



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN

DISAUTONOMÍA EN EL CABALLO: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Patrocinante: DCs Juana Correa Galaz, MV

Estudiante: Francisca Eliana Olivares Vielma

® Francisca Eliana Olivares Vielma.

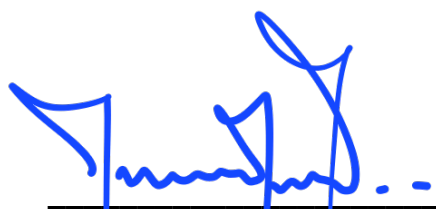
Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile

2025

HOJA DE CALIFICACIÓN MEMORIA DE TÍTULO

En Concepción, el 8 de julio del año 2025 los abajo firmantes, dejan constancia que la estudiante FRANCISCA ELIANA OLIVARES VIELMA de la carrera de MEDICINA VETERINARIA, ha aprobado la memoria para optar al título profesional de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5,9.



MCs Claudio Baez, MV
Profesor evaluador



Mg Camila Altamirano, MV
Profesor evaluador



DCs Juana Correa, MV
Profesor evaluador

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	V
RESUMEN.....	VI
ABSTRACT	VII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	5
2.1.- Objetivo general	5
2.2.- Objetivos específicos	5
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	6
3.1. Estrategia de búsqueda	6
3.2. Ventana de búsqueda	6
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	6
3.3.1. Inclusión	6
3.3.2. Exclusión	7
3.4. Estudio de la información	7
3.5. Análisis de datos	7
4. RESULTADOS	8
4.1 Etiología	9
4.2 Fisiopatología	10
4.3 Diagnóstico.....	11
5. DISCUSIÓN.....	13
6. CONCLUSIÓN.....	17
7. REFERENCIAS	18
8. ANEXOS.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de referencias resultantes de la búsqueda en bases de datos	8
Tabla 2. Número de referencias seleccionadas después de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión.....	8
Tabla 3. Caracterización se trabajos seleccionados según su aporte a las variables del estudio.....	9
Tabla 4. Agentes etiológicos de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas	9
Tabla 5. Factores predisponentes de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención* y referencias asociadas	10
Tabla 6. Mecanismos fisiopatológicos de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas.....	11
Tabla 7. Métoposs de diagnóstico para DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo (<i>antemortem o postmortem</i>), número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención* y referencias asociadas	12
Tabla 8. Referencias bibliográficas variable etiología.....	27

RESUMEN

La Disautonomía equina (DE), mal seco o enfermedad de la hierba, es una polineuropatía que produce una grave degeneración del sistema nervioso autónomo y entérico, dentro de las cuales, las zonas más afectadas son aquellas que inervan el tracto digestivo.

Los signos clínicos son múltiples y variados, dentro de los que más destacan podemos encontrar posturas antiálgicas, sudoración en parches, íleo paralítico, rinitis seca, ptosis, disfagia, sialorrea, taquicardia y un grave deterioro de la condición corporal. Estos signos son observados en las formas clínicas de presentación aguda, subaguda o crónica.

Entre los factores de riesgo de la DE destacan la exposición a compuestos nitrogenados del suelo, exposición a bacterias del género *Clostridium*, presencia ambiental de fosfolipasa A2 neurotóxica.

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática ocupando palabras claves en el buscador científico PubMed y buscador académico Google Scholar, donde se seleccionaron 55 trabajos que cumplieran los criterios de inclusión, de los cuales se extrajo la información que respondía a las variables etiología, fisiopatología y diagnóstico.

Los resultados muestran que actualmente la etiología más discutida es la presencia de neurotoxinas ambientales, como la fosfolipasa A2 neurotóxica. En cuanto a la fisiopatología se caracteriza por la degeneración de ganglios parasimpáticos y daño en las células intersticiales de Cajal. El diagnóstico definitivo continúa siendo mediante examen *postmortem*, sin embargo, evidencian avances en técnicas *antemortem* como la biopsia ileal, rectal y el uso de biomarcadores.

Pese a los avances en la comprensión de la condición, aún no se ha determinado el agente causal único ni se ha validado un método diagnóstico temprano y no invasivo. Es indispensable realizar investigaciones multidisciplinarias y con multienfoque para avanzar en el abordaje de esta compleja condición.

Palabras claves: Disautonomía, cólico, células de Cajal, *Clostridium sp.*

ABSTRACT

Equine Dysautonomia (ED), equine dry sickness or grass sickness, is a polyneuropathy that produces a severe degeneration of the autonomic and enteric nervous system, among which the most affected are the areas that innervate the digestive tract.

The clinical signs are multiple and varied, among the most prominent we can find antalgic postures, patchy sweating, paralytic ileus, dry rhinitis, ptosis, dysphagia, sialorrhea, tachycardia and a severe deterioration of body condition. These signs are observed in clinical forms of acute, subacute or chronic presentation.

Risk factors for ED include exposure to nitrogenous compounds in the soil, exposure to bacteria of the genus *Clostridium*, environmental presence of neurotoxic phospholipase A2.

A systematic bibliographic review was carried out using key words in the scientific search engine PubMed and the academic search engine Google Scholar, where 55 papers were selected that met the inclusion criteria, from which the information that responded to the etiology, pathophysiology and diagnosis variables was extracted.

The results show that currently the most discussed etiology is the presence of environmental neurotoxins, such as neurotoxic phospholipase A2. The pathophysiology is characterized by degeneration of parasympathetic ganglia and damage to the interstitial cells of Cajal. The definitive diagnosis continues to be by *postmortem* examination, however, there is evidence of advances in *antemortem* techniques such as ileal and rectal biopsy and the use of biomarkers.

Despite advances in the understanding of the condition, the single causative agent has not yet been determined, nor has an early and non-invasive diagnostic method been validated. Multidisciplinary and multi-approach research is essential to advance the approach to this complex condition.

Keywords: Equine grass sickness, colic, Cajal cells, *Clostridium sp.*

1. INTRODUCCIÓN

La disautonomía equina (DE), también conocida como mal seco o *grass sickness*, es una polineuropatía que afecta al sistema nervioso autónomo (SNA) (Pirie, 2006). Se caracteriza por presentar un cuadro principalmente digestivo y ser generalmente mortal. Aunque se desconoce su etiología, estudios recientes han asociado la DE a infecciones por *Clostridium sp.* y cuadros de toxicidad alimentaria (Milne *et al.*, 2019; Resetic *et al.*, 2021; Laverde Trujillo *et al.*, 2007).

El SNA, encargado de regular las funciones involuntarias del organismo, se define como un sistema motor periférico, el cual se ocupa de inervar músculo cardíaco, tejidos glandulares, órganos de la cavidad abdominal y la musculatura lisa del tracto digestivo, regulando la motilidad intestinal (Bradley y Klein, 2014; Klein, 2014).

La DE afecta principalmente las zonas del SNA que inervan el tracto digestivo causando hipomotilidad, signo característico de la DE (Laverde Trujillo *et al.*, 2007) el cual también es una forma de síndrome de abdomen agudo (SAA), cuyo cuadro se caracteriza por ser principalmente de origen gastrointestinal y cursar con dolor abdominal agudo cíclico (cólico), en situaciones de distensión o contracción de paredes de vísceras huecas, asociadas o no a isquemia local (White, 2012).

