

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

DISFUNCIÓN DE LA *PARS INTERMEDIA* DE LA PITUITARIA: ESTUDIO DE CASO

por

Miren Amaia FRADE IGUAIN

Agustina María NIEVES OLAZÁBAL

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias

Orientación: Medicina Veterinaria y Producción Animal

MODALIDAD: CASO CLÍNICO

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN

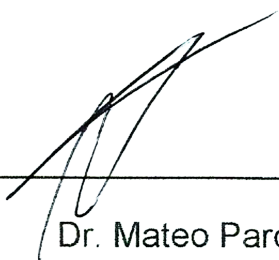
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:



Dra. Claudia Della Cella

Segundo miembro (Tutor):



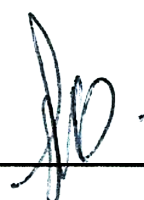
Dr. Mateo Pardié

Tercer miembro:



Dra. Gretel Ruprechter

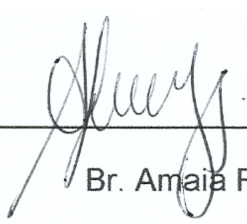
Cuarto miembro (Co-tutora):



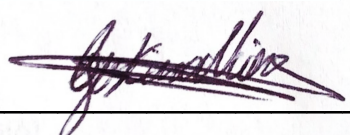
Dra. Camila Guidi

Fecha: 21/12/2023

Autores:



Br. Amaia Frade



Br. Agustina Nieves

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecer a nuestras familias y amigos, que nos acompañaron y apoyaron en toda la carrera de manera incondicional.

A nuestro tutor y co-tutora Dr. Mateo Pardié y Dra. Camila Guidi por acompañarnos en el proceso y brindarnos conocimientos académicos en la realización de este trabajo. Por motivarnos a investigar y siempre buscar nuestra mejor versión. Por su apoyo y confiar en nosotras.

Al equipo de Laboratorio de Análisis Clínicos y Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal de Facultad de Veterinaria - UdelaR por el procesamiento y análisis de muestras.

Al equipo del área de Imagenología de Facultad de Veterinaria - UdelaR por facilitarnos las radiografías del caso clínico.

Al personal de Biblioteca de Facultad de Veterinaria - UdelaR por su buena disposición y ayuda brindada.

A nuestra casa de estudios Facultad de Veterinaria - UdelaR por habernos brindado un lugar donde aprender la profesión, hacer amigos y generar recuerdos inolvidables.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	5
RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	9
Definición.....	9
Epidemiología.....	9
Anatomía y fisiopatología.....	10
Signos clínicos.....	12
Diagnóstico.....	16
Tratamiento.....	21
Pronóstico.....	24
OBJETIVOS.....	25
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
MATERIALES Y MÉTODOS.....	26
RESULTADOS.....	28
Figura 1 - Radiografía.....	28
Tabla 1 - Hemograma del caso clínico.....	29
Tabla 2 - Bioquímica sérica del caso clínico.....	30
Tabla 3 - Estudio hormonal del caso clínico.....	31
Tabla 4 - Valores de ACTH en cuatro equinos sanos de Uruguay.....	31
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35
ANEXOS.....	49

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1 - Radiografía.	28
Tabla 1 - Hemograma del caso clínico	29
Tabla 2 - Bioquímica sérica del caso clínico	30
Tabla 3 - Estudio hormonal del caso clínico	31
Tabla 4 - Valores de ACTH en cuatro equinos sanos de Uruguay	31

RESUMEN

El objetivo general de esta tesis fue presentar el primer diagnóstico de un caso clínico de disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria (PPID) en un equino en Uruguay. Como objetivo específico, se planteó obtener muestras de cuatro equinos sanos del país y se compararon con el resultado de la muestra del caso clínico a reportar. El paciente, un equino hembra de 21 años de edad, de raza criolla, se presentó en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria - UdelaR en el mes de octubre del 2022. El equino presentaba una herida en la zona maxilar del rostro y había sido derivado por posible patología dentaria. Al realizar un examen clínico completo, radiografías y estudios sanguíneos, se concluyó que la herida coincidía con una fístula consecuencia de una sinusitis maxilar. En dicho examen clínico, se presentó la sospecha de PPID por los signos clínicos compatibles: hipertrichosis, abdomen péndulo, anormalidades del casco, entre otros. Se procedió a analizar ACTH basal para confirmar el diagnóstico. Debido a la falta de tratamiento para esta enfermedad endócrina en Uruguay, se decidió realizar tratamiento sintomático con el fin de mejorar su calidad de vida.

