que pierde es aproximadamente el 3% de peso corporal, en consecuencia aumenta el volumen de oxígeno relativo, (grafico 1-2) permitiendo una mayor disponibilidad de oxígeno para ser utilizarlo, en consecuencia disminuye el requerimiento energético.^{6, 62, 64, 65, 66,}

Disminuye la presión intra Pulmonar a nivel de la arteria pulmonar y la presión capilar pulmonar esto es como consecuencia de aumento de la diuresis hipovolemia venodilatación, con disminución de la HPIE^{65, 66}.

La furosemida produce entre sus efectos una disminución de la síntesis de prostaglandinas E2 y prostaciclina, produciendo bronco dilatación, aumentando el volumen oxígeno alveolar por minuto y vaso dilatación disminuyendo la resistencia periférica disminuye la presión alveolar, la presión de enclavamiento y la presión capilar pulmonar.^{65, 66}.

Aumenta la reserva alcalina ,ya que la sangre debe tener un determinado PH 7,4 por debajo se entra en acidosis, si por el contrario sube estamos en alcalosis.

La principal causa de acidosis es el ejercicio muscular, con bajo Ph las fibras musculares dejan de contraerse, haciendo difícil la locomoción, pero el acido producido es rápidamente neutralizado, por el bicarbonato.

Es interesante considerar el efecto ergogénico del bicarbonato. ^{62, 64, 65,66}.el cual se produce por el efecto diurético ,Hipocloremia a meno 95 mil equivalentes por litro produce un aumenta la reserva alcalina, cuando se llega a valoresde 34 mili equivalentes por litro, se produce una disminución de la acidosis intracelular y por lo tanto reproduce el efecto ergogénico.

Algunos países, se administra bicarbonato previo a las carrera (250 gramos oral), pero se considera doping si la orina tiene un PH Superior a 8 esto indica que se debe a administración externa. . ^{62, 64}

Al producir la Inhibición de los receptores GABA y Glicina. El gama amino butirato (GABA)que es un neuro transmisor, el cual que inhibe una serie de funciones cerebrales, tranquilizando al animal al igual que la glicina. La furosemda es inhibidora de estos depresores, produciendo a nivel del sistema nervioso, estimulación neuro muscular. ^{62, 64}

Al Inhibir a la fosfodiesteraza (enzima), degrada las sustancias que se producen durante la estimulación cardiaca y respiratoria se esta inhibiendo al degradador, por consiguiente potencializa la acción de los estimulantes y sus efectos adrenergicos Aumenta las propiedades reologicas, de los glóbulos rojos mas elásticos permitiendo entrar en capilares mas pequeños produciendo mayor intercambio gaseoso. ^{62, 64,65,66,67}.

Grafico 1

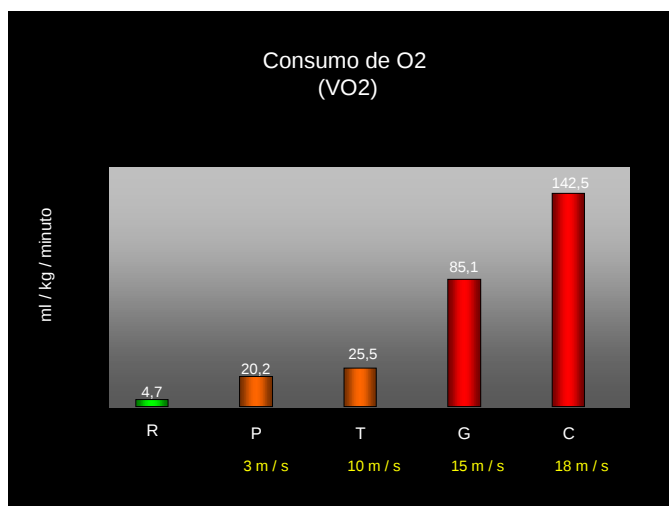
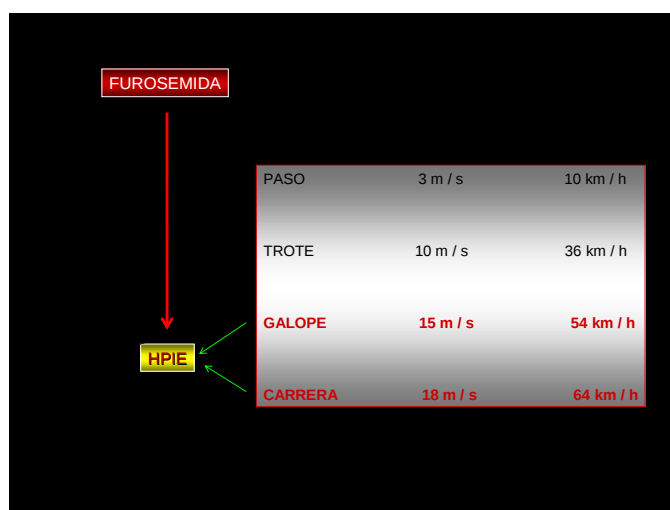