La DE fue descrita por primera vez en Chile por Uzal y Robles (1993), quienes también describen su presencia en Argentina, siendo reportada nuevamente por Araya *et al.*, (2002) y Flores Cifuentes (2005), mientras que en el resto del mundo ha sido descrita puntualmente en Gran Bretaña (Wylie y Proudman, 2009; Wood *et al.*, 1998), Chipre (Protopapas *et al.*, 2012) y Hungría (Schwarz *et al.*, 2012).

Se han propuesto diversos factores de riesgo de la DE (Dörner, 2014; Pirie *et al.*, 2014) como la edad (animales jóvenes de 2 – 7 años), sexo, condición corporal, estación del año, pastoreo, trashumancia, clima, raza, uso de antihelmínticos (Laverde Trujillo *et al.*, 2007), deficiencia de IgG (hipoinmunoglobulinemia), exposición a bacterias del género

Clostridium como *C. novyi* tipo A, *C. perfringens* tipo A y *C. botulinum* tipo C y C3 (Hunter *et al.*, 1999; Waggett *et al.*, 2010), contenido de nitrógeno presente en suelo (McCarthy *et al.*, 2004; Pirie, 2006) y la ingesta de cierto tipo de plantas como el trébol blanco (*Trifolium repens*) (McGorum y Anderson 2002; Milne *et al.*, 2019).

Dentro de la signología de la DE se ha descrito la presencia de sudoración regional, disfagia, hipomotilidad, ptosis, renitis seca, fasciculaciones musculares, taquicardia, piloerección, sialorrea, disfunción del tracto digestivo, depresión y muerte (Robles *et al.*, 1998), pudiendo presentarse con curso agudo, subagudo o crónico según la duración y gravedad de los signos (Laus *et al.*, 2021; Newton *et al.*, 2004).

El cuadro agudo se presenta como producto de la hipomotilidad gastrointestinal grave, que resulta de la distensión por acumulación de líquidos en el estómago e intestino delgado (Laverde Trujillo *et al.*, 2007) presentando como signos caquexia, cólicos leves, disfagia e hiporexia (Milne *et al.*, 2019). En tanto, el curso subagudo se da como una pseudoimpactación del ciego y colon (Pirie, 2006) y presenta como signología estasis intestinal, disfagia y reflujo nasogástrico (Milne *et al.*, 2019). Mientras que en el curso crónico presenta como signos clínicos una notoria pérdida de peso, abdomen ventral profuso, entre otros (Araya *et al.*, 2002; Collier *et al.*, 2010).

De acuerdo a hallazgos histopatológicos, los signos clínicos de la DE son atribuibles a una grave lesión del SNA que afecta principalmente al tracto gastrointestinal (McGorum *et al.*, 2016; Newton *et al.*, 2004), así como también daño en las células intersticiales de Cajal (ICC) que presentan características tanto de células musculares como neuronales. Las ICC se encuentran acopladas al músculo liso del sistema gastrointestinal y están encargadas de la producción de ondas lentas continuas de marcapaso que regulan la frecuencia de la motilidad gastrointestinal de manera que, al sufrir daño, se produce una interrupción en la actividad peristáltica, generando que no se produzcan movimientos de contractibilidad, favoreciendo la aparición de signos como íleo parálisis o abdomen agudo (Fintl y Hudson, 2010; Fintl *et al.*, 2019).

Sumado a las ICC, las neuronas entéricas del plexo mientérico (de Auerbach), igualmente son esenciales en la coordinación de la motilidad intestinal. Estas neuronas liberan neurotransmisores, generando la interacción tanto con las ICC como con el músculo liso. Entre los neurotransmisores excitatorios que promueven la contracción de la musculatura lisa, se encuentra la acetilcolina, en cuanto los neurotransmisores inhibitorios que inducen la relajación muscular, encontramos el óxido nítrico (NO) (Furness, 2012). La alteración tanto de las ICC como de neuronas entéricas, junto con la degeneración neuronal, explican la presentación de los signos clínicos gastrointestinales característicos de la DE.

Mientras que los hallazgos macroscópicos pueden incluir la congestión de órganos abdominales, estómago con presencia de líquido, intestino delgado con contenido acuoso y en algunos casos gas, colon mayor y ciego distendidos e impactados con materia fecal de características muy dura, seca y cubierta con una delgada capa negra (Milne *et al.*, 2019; Laverde Trujillo *et al.*, 2007).

El diagnóstico de la DE generalmente se realiza *postmortem*, mediante histopatología, donde los hallazgos demuestran degeneración neuronal en ganglios celíacos y mesentéricos, lo que es considerado como lesión patognomónica de la enfermedad (Araya *et al.*, 2002; Flores Cifuentes, 2005). Sin embargo, se han realizado diagnósticos *antemortem* mediante biopsia de íleo y recto, obtenidas durante la laparotomía logrando distinguir la DE de los casos de cólicos (Doxey *et al.*, 2000; Mair *et al.*, 2011; Milne *et al.*, 2010; Wales y Whitwell, 2006).

En la actualidad aún no se cuenta con un tratamiento preventivo o curativo certero para la DE. Sin embargo, en 1922 y 1923 se realizaron dos ensayos de vacunación con toxinas de *Clostridium botulinum*, parcialmente neutralizada, con resultados aparentemente exitosos, no obstante, como sigue existiendo falta de evidencia respecto al agente causal de la DE, el tratamiento es solo sintomático y paliativo (Pirie, 2006; Hedderson y Newton, 2004).

Considerando los antecedentes que se conocen sobre la DE, la pregunta de investigación de la presente revisión bibliográfica será ¿Qué hallazgos han surgido en los últimos 20 años en torno a la etiología, fisiopatología y diagnóstico de la DE?

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

- Describir la disautonomía del caballo (DE) en sus aspectos etiológicos, fisiopatológicos y métodos diagnóstico, según lo descrito en la literatura.

2.2.- Objetivos específicos

1. Identificar la etiología de la disautonomía del caballo (DE), según lo descrito en la literatura.
2. Caracterizar la fisiopatología de la disautonomía del caballo (DE), según lo descrito de la literatura.
3. Describir los métodos diagnósticos de la disautonomía del caballo (DE), según lo descrito en la literatura.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se lleva a cabo una revisión bibliográfica sistemática a partir de la revisión de publicaciones científicas reportadas sobre la disautonomía del caballo, donde se utilizarán las variables etiología, fisiopatología y diagnóstico, para seleccionar y organizar los documentos resultantes de la búsqueda.

3.1. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda de información se realiza sobre publicaciones periódicas de investigación listadas en bases de datos de consulta global, en diferentes idiomas. Para ello se consultarán la base de dato PubMed y el buscador académico Google Scholar.

Operacionalmente, la búsqueda de información se efectúa combinando los términos claves, disautonomía equina y enfermedad del pasto, junto a los operadores booleanos “AND” y “OR”, empleando los siguientes comandos de búsqueda:

- Disautonomía equina OR equine dysautonomia.
- Enfermedad del pasto AND caballos OR grass sickness AND equine.

3.2. Ventana de búsqueda

La información es filtrada a partir de los últimos 20 años, generando una ventana temporal desde 2005 hasta marzo 2025.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

3.3.1. Inclusión

- Artículos científicos, reportes de caso con resultados propios, trabajos de titulación (incluyendo tesis), seminarios y estudios técnicos sobre disautonomía del caballo.
- Artículos científicos sobre la asociación de la disautonomía del caballo con otras enfermedades de curso similar.
- Publicaciones en idioma inglés, portugués y castellano.