SUMMARY

The overall aim of this thesis was to present the first diagnosis of a clinical case of pituitary *pars intermedia* dysfunction (PPID) in a horse in Uruguay. One of the specific objectives was to collect samples from four healthy horses and compare them with the results from the reported clinical case. A 21-year-old Criollo mare was brought to the Veterinary Hospital of the Faculty of Veterinary Medicine - UdelaR in October 2022. The mare had a wound in the maxillary area of the face and had been referred due to possible dental pathology. Upon conducting a complete clinical examination, radiographic and blood analyses, it was concluded that the wound corresponded to a fistula resulting from maxillary sinusitis. During the clinical examination, there was a suspicion of PPID due to compatible clinical signs: hypertrichosis, pendulous abdomen, hoof abnormalities, among others. Basal ACTH analysis was performed to confirm the diagnosis. Due to the lack of treatment for this endocrine disease in Uruguay, a decision was made to initiate symptomatic treatment to improve the horse's quality of life.

INTRODUCCIÓN

La disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria (DPIP o PPID; pituitary *pars intermedia* dysfunction) es el desorden endocrino más frecuente en equinos y se presenta principalmente en animales de entre 18 y 23 años, sin otra predisposición clara (Bertin & Fraser, 2020; Brosnahan & Paradis, 2003b; Horn et al., 2020; Ireland & McGowan, 2018). Una de las posibles causas de esta patología es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas que llevan a una falta de inhibición de las mismas sobre los melanotrofos de la *pars intermedia* (Keen, McLaren, Chandler & McGorum, 2004; McFarlane, Miller et al., 2005). Esto genera un aumento en la actividad de estas células, lo que deriva en un hiperadrenocorticismo (McFarlane, Miller et al., 2005; Schott, 2002).

Los principales signos clínicos son la hipertriosis, letargia, laminitis, pérdida de peso y masa muscular, abdomen péndulo, disfunción inmune, infecciones secundarias, infertilidad/subfertilidad, entre otros (Kirkwood, Hughes & Stewart, 2022a; McGowan, Pinchbeck & McGowan 2013a; Schott, 2002). Su diagnóstico se basa tanto en la presencia de signos clínicos, en especial la hipertriosis como signo patognomónico, test de laboratorio o una combinación de ambos (Bertin & Fraser, 2020). Actualmente, la determinación de ACTH basal es el más utilizado debido a su fácil acceso y al requerimiento de una única muestra de sangre (Horn & Bertin, 2019).

Hoy en día, el único tratamiento farmacológico aprobado por la “U.S. Food and Drug Administration” para PPID es la administración oral diaria de masilato de pergolide (Prascend®; Boehringer Ingelheim) (Miller et al., 2021; Spelta, 2015).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Definición

La disfunción de la *pars intermedia* de la pituitaria (PPID; pituitary *pars intermedia* dysfunction) también conocida como síndrome de Cushing equino, se describe como el desorden endócrino más frecuente en equinos gerontes, afectando a un 20% de dicha población (Bertin & Fraser, 2020; Brosnahan & Paradis, 2003b; Horn et al., 2020). El término síndrome de Cushing se utiliza para describir al conjunto de signos clínicos atribuidos a una exposición crónica a glucocorticoides (hipercortisolismo o hiperadrenocortisismo). Hay cuatro posibles causas del mismo, alteraciones primarias del eje hipotálamo-hipófisis asociadas a secreción excesiva de adrenocorticotropina (ACTH), secreción excesiva de glucocorticoides por medio de un adenoma o carcinoma adrenal, secreción de ACTH ectópica por una neoplasia no endócrina y por último, administración exógena de glucocorticoides. En equinos, el síndrome de Cushing es casi exclusivamente atribuido a PPID, resultado de un micro o macroadenoma o hiperplasia de las *pars intermedia* de la pituitaria (Bertin & Fraser, 2020; Schott, 2002). Aunque algunos de los signos clínicos en equinos con PPID son similares a los vistos en el síndrome de Cushing en otras especies, las concentraciones de cortisol total basal son usualmente normales y la hiperplasia adrenal suele ser excepcional (Breuhaus, 2019).