Grafico 2



El histograma muestra el consumo de oxígeno y la cantidad de metros por segundo que recorre y las diferentes velocidades alcanzadas por un equino bien entrenado en reposo, al paso, trote, galope y en carrera

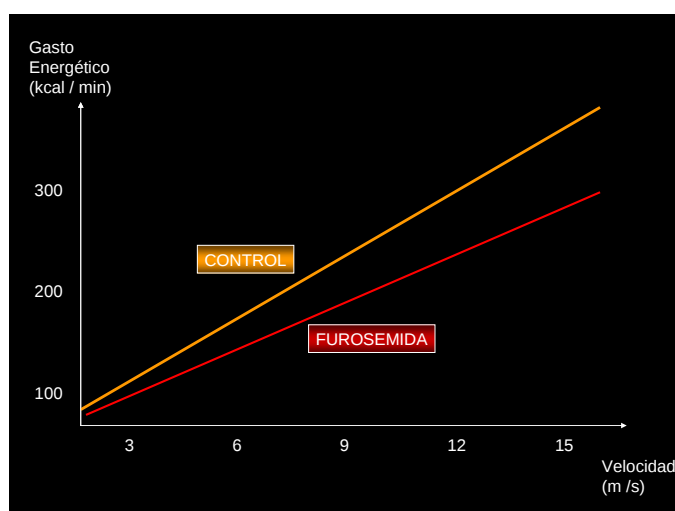
El consumo de oxígeno: son los mililitros de oxígeno por kilo de peso vivo que consume por minuto, en reposo los valores van de 2,5 a 5 litros por minuto, mientras que en la carrera los valores se elevan de 70 a 140 litros por minuto

El grafico 3 muestra la diferencia de gasto energético en entre equinos control

Y medicados con furosemida, los medicados disminuyen el gasto energético.

Por debajo de las 300 kilocalorías por mililitro a la velocidad de 15 metros por segundo o sea al galope^{62, 64}.

Grafico 3



Otros de los efectos de la furosemida es la Inhibir la prostaglandina deshidrogenada en el pulmón favoreciendo la acción de las prostaglandinas que van a producir vaso dilatación pulmonar, venodilatcion capilar bronco dilatación^{62, 64}.

Hinchcliff realizó trabajos administrados esta droga Furosemda a 16.761 equinos demostró que se encontraron entre los primeros puestos del marcador rentado(1°,2°,3°) Potencializa los efectos adrenergicos, por inhibición de fosforodiesterasa, permite que los glóbulos rojos se transformen mas elásticos (acción reologica) efecto similar a la pentoxifilina, (derivado de la teobromina, a dosis de 8,5mg /Kg.por día en dos tomas diaria (este medicamento es de uso humano, no existiendo preparados de uso veterinario en Argentina). relaja el músculo liso y estimula la reología de los eritrocitos aumentando la perfusión tisular^{16,62, 64}.

Efecto estimulante neuromuscular por inhibición GABA A y Glicina (similar a los efectos de Estricnina)