3.3.2. Exclusión

- Artículos científicos, reportes de casos con resultados propios, trabajos de disautonomía en otras especies, incluyendo otros équidos.
- Artículos científicos, reportes de casos con resultados propios o trabajos de titulación de disautonomía del caballo que no hablen de características clínicas de la enfermedad.

3.4. Estudio de la información

Las publicaciones recuperadas serán analizadas manualmente a través de selección de títulos, lectura de resúmenes y/o textos completos y, luego, obteniendo la información requerida respecto a las variables ya mencionadas, identificando eventuales sesgos.

3.5. Análisis de datos

Se realiza un análisis cualitativo de las publicaciones finalmente seleccionadas, luego de la búsqueda sistemática en la base de datos PubMed y el buscador académico Google Scholar, utilizando los comandos de búsqueda anteriormente mencionados, la ventana temporal, los criterios de inclusión y exclusión, para finalizar con la caracterización de las manifestaciones clínicas de la DE mediante las variables cualitativas de etiología, fisiopatología y métodos diagnósticos.

4. RESULTADOS

Se realiza una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed y buscador académico Google Scholar con los comandos de búsqueda: Disautonomía equina OR equine dysautonomia y enfermedad del pasto AND caballos OR grass sickness AND equine, de lo cuál en una primera búsqueda de ambos comandos en los buscadores mencionados e indicando la ventana de búsqueda se obtuvieron los siguientes resultados (**Tabla 1**):

Tabla 1. Número de referencias resultantes de la búsqueda en bases de datos

Combinación de términos de búsqueda / Buscador	PubMed	Google Scholar	Total
disautonomía equina OR equine dysautonomia	74 resultados	17 resultados	91 resultados
Enfermedad del pasto AND caballos OR grass sickness AND equine	64 resultados	1.030 resultados	1.094 resultados

Luego se aplicaron los criterios inclusión y exclusión anteriormente mencionados donde se obtuvieron los siguientes resultados (**Tabla 2**):

Tabla 2. Número de referencias seleccionadas después de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión

Combinación de términos de búsqueda / Buscador	PubMed	GoogleScholar	Total
disautonomía equina OR equine dysautonomia	41 resultados	3 resultados	44 resultados
Enfermedad del pasto AND caballos OR grass sickness AND equine	48 resultados	2 resultados	50 resultados

De los documentos obtenidos, se realiza un último filtro de selección donde se revisa nuevamente la base de datos retirando los trabajos duplicados y seleccionando los que responden directamente a las variables de etiología, fisiopatología, diagnóstico. Se agrega una categoría extra donde se clasifican aquellos que mencionan más de una variable (**Tabla 3**). De este proceso resultan 55 trabajos, de los cuales 16 (29%) se enfocan en la etiología, 10 (16%) en la fisiopatología, 21 (33%) en el diagnóstico y siete (22%) abarcan más de una variable de forma simultánea.

Tabla 3. Caracterización de trabajos seleccionados según su aporte a las variables del estudio.

Variables	Nº trabajos	%
Etiología	16	31%
Fisiopatología	10	16%
Diagnóstico	21	33%
Más de una variable	7	22%
Total	55	100%

4.1 Etiología

Los trabajos se clasifican según los agentes etiológicos que estudian (**Tabla 8**), donde se consideró como 100% los 16 trabajos que responden a la variable (**Tabla 4**). De estos, seis trabajos plantean a *Clostridium botulinum* tipo C como agente etiológico principal, sin embargo, cuatro trabajos proponen la fosfolipasa A2 neurotóxica como la causa primaria. Del resto de documentos, dos y un trabajo mencionan a *C. perfringens* y *C. novy* tipo A, respectivamente, un trabajo propone micotoxinas y otro a hongos y levaduras.

Tabla 4. Agentes etiológicos de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas

Agente etiológico	Nº trabajos	%	Referencias
<i>C. botulinum</i> tipo C	6	38%	Schwarz 2013; Pirie et al., 2014; Laverde et al., 2007; Wylie 2009; Nunn et al., 2007; Newton et al., 2010
<i>C. perfringens</i>	2	13%	Waggett et al., 2010; Laverde et al., 2017
<i>C. novy</i> tipo A	1	6%	Laverde et al., 2007
<i>C. perfringens</i> tipo A	1	6%	Laverde et al., 2007
Fosfolipasa A2 neuro	4	25%	Trujillo et al., 2007; Schwarz 2013; Montecucco 2024; McGorum et al., 2025
micotoxinas	1	6%	Schwarz et al., 2013
hongos/levaduras	1	6%	Trujillo et al., 2007
TOTAL	16	31%	

Luego de esta primera clasificación, se realiza una clasificación según los factores predisponentes que indica cada uno de los 17 documentos (**Tabla 5**), los cuales fueron considerados como el 100% para esta categorización. Estos factores se dividen en subcategorías como: factores del huésped (cinco documentos mencionan la raza, edad y sexo como un factor predisponente), un documento estudia el factor hereditario ligado al cromosoma X, seis documentos mencionan factores ambientales, dos documentos

estudian la presencia de metales pesados en suelo, cuatro documentos indican la presencia de cianobacterias, seis documentos indican consumo de plantas tóxicas, un documento indica hongos/levaduras y virus, cinco documentos indican factores de manejo (pastoreo, traslado), cuatro documentos mencionan la presencia de parásitos y uso de antihelmínticos, y un documento menciona los filotipos.

Tabla 5. Factores predisponentes de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas*

Factores predisponentes	Nº trabajos	%	Referencias
Factores del huésped (raza, edad y sexo)	5	29%	Trujillo et al., 2007; Pirie et al., 2014; Laverde et al., 2007; Schawrz et al., 2012; Wylie 2014
Metales pesados	2	12%	Pirie et al., 2014; Edwards et al., 2010;
Cianobacterias	4	24%	Trujillo et al., 2007; Schawrz 2013; Pirie et al., 2014; Edwards et al., 2010;
Factores ambientales	6	35%	Pirie et al., 2014; Laverde et al., 2007; Wylie 2014; Newton et al., 2010; Montecucco 2024; French et al., 2005
Plantas tóxicas	6	35%	Trujillo et al., 2007; Schawrz 2013; Pirie et al., 2014; Wylie 2009; Michl 2011; Edwards et al., 2010
Manejo (pastoreo y traslado)	5	29%	Laverde et al., 2007; Pirie et al., 2014; Trujillo et al., 2007; Schawrz 2013; Newton et al., 2010
Hongos/levaduras	1	6%	Wylie 2009;
Parásitos y uso de antihelmínticos	4	24%	Trujillo et al., 2007; Pirie et al., 2014; Laverde et al., 2007; Wylie 2009
Virus	1	6%	Wylie 2009
Genético (cromosoma x)	1	6%	Vincze et al 2020
Filotipos	1	6%	McGorum et al., 2021
TOTAL	17		

* el porcentaje se calcula en función de todas las veces que se menciona cada factor predisponente, en relación con el total de trabajos que mencionan factores predisponentes (n=17)

4.2 Fisiopatología

Con respecto a la fisiopatología (**Tabla 6**), resultan 16 documentos que abordan esta variable. De estos, 10 documentos la abarcan de forma directa y seis abarcan más de una variable de forma simultánea. De estos, cuatro trabajos concluyen que primeramente se produce cromatolisis neuronal, lo que conduce a una vía de afectación gastrointestinal; cuatro trabajos indican que afecta los plexos mientérico y submucosos, dos trabajos

mencionan afección de ganglio celiaco y dos trabajos indican daño en células intersticiales de Cajal, lo que conduce a la disfunción intestinal. La otra vía de afectación producida por cromatolisis neuronal, genera denervación muscular, donde tres trabajos indican que este mecanismo es la causa del signo de miopatía que se presenta en la DE.