Epidemiología

A nivel mundial, la concientización por parte de propietarios y veterinarios ha aumentado considerablemente en el siglo XXI, probablemente a consecuencia del aumento de la esperanza de vida equina y de un interés creciente sobre esta condición (Rohrbach et al., 2012; Schott, 2002). Signos clínicos como hipertricotosis, atrofia muscular epiaxial, distribución anormal de la grasa o sudoración anormal elevan la sospecha clínica de PPID (Horn et al., 2019; Ireland & McGowan, 2018; Rohrbach et al., 2012). Pease, Schott, Howey & Patterson (2011), determinaron que a pesar de que no hay evidencia de un aumento en la prevalencia de PPID, el diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica aumentó en la última década. En la población hospitalizada general, la prevalencia de PPID ronda el 10%, mientras que en grupos específicos donde hay un alto porcentaje de gerontes, la prevalencia alcanza valores de 20 a 40% (Bertin & Fraser, 2020; Brosnahan & Paradis, 2003a; McGowan, et al., 2013b).

Hasta el momento parece no haber predisposición sexual o racial (Ireland & McGowan, 2018). Esto se ve ejemplificado en un estudio de Frank et al., (2010) donde las razas que se encontraron en el grupo de equinos con PPID fueron árabe, cuarto de milla, silla americana, cruza y pura sangre inglés. La edad promedio de los equinos afectados es de 18 a 23 años, lo cual sugiere que PPID es una

condición de mediana-tardía edad y no un desorden que aumenta conforme aumenta la misma (Schott, 2002).

Anatomía y fisiopatología

La glándula pituitaria/hipófisis yace sobre la silla turca, separada del encéfalo por la duramadre, conocida como el diafragma sellar, suspendida ventralmente al hipotálamo por el tallo infundibular (McFarlane, 2011). El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal involucra el núcleo paraventricular del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y la corteza de la glándula adrenal. Este eje es regulado por hormonas y retroalimentación negativa y es responsable de la secreción de varias hormonas involucradas en muchos procesos fisiológicos, tales como el ritmo circadiano, el balance hidroelectrolítico, la respuesta al estrés, el metabolismo de proteínas, glúcidos y lípidos, la función reproductiva y la respuesta inmune. En equinos, los desórdenes más comunes de este eje son PPID y la insuficiencia adrenocortical relativa (Bertin & Fraser, 2020).

La hipófisis se divide en adenohipófisis y neurohipófisis. La adenohipófisis se compone por la *pars distalis*, la *pars tuberalis* (rica en receptores de melatonina) y la *pars intermedia* (exclusivamente compuesta de melanotrofos). La neurohipófisis se compone únicamente por la *pars nervosa* (McFarlane, 2011; Saland, 2001; Schott, 2002). La *pars distalis* es una colección de células endócrinas que sintetizan, almacenan y liberan hormonas en respuesta a factores liberadores o inhibidores del hipotálamo. Estos factores alcanzan la *pars distalis* a través del sistema porta hipofisario, el cual conecta los capilares de la eminencia media a los capilares de la *pars distalis* (McFarlane, 2011). Está compuesta de 5 tipos de células: los corticotrofos que producen proopiomelanocortina (POMC), los somatotrofos que producen hormona del crecimiento, los gonadotrofos que producen hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), los lactotrofos que producen prolactina y los tirotrofos que producen tirotropina (TSH) (Schott, 2002). La *pars tuberalis* es una banda delgada de células endócrinas envolviendo al tallo infundibular. Es densa en receptores de melatonina, a través de los cuales lee y decodifica las concentraciones de melatonina diarias para coordinar la producción de las hormonas reproductivas con la estación (McFarlane, 2011). La *pars nervosa* es una colección de axones y terminales nerviosas que se originan en el núcleo paraventricular y supraóptico del hipotálamo. Almacena y libera oxitocina y arginina vasopresina (McFarlane, 2011).