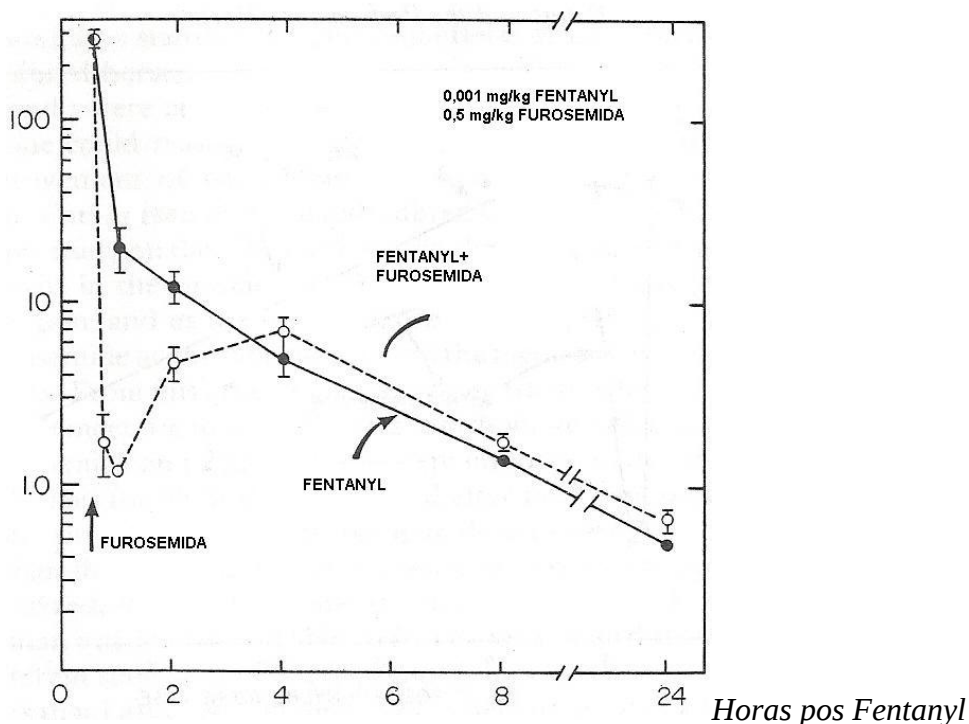
La estricnina y la furosemda bloquean los canales de cloro por lo tanto son estimulantes del sistema nervioso central y estimulante neuro muscular.^{62, 64}

También reduce las concentraciones urinarias de Fentanyl (Opiáceo 15 veces más potente que la morfina) luego de la aplicación de 0,05 mg/kg sus efectos duran cerca de dos horas y media. (Grafico 4)

Esto demuestra que la Furosemda enmascara la aparición de algunas drogas en la orina.

Grafico4

Equivalentes de Fentanyl mg/ml



Los círculos negros muestran la concentración urinaria de Fentanyl como así los equivalentes de Fentanyl luego de la administración de 0,5 mg/kg de Furosemida, a tres caballos. Los círculos blancos muestran los niveles urinarios de Fentanyl después de la aplicación de Furosemida 0,5 mg/kg a los 31 minutos luego de la aplicación del Fentanyl.²⁰

Conclusión

La furosemida fue administrada a 20 de los 44 equinos.

Los equinos medicados tienen tiempo promedio para los mil metros de recta en arena de 56,44 mientras que los no medicados los tiempos medios fueron de 57,70 segundos. Queda demostrado que la furosemida administrada a equinos con HPIE mejora los el tiempo de carrera, comprobándose la hipótesis

Una diferencia significativa ($P < 0.05$) fue encontrada en la longitud corrida entre aquellos equinos con y sin administración de furosemida previamente a la carrera. Obteniéndose, una mejora en el rendimiento reflejado por el valor promedio obtenido en los tiempos. Siendo este valor promedios más veloz para aquellos que habían recibido la dosis indicada de furosemida

DISMINUCION DE LA MASA CORPORAL

Aumento del VO_2 relativo

Disminución del gasto energético

DISMINUCION DE LA PRESION PULMONAR

Disminución de HPIE

SINTESIS DE PROSTAGLANDINA E2 y PROSTACICLINA

Bronco dilatación y vasodilatación

INHIBICIÓN DE LA PROSTRAGLANDINA DESHIDROGENASA

Favorece actividad de PGs

AUMENTO DE LA RESERVA ALCALINA

Efecto ergogénico del COH^-

INHIBICION DE RECEPTORES GABA A y de GLICINA

Estimulación neuromuscular

INHIBICION DE FOSFODIESTEARASA

Potenciación efectos adrenérgicos

AUMENTO DE LAS PROPIEDADES REOLOGICAS DE LOS GR

Aumento de la perfusión tisular

Bibliografia:

- 1) BAYLY, W.M., MEYERS, K.M., KECK, M.T., HUSTON, L.J., GRANT, B.D. Effects of furosemide on exercise-induced alterations in haemostasis in Thoroughbred horses exhibiting post-exercise epistaxis. In: SNOW, D.H., PERSSON, S.G.B., ROSE, R.J., eds. *Equine Exercise Physiology*. Granta Editions, Cambridge 1983; 64-70.
- 2) BAYLY, W.M., MEYERS, K.M., KECK, M.T., HUSTON, L.J., GRANT, B.D. 1983. Exercise-induced alterations in haemostasis in Thoroughbred horses. In: SNOW, D.H., PERSSON, S.G.B., ROSE, R.J., eds. *Equine Exercise Physiology*. Granta Editions, Cambridge 1983; 336-343.
- 3) BAYLY, W.M., MEYERS, K.M., KECK, M.T., HUSTON, L.J., GRANT, B.D. Effects of exercise on the hemostatic system of Thoroughbred horses displaying post-exercise epistaxis. *Journal of Equine Veterinary Science* 1983; 3: 191-193.
- 4) BIRKS, E.K., SHULER, K.M., SOMA, L.R., MARTIN, B.B., MARCONATO, L., DEL PIERO, F., TELEIS, D.C., SCHAR, D., HESSINGER, A.E., UBOH, C.E. EIPH: post-race endoscopic evaluation of Standardbreds and Thoroughbreds. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2002; 34: 375-378.
- 5) BOUCHER, J.H., FERGUSON, E.W., WILHELMSSEN, C.L., STATHAM, N., McMEEKIN, R.R. Erythrocyte alterations endurance exercise in horses. *Journal of Applied Physiology* 1981; 51: 131-134.
- 6) BOURKE, J.M. Some observations on epistaxis in racehorses. 11th Conference of Asian Racing, Istanbul 1973; 23-35.
- 7) COOK, W.R. Epistaxis in the horse. *Equine Veterinary Journal* 1974; 6: 45-58.
- 8) COUETIL, L.L., DENICOLA, D.B. Blood gas, plasma lactate and bronchoalveolar lavage cytology analyses in racehorses with respiratory disease. *Equine Veterinary Journal Supplement* 1999; 30: 77-82.
- 9) DEATON, C. MARLIN, D. 2004. A review of the effects of environmental pollution on the equine respiratory tract: considerations for the Athens Olympic Games. *Journal of Equine Comparative Exercise Physiology* 2004; 1: 171-176.
- 10) DUCHARME, N.G., HACKETT, R.P., GLEED, R.D., AINSWORTH, D.M., ERB, H.N., MITCHELL, L.M., SODERHOLM, L.V. Pulmonary capillary pressure in horses undergoing alteration of pleural pressure by imposition of various upper airway resistive loads. *Equine Veterinary Journal Supplement* 1999; 30: 27-33.
- 11) Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage"; K.W. Hinchcliff; Department of Veterinary Clinical Sciences, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. In: 51st Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners – AAEP, 2005 Seattle, WA, USA (Ed.) Publisher: American Association Equine