Tabla 6. Mecanismos fisiopatológicos de DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo, número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas

Fisiopatología	Nº trabajos	%	Referencias
Células intersticiales de Cajal y disfunción intestinal	2	13%	Fintl y Hudson 2010; Pirie et al., 2014
Cromatolisis neuronal	4	25%	McGorum et al., 2016; Shotton et al., 2011; Schwarz 2013; Pirie y McGorum 2016
Ganglio celiaco	2	13%	Milne et al., 2005; Shotton et al., 2011
Plexo mientérico y submucoso	4	25%	Milne et al., 2005; Schwarz 2013; Laverde et al., 2007; Wylie 2009
Miopatía atípica	3	19%	Schwarz 2013; Vercauteren et al., 2007; Votion et al., 2007
Anticuerpos	1	6%	Nunn et al., 2007
TOTAL	16	29%	

4.3 Diagnóstico

Respecto a esta variable, 23 de los estudios analizados se enfocan en investigar los métodos diagnósticos, los cuales son considerados como el 100% para esta clasificación. De estos, 21 documentos lo abarcan de forma directa y dos pertenecen a documentos que hablan de más de una variable de forma simultánea, lo que la posiciona como la variable más estudiada. Para esta esta variable los documentos se clasificaron según diagnóstico *antemortem* y *postmortem* (**Tabla 7**).

En cuanto a la clasificación *antemortem*, se mencionan la biopsia rectal e ileal, ambas con cuatro trabajos, sin embargo, otros dos documentos proponen el uso de marcadores inmunohistoquímicos como la sinaptofisina, la cual sería una herramienta diagnóstica útil para el análisis de la degeneración neuronal, un documento indica el uso de marcadores inflamatorios como fibrinógeno con el objetivo de diferenciar la condición de otras causas de dolor abdominal y dos documentos mencionan el uso de biomarcadores como

subunidad pesada de neurofilamento fosforilado (pNF-H). Sin embargo, este último fue descartado ya que según el estudio no sería un biomarcador útil para diagnóstico.

En cuanto a los métodos *postmortem*, de los documentos revisados se mencionan cuatro métodos: biopsia de ganglios, observación de degeneración neuronal de ganglios simpáticos, degeneración neuronal de ganglios parasimpáticos y el análisis de neuronas cromatolíticas subgemales, los cuales cada uno es mencionado en un documento.

Tabla 7. Métodos de diagnóstico para DE descritos en los trabajos seleccionados, según tipo (antemortem o postmortem), número de referencias que los mencionan, porcentaje de mención y referencias asociadas*

Método	Nº trabajos	%	Referencias
Antemortem			
Biopsia Ileal	4	17%	Schwarz 2013; Mair 2011; Milne <i>et al.</i> , 2010; Wagget <i>et al.</i> , 2010
Biopsia rectal	3	13%	Jago 2018; Wales 2006; Mair 2011
Biopsia lingual	1	4%	Quere <i>et al.</i> , 2023
PC12 Tet-off p53	1	4%	Malekinejad <i>et al.</i> , 2015
EMG	1	4%	Wiberg <i>et al.</i> , 2006
Marcadores inflamatorios (fibrinógeno)	1	4%	Copas <i>et al.</i> , 2013
Marcadores inmunohistoquímicos	2	9%	Hilbe <i>et al.</i> , 2005
Biofluidos	1	4%	Leng 2018
Biomarcadores (pNF-H)	2	9%	Pirie y McGorum 2016; Straford 2013
ELISA	1	4%	Waggett <i>et al.</i> , 2010
Biobancos	2	9%	Wells 2022; Wells 2024
TOTAL	19	83%	
Postmortem			
Biopsia de ganglios	1	4%	Piccinelli <i>et al.</i> , 2019
Degeneración neuronal ganglios simpáticos	1	4%	Schwarz 2013
Degeneración neuronal ganglios parasimpáticos (celiaco y mesentérico)	1	4%	Schwarz 2013
Análisis de neuronas cromatolíticas subgemales	1	4%	McGorum <i>et al.</i> , 2016
TOTAL	4	17%	

* el porcentaje se calcula en función de todas las veces que se menciona cada método diagnóstico (*antemortem* o *postmortem*), en relación con el total de trabajos que mencionan métodos diagnóstico (n=23)

5. DISCUSIÓN

En la presente revisión se analiza un total de 55 documentos científicos con información sobre las variables de etiología, fisiopatología y diagnóstico de la DE, expuesta en los últimos 20 años (2005-2025).

La DE en la actualidad continúa siendo una interrogante médica al ser de etiología desconocida, sin embargo, según lo indicado por Schwarz (2013), una de las hipótesis más recurrentes sobre el origen de esta condición es la toxicoinfección por bacterias del género *Clostridium* spp, siendo *C. botulinum* tipo C las más destacada según los resultados de esta revisión. Las bacterias de *C. botulinum* tipo C corresponden a bacterias anaerobias estrictas que se caracterizan por su capacidad de proliferar en ambientes húmedos de clima cálido con presencia de material orgánico en descomposición. Estas bacterias actúan a nivel de las uniones neuromusculares, generando daño en las terminales nerviosas presinápticas, lo que impide la fusión de la acetilcolina con la membrana, inhibiendo la liberación de este neurotransmisor generando parálisis muscular (Rossetto et al., 2014; Popoff & Bouvet, 2009). Ambas características de *C. botulinum* tipo C, hacen que sea una de las hipótesis etiológicas de esta condición, ya que, la patogenia de esta bacteria combinada con la presencia de factores de riesgo asociados al manejo y factores ambientales, como el consumo de pasto verde en praderas húmedas en climas cálidos con presencia de material orgánico en descomposición lo que genera un ambiente propicio para su desarrollo (Newton et al., 2010), atribuyéndola al signo de parálisis presente en caballos con disautonomía. Sin embargo, en la actualidad esta hipótesis se encuentra debilitada, ya que en estudios recientes como el de McGorum et al. (2016) han demostrado que, a pesar de presentar signos clínicos de similares características, los equinos afectados no presentaban neurodegeneración asociada a botulismo ni toxinas botulínicas activas.

Por otra parte, McGorum et al. (2024) proponen que la causa de esta condición se debe a la exposición ambiental de la enzima fosfolipasa A2 neurotóxica (nPLA2). Esta enzima presenta afinidad selectiva por neuronas colinérgicas pertenecientes al sistema nervioso

autónomo y entérico, lo que explicaría la presentación clínica de la DE como los hallazgos histopatológicos a nivel neuronal en pruebas *postmortem*, donde se pudo observar degeneración axonal, cromatolisis neuronal y pérdida de integridad de conexiones sinápticas (McGorum et al., 2016; Shotton et al., 2011; Milne et al., 2010).

Tanto en la hipótesis de toxicoinfección por *C. botulinum* tipo C como la exposición a nPLA2, se reconocen diversos factores de riesgo que predisponen el desarrollo de la condición, dentro de los cuales los más destacados corresponden a factores del huésped, como la edad, raza, sexo, factores ambientales (ambiente y clima), manejo principalmente el pastoreo y traslado, entre otros (Wylie & Proudman, 2009).