La *pars intermedia* es directamente inervada por neuronas dopaminérgicas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Las mismas liberan dopamina, que actúa en los receptores D2 de los melanotrofos inhibiendo su proliferación y secreción celular (Kemppainen & Peterson, 1999 & McFarlane, Miller et al., 2005). Como se mencionó anteriormente, la *pars intermedia* consiste en un solo tipo celular: los melanotrofos. Estos producen proopiomelanocortina (POMC) y sus péptidos

derivados: adrenocorticotropina (ACTH), hormona alfa melanocítica estimulante (α -MSH), beta endorfinas y péptido del lóbulo intermedio semejante a la corticotropina (CLIP). En la hipófisis de un equino normal, la mayoría de la ACTH es producida a partir de la POMC (Carmalt, Mortazavi, McOnie, Allen & Unniappan, 2018; Heinrichs, Baumgärtner, Capen, 1990; McFarlane, Dybdal et al., 2005; McFarlane, 2011; McGowan et al., 2013a; Yoshikawa et al., 2019).

La activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal se da en respuesta a estresores fisiológicos, patológicos o ambientales. Esto involucra la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por las neuronas dopaminérgicas paraventriculares del hipotálamo, que es secretada hacia el sistema porta hipofisario. La misma estimula a las células corticotropas de la *pars distalis* que secretan ACTH y esta actúa en la zona fascicular de las adrenales, estimulando la producción y liberación de glucocorticoides (Kirkwood et al., 2022a).

El eje hipotálamo-hipófiso-adrenal está muy relacionado al eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (Ferlazzo, Cravana, Fazio & Medica, 2018). Los melanotrops también son estimulados por la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH endógena producida por el hipotálamo estimula la secreción de tirotropina (TSH), producida por la hipófisis, que estimula la producción y liberación de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) (Breuhaus, 2002). Los glucocorticoides tienen un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo, reduciendo la secreción de TRH por el hipotálamo (Abraham, Allersmeier, Schusser & Ungemach, 2011; Breuhaus, 2019). La administración de TRH exógena lleva a secreción de POMC y sus péptidos derivados (Frank, 2015). De acuerdo con otros estudios, equinos gerontes presentan concentraciones de ACTH en plasma significativamente más altas. El efecto de la edad en el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal no está claro, pero el estrés oxidativo es considerado un factor para la pobre regulación del mismo (Donaldson et al., 2005).

El estrés oxidativo es considerado una posible causa de PPID, ocasionando neurodegeneración y consecuente inhibición dopaminérgica (Keen et al., 2004; McFarlane, Miller et al., 2005). En ausencia de inhibición, la actividad de los melanotrops aumenta, resultando en hipertrofia/hiperplasia/adenoma. Una de las preguntas más interesantes, aún sin respuesta sobre PPID, es si esta hipertrofia/hiperplasia/adenoma de los melanotrops es una enfermedad espontánea de la pituitaria o una consecuencia de la pérdida de innervación dopaminérgica y por lo tanto, una condición hipotalámica primaria (McFarlane, Miller et al., 2005; Schott, 2002).

Un estudio de Huang, Palmieri y Bertin en 2022, demostró que PPID se debe a una reducción de la dopamina y no a una disfunción de los receptores de dopamina D2. El mismo midió la expresión de la tirosina hidroxilasa (biomarcador de las neuronas

dopaminérgicas) dentro de la *pars intermedia* y se observó una correlación negativa entre los grados de afección histomorfológicos de la glándula pituitaria y la tirosina hidroxilasa, confirmando que hay una reducción de la dopamina en la patogénesis de PPID.

En mamíferos, la α -sinucleína es una proteína monomérica relativamente bien conservada y nativa que se encuentra en las terminales nerviosas presinápticas de las neuronas dopaminérgicas, con evidencia de tener un rol modelador en la liberación de dopamina (Kirik et al., 2002; Somayaji et al., 2020). Los equinos con PPID presentan sobreexpresión y mal plegamiento de la α -sinucleína comparadas con equinos sanos de la misma edad (Fortin et al., 2021; McFarlane, Miller et al., 2005). En humanos con la enfermedad de Parkinson, se cree que la acumulación de α -sinucleína y el estrés oxidativo ocasionan citotoxicidad y degeneración de las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, en equinos se necesita investigar más si el incorrecto plegamiento de la α -sinucleína es la causa o resultado de la degeneración de las neuronas dopaminérgicas (Fortin et al., 2021).