- 12) FEDDE, M.R. WOOD. S.C. Rheological characteristics of horse blood: significance during exercise. *Respiratory Physiology* 1993; 94:323-335.
- 13) FOGARTY. U. Evaluation of a bronchoalveolar lavage technique. *Equine Veterinary Journal* 1990; 22: 174-176.
- 14) FOGARTY, U., BUCKLEY, T. Bronchoalveolar lavage findings in horses with exercise intolerance *Equine Veterinary Journal* 1991; 23: 434-437.
- 15) GEOR, R.J., OMMUNDSON, L., FENTON, G., PAGAN, J.D. Effects of an external nasal strip and furosemide on pulmonary haemorrhage in Thoroughbreds following high-intensity exercise. *Equine Veterinary Journal* 2001; 33: 537-539.
- 16) GHIO, A.J., GHIO, C., BASSET, M. Exercise-induced pulmonary hemorrhage after running a marathon. *Lung* 2006; 184: 331-333.
- 17) GUNSON. D.E., SWEENEY, C.R., SOMA, L.R. Sudden death attributable to exercise-induced pulmonary hemorrhage in racehorses: nine cases (1981-1983). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1988; 193: 102-106.
- 18) HILLIDGE, C.J., LANE T.J., JOHNSON, E.L., ASOUTH, R.L. Preliminary investigations of exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing quarter horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 1984; 4: 21-23.
- 19) HINCHCLIFF, K.W., JACKSON, M.A., MORLEY, P.S., BROWN, J.A., DREDGE, A.E., O'CALLAGHAN, P.A., McCAFFREY, J.A., SLOCOMBRE, R.E., CLARKE, A.E. Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 768-774
- 20) Hinchcliff, M. Jackson, P.S. Morley, J. A. Brown, A. Dredge, P O Callaghan, J. McCaffrey, R. F. Slocombe and A. F. Clarke. In: 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 2004 – Association of Exercise-Induced Pulmonary Hemorrhage and Performance in Racing Thoroughbred Horse Denver CO, USA, (Ed.). Publisher: American Association of Equine Practitioners, Lexington K.Y. Internet Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), Last updated: 4-Dec-2004; P1443.1204 Páginas 1 y 2 .18/05/2007
- 21) HINCHCLIFF, K.W., JACKSON, M.A., MORLEY, P.S., BROWN, J.A., DREDGE, A.E., O'CALLAGHAN, P.A., McCAFFREY, J.A., SLOCOMBRE, R.E., CLARKE, A.E. Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005; 768-774.

- 22) HINCHCLIFF, K.W., JACKSON, M.A., BROWN, J.A., DREDGE, A.F., O'CALLAGHAN, P.A., McCAFFREY, J.P., MORLEY, P.S., SLOCOMBE, R.E., CLARKE, A.F. Tracheobronchoscopic assessment of exercise-induced pulmonary hemorrhage in horses. *American Journal of Veterinary Research* 2005; 66; 593-598.
- 23) Hinchliff W. Management and Pharmacotherapy of Exercise Induced Pulmonary Haemorrhage in horse. *Geneva* 15 / 12 /2005 pages 1934-1205
- 24) HOPKINGS, S.R., SCHOENE, R.B., HENDERSON, W.R., SPRAGG, R.G., MARTIN, T.R., WEST, J.B. Intense exercise impairs the integrity of the pulmonary bloodgas barrier in elite athletes. *American journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155: 1090-1094.
- 25) JACKSON, J.A., DUCHARME, N.G., HACKETT, R.P., REHDER, R.S., AINSWORTH, D.M., SHANNON, K.J., ERICKSON, B.K., ERB, H.N., JANSSON, N., SODERHOLM, L.V. Jr., THORSON, L.M. Effects of airway obstruction on transmural pulmonary artery pressure in exercising horses. *American Journal of Veterinary Research* 1997; 58: 897-903.
- 26) JONES, J.H., TYLER, W.S., PASCOE, J.R., SMITH, B.L., BIRKS, E. Origin of airway blood in exercise-induced pulmonary hemorrhage in racehorses. *Physiologist* 1992; 35; 225.
- 27) JONES, J.H., COX, K.S., TAKAHASHI, T., HIRAGA, A., YARBROUGH, T.B., PASCOE, J.R. Heterogeneity of intrapulmonary pressures during exercise. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2002; 34: 391-396.
- 28) KENNETH W. HINCHCLIFF,; MELISSA A. JACKSON, BVSC; MORLEY P. ; BROWN J; DREDGE A; O'CALLAGHAN P, J McCAFFREY J; . SLOCOMBE P ; CLARKE A , "Association between exercise-induced pulmonary hemorrhage and performance in Thoroughbred racehorses". *JAVMA*, Vol 227, No. 5, September 1, 2005 (p. 768 – p 774)
- 29) KIM, B., HWANG, Y., KWON, C., LIM, Y. Survey on incidence of exercise induced pulmonary hemorrhage (EIPH) of Thoroughbred racehorses in Seoul racecourse. *Korean Journal of Veterinary Clinical Medicine* 1988; 15: 417-426.
- 30) KING, R.R., RASKIN, R.E., ROSBOLT, J.P. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in the racing greyhound dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1990; 4: 130.
- 31) KOPP, K.J., MOORE, J.N., BYARS, T.D., BROOKS, P. Template bleeding time and thromboxane generation in the horse: effects of three non steroidal antiinflammatory drugs. *Equine Veterinary Journal* 1985; 17: 322-324.
- 32) LANGSETMO, I., MEYER, M.R., ERICKSON, H.H. Relationship of pulmonary arterial pressure to pulmonary hemorrhage in exercising horses. *Equine Veterinary Journal* 2000; 32: 379-384.