Vincze et al. (2020) realizaron el primer estudio donde se analiza la existencia de una posible predisposición genética con herencia recesiva ligada al cromosoma X. Es necesario seguir investigando, ya que este hallazgo podría ser útil a la hora de seleccionar de reproductores que hayan presentado la condición.

La disautonomía también ha sido descrita en otras especies como en el gato (síndrome Key-Gaskell), donde se describe que produce una afectación autonómica difusa, presentando signos como ptosis, bradicardia constipación, midriasis y evidencia de degeneración neuronal tanto autonómica como entérica, lo que asimila el cuadro a lo presentado en los equinos (Atkins *et al.*, 2025; Hahn, 2024). También ha sido descrita en perros, donde indican la presencia de signos como disfagia, megaesófago y retención urinaria, los cuales estarían asociados a lesiones de ganglios simpáticos y entéricos, lo cual lo asemeja al cuadro clínico presentado en caballos (Hahn, 2024). Los hallazgos interespecie respaldan la hipótesis de un agente etiológico común, probablemente de origen ambiental y con preferencia por el sistema nervioso autónomo.

En cuanto a la fisiopatología, el 16% de los documentos analizados abordaron esta variable. Si bien es la variable menos estudiada, los hallazgos son consistentes y refuerzan que la DE se presenta como una polineuropatía degenerativa, que tendría especial preferencia por neuronas colinérgicas tanto del sistema nervioso autónomo

como del entérico. Dentro de los hallazgos involucrados se encuentra la apoptosis neuronal, pérdida de cuerpos de Nissl y daño en células intersticiales de Cajal, lo cual se considera como una lesión patognomónica de la condición, ya que son esenciales para el correcto funcionamiento de la motilidad intestinal. El daño en estas estructuras sería el causante de los signos clínicos como disfagia, caquexia, íleo paralítico, ptosis palpebral (Shotton et al., 2011; McGorum et al., 2016). Recientemente se han documentado alteraciones a nivel presináptico, causando daño en la unión neuromuscular, lo que propone la hipótesis de un agente etiológico de origen neurotóxico con afinidad sináptica (McGorum et al., 2016).

La variable diagnóstico es la más investigada, siendo abarcada por 23 estudios lo que corresponde al 42% del total analizado, lo que demuestra el interés por mejorar los métodos diagnósticos actuales y por desarrollar nuevos métodos tanto *antemortem* como *postmortem*. Sin embargo, hoy en día el diagnóstico definitivo sigue siendo *postmortem* a través de análisis histopatológico de ganglios autónomos, lo que no nos permite la detección temprana.

En cuanto a métodos diagnósticos *antemortem*, la biopsia ileal sigue siendo el más sensible (Milne et al., 2010), aunque su uso se dificulta ya que es una prueba invasiva. Se han propuesto otros métodos como el uso de biomarcadores (Stratford et al., 2013), la citología del ganglio cervical craneal (postmortem) (Quere et al., 2023) y la biopsia rectal inmunomarcada propuesta por Jago et al. (2018), la cual ha demostrado mayor sensibilidad sobre la biopsia rectal tradicional. Si bien estas pruebas han sido propuestas como complementarias y han recibido buena aceptación, requieren de más estudios para poder evaluar la sensibilidad diagnóstica y obtener mayor validación. En los últimos años se ha avanzado considerablemente en la búsqueda de un método confiable y altamente sensible para la DE, sin embargo, sigue existiendo la urgencia de contar con un método diagnóstico *antemortem* específico, no invasivo y de alta sensibilidad.

Los resultados de esta revisión indican que, si bien en los últimos años ha existido un avance considerable respecto a las tres variables evaluadas, es urgente poder definir el

agente etiológico primario de la condición, ya que esto ayudaría a profundizar en la fisiopatología y permitiría el desarrollo de herramientas diagnosticas ideales para la DE. Respecto a los estudios revisados, se sugiere la realización de estudios multidisciplinarios, sistemáticos y experimentales, lo que podría ser clave para definir el agente etiológico causal de la condición y evaluar las hipótesis mencionadas, toxicoinfección por *C. botulinum* tipo C y la presencia de nPLA2 en el ambiente. Esto permitiría avanzar hacia modelos diagnósticos precisos y tempranos, lo que permitiría establecer métodos de prevención, lo que hoy en día aún no se puede realizar de manera estandarizada.

Es de suma importancia que en futuras investigaciones sobre la DE se abarque la condición de forma multidisciplinaria con un enfoque multifactorial y comparativo entre especies, debido a la similitud de la presentación clínica.

6. CONCLUSIÓN

Esta revisión bibliográfica permitió integrar y analizar la información expuesta en 55 documentos científicos sobre la disautonomía equina, la cual corresponde a una polineuropatía compleja, de etiología incierta y principalmente de desarrollo progresivo, enfocándose principalmente en tres puntos claves para comprender de mejor manera esta condición: etiología, fisiopatología y diagnóstico, llevando a una visión integral de la condición.

Respecto a la etiología, esta investigación sugiere un origen multifactorial, donde se plantean posibles agentes ambientales como la fosfolipasa A2 neurotóxica y factores microbiológicos como *Clostridium botulinum* tipo C, ambas hipótesis influenciadas por diversos factores predisponentes como la edad, genética, estación del año y el tipo de alimentación, los cuales también actuarían como factores de riesgo de la condición. Sin embargo, ninguno de estos agentes ambientales ha sido identificado con certeza, aun cuando hay presencia de los factores de riesgo, lo que expone la necesidad urgente de realizar estudios experimentales de control.

En cuanto a la fisiopatología, se expone que la DE se produce debido al daño neuronal en ganglios simpáticos, plexo mientérico, plexo submucoso y células intersticiales de Cajal, lo que conduce a la disfunción del sistema gastrointestinal y en casos crónicos genera miopatías secundarias. Lo que explica los signos característicos de la enfermedad como disfagia, ptosis palpebral, síndrome de abdomen agudo y anorexia progresiva.

Del diagnóstico se concluye que, si bien se han generado avances enfocados en la identificación *antemortem* de la condición, como biopsias y el uso de biomarcadores, el diagnóstico definitivo sigue siendo *postmortem* a través de histopatología mediante biopsia de ganglios celiaco-mesentérico. Lo que pone en la palestra la necesidad de validar técnicas *antemortem* para el diagnóstico temprano y accesible de la DE.

Esta revisión bibliográfica deja en manifiesto la necesidad urgente de realizar investigación con enfoque multidisciplinario donde se integren otras aristas de la DE. Lo que permitiría avanzar en definir un agente etiológico, comprender de mejor forma la fisiopatología y desarrollar mejores herramientas diagnósticas para la DE.

7. REFERENCIAS

- Araya, O., Vits, L., Paredes, E. & Ildefonso, R. (2002). Grass sickness in horses in southern Chile. *Veterinary Record*, 150(22), 695–697. <https://doi.org/10.1136/vr.150.22.695>
- Atkins, C. N., Hahn, C. N., & McGorum, B. C. (2025). Comparison of dysautonomia across species: Current knowledge and future research opportunities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(4), e70140. <https://doi.org/10.1111/jvim.70140>
- Bradley, G. L., & Klein, B. G. (2014). Capítulo 13: Sistema nervioso autónomo. En B. G. Klein (Ed.), *Fisiología veterinaria de Cunningham* (6.^a ed., pp. 274–298). Elsevier España.
- Collier, D. S., Collier, S. & Rossdale, P. D. (2010). Grass sickness - the same old suspects but still no convictions! *Equine Veterinary Journal*, 33(6), 540-542. <https://doi.org/10.2746/042516401776563454>
- Copas, V. E. N., Durham, A. E., Stratford, C. H., McGorum, B. C., Waggett, B., & Pirie, R. S. (2013). In equine grass sickness, serum amyloid A and fibrinogen are elevated, and can aid differential diagnosis from non-inflammatory causes of colic. *Veterinary Record*, 172(15), 395. <https://doi.org/10.1136/vr.101224>
- Dörner, S. (2014). Reporte: 4 casos de mal seco equino en el sector de Las Vizcachas, Región Metropolitana, Chile. *Avances en Ciencias Veterinarias*, 29(1), 29-35. <https://avancesveterinaria.uchile.cl/index.php/ACV/article/view/32407>
- Doxey, D. L., Johnston, P., Hahn, C. & Reynolds, J. (2000). Histology in recovered cases of grass sickness. *Veterinary Record*, 146(22), 645–646. <https://doi.org/10.1136/vr.146.22.645>
- Edwards, S. E., Martz, K. E., Rogge, A., & Heinrich, M. (2010). Edaphic and phytochemical factors as predictors of equine grass sickness cases in the UK. *Frontiers in Pharmacology*, 1, 122. <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00122>
- Fintl, C., & Hudson, N. P. (2010). The interstitial cells of Cajal of the equine gastrointestinal tract: what we know so far. *Equine Veterinary Journal*, 42(4), 372–377. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00073.x>

- Fintl, C., Lindberg, R. & Press, C. M. (2019). Myenteric networks of interstitial cells of Cajal are reduced in horses with inflammatory bowel disease. *Equine Veterinary Journal*, 52(2), 298-304. <https://doi.org/10.1111/evj.13160>
- Flores Cifuentes, P. I. (2005). *Mal seco: evaluación histológica del ganglio nervioso celiaco-mesentérico de equinos, obtenidos en el matadero de Galvarino IX región, Chile* [Memoria de Título presentada como parte de los requisitos para optar al Título de Médico Veterinario, Universidad Austral de Chile] Repositorio Institucional. <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2005/fvf634m/doc/fvf634m.pdf>
- French, N. P., McCarthy, H. E., Diggle, P. J., & Proudman, C. J. (2005). Clustering of equine grass sickness cases in the United Kingdom: a study considering the effect of position-dependent reporting on the space-time K-function. *Epidemiology and Infection*, 133(2), 343–348. <https://doi.org/10.1017/s0950268804003322>
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), 286–294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
- Hahn, C. N. (2024). Descripción general de la disautonomía en animales . Manual de veterinaria de MSD. <https://www.msdsvetmanual.com/es/sistema-nervioso/disautonom%C3%ADa/descripci%C3%B3n-general-de-la-disautonom%C3%ADa-en-animales>
- Hedderson, E. J. & Newton, J. R. (2004). Prospects for vaccination against equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 36(2), 186-191. <https://doi.org/10.2746/0425164044868710>
- Hilbe, M., Guscetti, F., Wunderlin, S., & Ehrensperger, F. (2005). Synaptophysin: an immunohistochemical marker for animal dysautonomias. *Journal of Comparative Pathology*, 132(2–3), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2004.07.002>
- Hunter, L. C., Miller, J. K. & Poxton, I. R. (1999). The association of *Clostridium botulinum* type C with equine grass sickness: a toxicoinfection?. *Equine Veterinary Journal*, 31(6), 492-499. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1999.tb03857.x>
- Ireland, J. L., & Newton, J. R. (2011). Improving antemortem diagnosis of equine grass sickness. *Veterinary Record*, 168(10), 261–262. <https://doi.org/10.1136/vr.d1546>

- Jago, R. C., Handel, I., Hahn, C. N., Pirie, R. S., Keen, J. A., Waggett, B. E., & McGorum, B. C. (2016). Bodyweight change aids prediction of survival in chronic equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 48(6), 792–797. <https://doi.org/10.1111/evj.12551>
- Jago, R. C., Scholes, S., Mair, T. S., Pearson, G. R., Pirie, R. S., Handel, I., Milne, E. M., Coyle, F., & McGorum, B. C. (2018). Histological assessment of β -amyloid precursor protein immunolabelled rectal biopsies aids diagnosis of equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 50(1), 22–28. <https://doi.org/10.1111/evj.12710>
- Klein, B. G. (Ed.). (2014). Capítulo 28: Sistema nervioso autónomo. En *Fisiología veterinaria de Cunningham* (6.^a ed., pp. 274–275). Elsevier España.
- Laus, F., Corsalini, J., Teresa, M. M., Bazzano, M., Bertolotti, A. & Gialletti, R. (2021). Equine grass sickness in Italy: a case series study. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 264. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02966-y>
- Laus, F., Corsalini, J., Mandara, M. T., Bazzano, M., Bertolotti, A., & Gialletti, R. (2022). Correction to: Equine grass sickness in Italy: a case series study. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03195-7>
- Laverde Trujillo, L. M., Cardona Rodríguez, L. A., & Pérez Jiménez, T. E. (2007). Enfermedades del pasto: Exóticas o subdiagnosticadas. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 2(1), 59–65. <https://revistas.ces.edu.co/index.php/mvz/article/view/368>
- Leng, J., Proudman, C., Darby, A., Blow, F., Townsend, N., Miller, A., & Swann, J. (2018). Exploration of the fecal microbiota and biomarker discovery in equine grass sickness. *Journal of Proteome Research*, 17(3), 1120–1128. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00784>
- Mair, T. S., Kelley, A. M. & Pearson, G. R. (2011). Comparison of ileal and rectal biopsies in the diagnosis of equine grass sickness. *Veterinary Record*, 168(10), 266–266. <https://doi.org/10.1136/vr.c6349>
- Malekinejad, H., Alizadeh-Tabrizi, N., Ostadi, A., & Fink-Gremmels, J. (2015). The role of sera from equine grass sickness on apoptosis induction in PC12 Tet-off p53 cell

- line. *Veterinary Research Forum*, 6(1), 9–15.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4405680/pdf/vrf-6-009.pdf>
- McCarthy, H. E., French, N. P., Edwards, G. B., Poxton, I. R., Kelly, D. F., Payne-Johnson, C. E., Miller, K. & Proudman, C. J. (2004). Equine grass sickness is associated with low antibody levels to *Clostridium botulinum*: a matched case-control study. *Equine Veterinary Journal*, 36(2), 123-129. <https://doi.org/10.2746/0425164044868611>
- McGorum, B. C., & Anderson, R. A. (2002). Biomarkers of exposure to cyanogens in horses with grass sickness. *Veterinary Record*, 151(15), 442–445. <https://doi.org/10.1136/vr.151.15.442>
- McGorum, Bruce C., Chen, Z., Glendinning, L., Gweon, H. S., Hunt, L., Ivens, A., Keen, J. A., Pirie, R. S., Taylor, J., Wilkinson, T., & McLachlan, G. (2021). Equine grass sickness (a multiple systems neuropathy) is associated with alterations in the gastrointestinal mycobiome. *Animal Microbiome*, 3(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s42523-021-00131-2>
- McGorum, B. C., Davey, T., Dosi, M. C. M., Keen, J. A., Morrison, L. R., Pirie, R. S., Shaw, D. J., & Harris, J. B. (2025). Equine grass sickness is associated with major abnormalities in the ultrastructure of skeletal neuromuscular junctions. *Equine Veterinary Journal*, 57(1), 193–202. <https://doi.org/10.1111/evj.14063>
- McGorum, B., Pirie, R. S., Bano, L., Davey, T., Harris, J., & Montecucco, C. (2025). Neurotoxic phospholipase A2: A proposed cause of equine grass sickness and other animal dysautonomias (multiple system neuropathies). *Equine Veterinary Journal*, 57(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/evj.14442>
- McGorum, B. C., Pirie, R. S., Shaw, D., Macintyre, N., & Cox, A. (2016). Neuronal chromatolysis in the subgemmal plexus of gustatory papillae in horses with grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 48(6), 773–778. <https://doi.org/10.1111/evj.12530>
- McGorum, B. C., Scholes, S., Milne, E. M., Eaton, S. L., Wishart, T. M., Poxton, I. R., Moss, S., Wernery, U., Davey, T., Harris, J. B. & Pirie, R. S. (2016). Equine grass sickness, but not botulism, causes autonomic and enteric neurodegeneration and increases soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor protein