- 33) LAPOINTE, J.M., VRINS, A., McCARVILL, E. A survey of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Quebec standardbred racehorses. *Equine Veterinary Journal* 1994; 26:482-485.
- 34) LITTLEJOHN, A., HOWELL, W., KILLEEN, V. Pulmonary arterial haemodynamics and blood gas values of Thoroughbred racehorses with a history of epistaxis during a race. *Veterinary Research Communications* 1984; 8: 41-45.
- 35) MACNAMARA, B., BAUER, S., IAFE, J. Endoscopic evaluation of exercise-induced pulmonary hemorrhage and chronic obstructive pulmonary disease in association with poor performance in racing Standardbreds. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 196: 443-445.
- 36) "MANAGEMENT AND PHARMACOTHERAPY OF EXERCISE-INDUCED PULMONARY HEMORRHAGE IN HORSES" K.W. Hinchcliff, BVSc, MS, PhD, Diplomate American College of Veterinary Internal Medicine, Professor Department of Veterinary Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University, 601 Tharpst., Columbus, OH 43210-1089. *Proceedings of Second World Equine Airways Symposium, Scotland 2001. Published in IVIS with the permission of the WEAS (p.1- 10)*
- 37) MANOHAR, M. Pulmonary artery wedge pressure increases with high-intensity exercise in horses. *American Journal of Veterinary Research* 1993; 54: 142-146.
- 38) MANOHAR, M., HUTCHENS, E., CONEY, E. Furosemide attenuates the exercise-induced rise pulmonary capillary blood pressure in horses. *Equine Veterinary Journal* 1994; 26: 51-54.
- 39) MASON, D.K., COLLINS, E.A., WATKINS, K.L. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in horses. In SNOW, D.H., PERSSON, S.G.B., ROSE, R.J., eds. *Equine Exercise Physiology*. Cambridge. Granta Editions. Cambridge 1983; 57-63.
- 40) McFADDEN, E.R. Jr., INGRAM, R.H. Jr., INGRAM, R.H. Jr. Large and small airway effects with exercise and other bronchoconstrictor stimuli. *European Journal of Respiratory Disease Supplement* 1982;121: 99-104.
- 41) McKANE, S.A., ROSE, R.J., VANS, D.L. Comparison of bronchoalveolar lavage findings and measurements of gas exchange during exercise in horses with poor racing performance. *New Zealand Veterinary Journal* 1995; 43; 179-182.
- 42) McKANE, S. A., SLOCOMBE, R.F. Sequential changes in bronchoalveolar cytology after autologous blood inoculation. *Equine Veterinary Journal Supplement* 1999; 30: 126-130.
- 43) McCLAY, C.B., WEISS, D.J., SMITH, C.M., GORDON, B. Evaluation of hemorheologic variables as implications for exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds. *American Journal of Veterinary Research* 1992; 53: 1380-1385.