- expression within neuronal perikarya. *Equine Veterinary Journal*, 48(6), 786-791. <https://doi.org/10.1111/evj.12543>
- Michl, J., Modarai, M., Edwards, S., & Heinrich, M. (2011). Metabolomic analysis of *Ranunculus* spp. as potential agents involved in the etiology of equine grass sickness. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(18), 10388–10393. <https://doi.org/10.1021/jf201430k>
- Milne, E. M., Fintl, C., Hudson, N. P. H., Pearson, G. T., Mayhew, I. G., & Hahn, C. N. (2005). Observations on the interstitial cells of Cajal and neurons in a recovered case of equine dysautonomia (grass sickness). *Journal of Comparative Pathology*, 133(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.01.004>
- Milne, E., Pirie, R. S., Hahn, C., Del-Pozo, J., Drummond, D., Moss, S. & McGorum, B. (2019). A study of residual lesions in horses that recovered from clinical signs of chronic equine dysautonomia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 2302-2311. <https://doi.org/10.1111/jvim.15567>
- Milne, E. M., Pirie, R. S., McGorum, B. C. & Shaw, D. J. (2010). Evaluation of formalin-fixed ileum as the optimum method to diagnose equine dysautonomia (grass sickness) in simulated intestinal biopsies. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 22(2), 248–252. <https://doi.org/10.1177/104063871002200214>
- Montecucco, C., & Bano, L. (2024). A possible cause and therapy for equine grass sickness. *Toxicon*, 245, 107790. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107790>
- Newton, J. R., Hedderson, E. J., Adams, V. J., McGorum, B. C., Proudman, C. J. & Wood, J. L. (2004). An epidemiological study of risk factors associated with the recurrence of equine grass sickness (dysautonomia) on previously affected premises. *Equine Veterinary Journal*, 36(2), 105-112. <https://doi.org/10.2746/0425164044868639>
- Newton, J. R., Wylie, C. E., Proudman, C. J., McGorum, B. C., & Poxton, I. R. (2010). Equine grass sickness: are we any nearer to answers on cause and prevention after a century of research?: Equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 42(6), 477–481. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00155.x>
- Nunn, F. G., Pirie, R. S., McGorum, B., Wernery, U., & Poxton, I. R. (2007). Comparison of IgG antibody levels to *Clostridium botulinum* antigens between euthanased and

- surviving cases of chronic grass sickness. *Research in Veterinary Science*, 83(1), 82–84. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.10.010>
- Nunn, F. G., Pirie, R. S., McGorum, B., Wernery, U., & Poxton, I. R. (2007). Preliminary study of mucosal IgA in the equine small intestine: specific IgA in cases of acute grass sickness and controls. *Equine Veterinary Journal*, 39(5), 457–460. <https://doi.org/10.2746/042516407x193189>
- Piccinelli, C., Jago, R., & Milne, E. (2019). Ganglion cytology: A novel rapid method for the diagnosis of equine dysautonomia. *Veterinary Pathology*, 56(2), 244–247. <https://doi.org/10.1177/0300985818806051>
- Pirie, R. S. (2006). Grass Sickness. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 5(1), 30-36. <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2006.01.007>
- Pirie, R. S., Jago, R. & Hudson, N. (2014). Equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 46(5), 545-553. <https://doi.org/10.1111/evj.12254>
- Popoff, M. R., & Bouvet, P. (2009). Clostridial toxins. *Future Microbiology*, 4(8), 1021-1064. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.72>
- Protopapas, K., Spanoudes, K. A., Diakakis, N., & Brellou, G. (2012). Equine Grass Sickness in Cyprus: A case report. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 36(1), 85-87. <https://doi.org/10.3906/vet-1102-764>
- Quéré, E., Volmer, C., & Mespoulhès-Rivière, C. (2024). Standing gustatory papillae biopsy procedure for antemortem diagnosis of equine grass sickness. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(2), 201–208. <https://doi.org/10.2460/javma.23.07.0403>
- Randleff-Rasmussen, P. K., Leblond, A., Cappelle, J., Bontemps, J., Belluco, S., Popoff, M. R., Marcillaud-Pitel, C., Tapprest, J., Tritz, P., & Desjardins, I. (2018). Development of a clinical prediction score for detection of suspected cases of equine grass sickness (dysautonomia) in France. *Veterinary Research Communications*, 42(1), 19–27. <https://doi.org/10.1007/s11259-017-9704-y>
- Resetic, N., Richter Jorgensen, A. & Husted, L. (2021). Outbreak of equine grass sickness in Denmark – 4 cases. *Pferdeheilkunde, Equine Medicine*, 37(6), 569-576. <https://doi.org/10.21836/pem20210602>

- Robles, C. A., Olaechea, F. V., Uzal, F. A., & Pueyo, J. M. (1998). Hallazgos anatomopatológicos en equinos y mulares de la región patagónica, afectados de mal seco. *Revista de Medicina Veterinaria (Argentina)*, 79(3), 194–196.
- Rossetto, O., Pirazzini, M. y Montecucco, C. (2014). Neurotoxinas botulínicas: perspectivas genéticas, estructurales y mecanicistas. *Nature Reviews. Microbiology*, 12(8), 535–549. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>
- Schwarz, B. (2013). Equine grass sickness: what's new? *Veterinary Record*, 172(15), 393–394. <https://doi.org/10.1136/vr.f2191>
- Schwarz, B., Brunthaler, R., Hahn, C., & van den Hoven, R. (2012). Outbreaks of equine grass sickness in Hungary. *Veterinary Record*, 170(3), 75. <https://doi.org/10.1136/vr.100141>
- Shotton, H. R., Lincoln, J., & McGorum, B. C. (2011). Effects of equine grass sickness on sympathetic neurons in prevertebral and paravertebral ganglia. *Journal of Comparative Pathology*, 145(1), 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.11.003>
- Stratford, C. H., Pemberton, A., Cameron, L., & McGorum, B. C. (2013). Plasma neurofilament pNF-H concentration is not increased in acute equine grass sickness: Plasma neurofilament pNF-H concentration in grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 45(2), 254–255. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00603.x>
- Tan Yi Shean, L., Milne, E. M., Shaw, D. J., Maxwell, S., & Del-Pozo, J. (2024). Lipofuscin accumulates in ganglionic neurons in chronic equine dysautonomia. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 36(6), 864–869. <https://doi.org/10.1177/10406387241265715>
- Traub-Dargatz, J. L., Kopral, C. A., Seitzinger, A. H., Garber, L. P., Forde, K. & White, N. A. (2001). Estimate of the national incidence of and operation-level risk factors for colic among horses in the United States, spring 1998 to spring 1999. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(1), 67-71. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.67>
- Uzal, F. A. & Robles, C. A. (1993). Mal seco, a grass sickness-like syndrome of horses in Argentina. *Veterinary Research Communications*, 17(6), 449-457. <https://doi.org/10.1007/bf01839212>

- Vercauteren, G., van der Heyden, S., Lefère, L., Chiers, K., Laevens, H., & Ducatelle, R. (2007). Concurrent atypical myopathy and equine dysautonomia in two horses. *Equine Veterinary Journal*, 39(5), 463–465. <https://doi.org/10.2746/042516407x206409>
- Vincze, B., Varga, M., Kutasi, O., Zenke, P., Szenci, O., Baska, F., Bartels, A., Spisák, S., Cseh, S., & Solymosi, N. (2020). Family aggregation analysis shows a possible heritable background of equine grass sickness (dysautonomia) in a Hungarian stud population. *Acta Veterinaria Hungarica*, 68(3), 263–268. <https://doi.org/10.1556/004.2020.00038>
- Votion, D. M., Hahn, C. N., & Milne, E. M. (2007). Concurrent conditions in single cases: the need to differentiate equine dysautonomia (grass sickness) and atypical myopathy. *Equine Veterinary Journal*, 39(5), 390–392. <https://doi.org/10.2746/042516407x229468>
- Waggett, B., McGorum, B., Wernery, U., Shaw, D. & Pirie, R. S. (2010). Prevalence of *Clostridium perfringens* in faeces and ileal contents from grass sickness affected horses: Comparisons with 3 control populations. *Equine Veterinary Journal*, 42(6), 494-499. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00105.x>
- Waggett, B. E., McGorum, B. C., Shaw, D. J., Pirie, R. S., MacIntyre, N., Wernery, U., & Milne, E. M. (2010). Evaluation of synaptophysin as an immunohistochemical marker for equine grass sickness. *Journal of Comparative Pathology*, 142(4), 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.11.004>
- Wales, A. & Whitwell, K. E. (2006). Potential role of multiple rectal biopsies in the diagnosis of equine grass sickness. *Veterinary Record*, 158(11), 372-377. <https://doi.org/10.1136/vr.158.11.372>
- Wells, B. (2024). Update on the equine grass sickness biobank, database and research project. *Veterinary Record*, 194(11). <https://doi.org/10.1002/vetr.4361>
- White, N. A. (2012). Colic prevalence, risk factors and prevention. In J. D. Pagan (Ed.), *Advances in Equine Nutrition IV* (pp. 313–326). Nottingham University Press.
- Wijnberg, I. D., Franssen, H., Jansen, G. H., van den Ingh, T. S. G. A. M., Van der Harst, M. R., & Van der Kolk, J. H. (2006). The role of quantitative electromyography

- (EMG) in horses suspected of acute and chronic grass sickness. *Equine Veterinary Journal*, 38(3), 230–237. <https://doi.org/10.2746/042516406776866309>
- Wood, J. L. N., Milne, E. M., & Doxey, D. L. (1998). A case-control study of grass sickness (equine dysautonomia) in the United Kingdom. *The Veterinary Journal*, 156(1), 7–14. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(98\)80055-5](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(98)80055-5)
- Wylie, C. E., Shaw, D. J., Fordyce, F. M., Lilly, A., & McGorum, B. C. (2014). Equine grass sickness in Scotland: a case-control study of signalment- and meteorology-related risk factors: EGS in Scotland: signalment and meteorology. *Equine Veterinary Journal*, 46(1), 64–71. <https://doi.org/10.1111/evj.12077>
- Wylie, C. E., Shaw, D. J., Fordyce, F. M., Lilly, A., Pirie, R. S., & McGorum, B. C. (2016). Equine grass sickness in Scotland: A case-control study of environmental geochemical risk factors. *Equine Veterinary Journal*, 48(6), 779–785. <https://doi.org/10.1111/evj.12490>
- Wylie, C. E., & Proudman, C. J. (2009). Equine grass sickness: epidemiology, diagnosis, and global distribution. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 25(2), 381–399. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2009.04.006>
- Wylie, C. E., Proudman, C. J., McGorum, B. C., & Newton, J. R. (2011). A nationwide surveillance scheme for equine grass sickness in Great Britain: results for the period 2000-2009: Nationwide surveillance scheme for equine grass sickness in Great Britain. *Equine Veterinary Journal*, 43(5), 571–579. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00364.x>

8. ANEXOS

Tabla 8. Referencias bibliográficas variable etiología.

Nº	Cita	Titulo	Tipo de documento	Doi
1	Edwards et al., 2010	Edaphic and Phytochemical Factors as Predictors of Equine Grass Sickness Cases in the UK	Frontiers in Pharmacology	doi.org/10.3389/fphar.2010.00122
2	French, 2005	Clustering of equine grass sickness cases in the United Kingdom: a study considering the effect of position-dependent reporting on the space-time K-function	Epidemiology and Infection	doi.org/10.1017/s0950268804003322
3	McGorum et al., 2025	Neurotoxic phospholipase A2: A proposed cause of equine grass sickness and other animal dysautonomias (multiple system neuropathies)	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/evj.14442
4	McGorum et al., 2016	Equine grass sickness, but not botulism, causes autonomic and enteric neurodegeneration and increases soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor protein expression within neuronal perikarya	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/evj.12543
5	McGorum et al., 2017	Neurodegeneration in equine grass sickness is not attributable to niacin deficiency	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/evj.12627
6	McGorum et al., 2021	Equine grass sickness (a multiple systems neuropathy) is associated with alterations in the gastrointestinal mycobiome	Animal Microbiome	doi.org/10.1186/s42523-021-00131-2
7	Michl., 2011	Metabolomic analysis of <i>Ranunculus</i> spp. as potential agents involved in the etiology of equine grass sickness	Journal of Agricultural and Food Chemistry	doi.org/10.1021/jf201430k

8	Montecucco., 2024	A possible cause and therapy for equine grass sickness	Toxicon	doi.org/10.1016/j.toxicon.2024.107790
9	Newton et al., 2010	Equine grass sickness: are we any nearer to answers on cause and prevention after a century of research?	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00155.x
10	Nunn et al., 2007	Comparison of IgG antibody levels to <i>Clostridium botulinum</i> antigens between euthanased and surviving cases of chronic grass sickness	Research in Veterinary Science	doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.10.010
11	Trujillo et al., 2007	Enfermedad del pasto: exótica o subdiagnosticada	Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia	
12	Vincze et al., 2020	Family aggregation analysis shows a possible heritable background of equine grass sickness (dysautonomia) in a Hungarian stud population	Acta veterinaria Hungarica	doi.org/10.1556/004.2020.00038
13	Wagget et al., 2010	Prevalence of <i>Clostridium perfringens</i> in faeces and ileal contents from grass sickness affected horses: comparisons with 3 control populations	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00105.x
14	Wylie., 2014	Equine grass sickness in Scotland: a case-control study of signalment- and meteorology-related risk factors	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/evj.12077
15	Wylie et al., 2016	Equine grass sickness in Scotland: A case-control study of environmental geochemical risk factors	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/evj.12490
16	Wylie, 2011	A nationwide surveillance scheme for equine grass sickness in Great Britain: results for the period 2000-2009	Equine Veterinary Journal	doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00364.x