- 44) McKANE, S. A., SLOCOMBE, R.F. Alveolar fibrosis and changes in quine lung morphometry in response to intrapulmonary blood. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2002; 34: 451-458.
- 45) NEWTON, J.R., WOOD, J.L.N. Evidence of an association between inflammatory airway disease and EIPH in young Thoroughbreds during training. *Equine Veterinary Journal Supplement* 2002;34: 417-424.
- 46) NEWTON, J.R., ROGERS, K., MARLIN, D.J., WOOD, J.L.N., WILLIAMS, R.B. Risk factors for epistaxis on British racehorses: evidence for locomotory impact-induced trauma contributing to the aetiology of exercise-induced pulmonary haemorrhage. *Equine Veterinary Journal* 2005; 37: 402-411.
- 47) O'CALLAGHAN, M.W., GOULDEN, B.E. Radiographic changes in the lungs of horses with exercise-induced epistaxis. *New Zealand Veterinary Journal* 1982;30: 117-118.
- 48) O'CALLAGHAN, M.W., PASCOE, J.R., TYLER, W.S., MASON, D.K. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in the horse: results of a detailed clinical, post mortem and imaging study. VIII. Conclusions and implications. *Equine Veterinary journal* 1987; 19: 428-434.
- 49) PASCOE, R., WHEAT, J.D. Historical background, prevalence, clinical findings and diagnosis of exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH) in the racing horse. 26th Conference of the American Association of Equine Practitioners Anaheim 1980: 417-420.
- 50) PASCOE, J.R., FERRARO, G.L., CANNON, J.H., ARTHUR, R.M., WHEAT, J.D. Exercise-induced pulmonary hemorrhage in racing thoroughbreds: a preliminary study. *American Journal of Veterinary Research* 1981; 42: 703-707.
- 51) PASCOE, J.R., McCABE, A.E., FRANTI, C.E., ARTHUR, R.M. Efficacy of furosemide in the treatment of exercise-induced pulmonary hemorrhage in Thoroughbred racehorses. *American Journal of Veterinary Research* 1985; 46: 2000-2003.
- 52) PASCOE, J.R. Exercise-induced pulmonary haemorrhage: a unifying concept. 42nd Conference of the American Association Equine Practitioners, Denver 1996; 220-226.
- 53) PFAFF, G. Epistaxis in racehorses: incidence in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association* 1950; 21: 74-78.
- 54) ROBINSON, N.E., DERKSEN, F.J. Small airway obstruction as a cause of exercise associated pulmonary haemorrhage: a hypothesis. 26th Conference of the American Association of Equine Practitioners, Anaheim 1980; 421-430.

- 55) ROHRBACH, B.W. Exercise-induced pulmonary hemorrhage, chronic obstructive pulmonary disease, and racing performance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1990; 196: 1563-1564.
- 56) RUSH, B., KRAKOWKA, S., ROBERTSON, J.T., CUMMINGS, J.M. Cytological evaluation of bronchoalveolar lavage fluid obtained from Standardbred racehorses with inflammatory airway disease. *American Journal of Veterinary Research* 1995; 56: 562-567.
- 57) SAULEZ, M.N., GUTHRIE, A.J., HINCHCLIFF, K.W., MACDONALD, D. Altitude may affect the incidence and severity of exercise-induced pulmonary haemorrhage in Thoroughbred racehorses. 24th Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine, Kentucky 2006; 739.
- 58) SCIPIONI H.L., . SMETANA A., . PETRONE N.J., . ROCCATABLIATA C.A. Trabajo Estadístico de la Hemorragia Pulmonar inducida por el ejercicio. Presentado en el VIII Congreso Mundial de Veterinaria Equina (2003). Páginas : 164-165-166
- 59) SCIPIONI H.L., . SMETANA A., . PETRONE N.J., . ROCCATABLIATA Estudio Estadístico de la Performance de SPC con HPIE en la Republica Argentina XIX congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias Octubre 2004 Buenos Aires Argentina Pagina 104, 106
- 60) SOMA L ; BIRKS E K ;UBOH E; MAY L, TELEIS D. The effects of Furosemide on Racing time of Standardbred- *Equine Veterinary Journal* 2000vol 32 Paes 334.340
- 61) SWEENEY, C.R., SOMA, L.R. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in thoroughbred horses: response to furosemide . *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1984; 185: 195-197.
- 62) SWEENEY, C.R., SOMA, L.R., BUCAN, C.A., RAY, S.G. 1984. Exercise-induced pulmonary haemorrhage in exercising Thoroughbreds: preliminary results with pre-exercise medication. *Cornell Veterinarian* 1984; 74: 263-268.
- 63) SWEENEY, C.R., SOMA, L.R., MAXSON , A.D., THOMPSON, J.E., HOLCOMBE, S.J., SPENCER, P.A. Effects of furosemide on the racing times of Thoroughbreds. *American Journal of Veterinary Research* 1990; 51: 772-778.
- 64) SOMA L ; BIRKS E K ;UBOH E; MAY L, TELEIS D The effects of Furosemide on Racing time of Standardbred *Equine Veterinary Journal* 2000vol 32 Paes 334-340€
- 65) THOMAS TOBIN M.V.B., M.Sc., Ph.D., M.R.C.V.S. "Drugs and the performance horse" . Páginas: 111-114.
- 66) . BERTONE J, LINDA J. HORSPOOL Pathology of the Airway of Melbourne - *Equine Clinical Pharmacology* Pagina 159- 160