Signos clínicos

Los principales signos clínicos reportados son hipertriosis, laminitis, hiperinsulinemia, pérdida de peso y masa muscular, abdomen péndulo, disfunción inmune, infecciones secundarias, poliuria/polidipsia (PU/PD), hiperhidrosis/anhidrosis, degeneración del ligamento suspensor del nudo, infertilidad/subfertilidad, deposición anormal del tejido adiposo (zona supraorbital, por ejemplo) y galactorrea (Kirkwood et al., 2022a; McGowan et al., 2013a; Schott, 2002). Eventualmente se pueden observar signos del sistema nervioso central, como ataxia, ceguera y convulsiones. Aunque se cree que la ceguera se debe a la compresión del quiasma óptico por la *pars intermedia* de la pituitaria, no se encontró relación entre el tamaño de la misma y los signos clínicos (Schott, 2002).

Hipertriosis

Es uno de los signos más reconocidos de PPID y es patognomónico de la enfermedad (Innerå et al., 2013; McGowan et al., 2013a). En un estudio realizado por Rohrbach et al. (2012) se reportaron 28 equinos con hipertriosis de 34 que participaron. Esto ocurre debido al aumento en el número de folículos en fase anágena o de crecimiento activo. La causa de este signo no está del todo clara, por lo que se plantean dos teorías; una es que se debe a la presión que ejerce la glándula pituitaria hiperplásica sobre el centro de termorregulación del hipotálamo (Innerå et al., 2013); y otra, debido al exceso de α -MSH que secreta la *pars intermedia* (McFarlane, Donaldson, McDonnell & Cribb; 2004).

PPID es la única causa conocida de hipertricosis en equinos, por lo que el diagnóstico clínico ante la presencia del mismo, se considera tan confiable como el diagnóstico de laboratorio (Rohrbach et al., 2012).

Laminitis y desregulación de la insulina

Es el segundo signo clínico en prevalencia observado en equinos con PPID. Suele ser el primer signo que detecta el propietario y por el cual consulta al veterinario (Buckley, Dunn & More, 2004; Ireland & McGowan, 2018). Sin embargo, los reportes de los propietarios de laminitis fueron menores en comparación a los equinos que presentaban anormalidades de casco indicativas de laminitis crónica (Ireland & McGowan, 2018; Ireland et al., 2012). Esto se puede deber al aumento en la concentración de β -endorfinas en equinos con PPID, potente agonista opioide que provee analgesia y aumenta la tolerancia al dolor o debido a la poca conciencia del propietario (Ireland & McGowan, 2018; McFarlane, 2011). El incremento de las β -endorfinas también produce letargia, siendo este un signo clínico precoz de la patología (McFarlane, 2011; McFarlane, 2014; Millington, Dybdal, Dawson, Manzini & Mueller, 1988).

Mientras que la relación entre PPID e insulinoresistencia es pobremente entendida, es sabido que el riesgo de laminitis en animales con PPID es más alto si además tienen insulinoresistencia (Karikoski, Patterson-Kane, Singer, McFarlane & McGowan, 2016). En un estudio realizado por McGowan et al. (2013b), de 325 equinos con PPID, un 32% presentó hiperinsulinemia basal sin ayuno y de estos, un 66% cuadros de laminitis. La hiperinsulinemia está asociada a laminitis endocrinopática pero no necesariamente a PPID (Karikoski et al., 2016). Un estudio realizado por Miller et al. (2021), sustenta la idea de que la desregulación de la insulina y la hiperinsulinemia son condiciones endócrinas diferentes a PPID. Esta patología se asocia a una disminución en la inhibición dopaminérgica de la pituitaria, lo que lleva a aumentar las concentraciones de ACTH y sus productos como α -MSH y CLIP (Orth et al., 1982; Wilson et al., 1982). En ratas, α -MSH y CLIP son conocidas por estimular la secreción de insulina (Marshall, Kapcala, Manning & McCullough, 1984; Obici et al., 2021). Por lo tanto, se podría sugerir, que PPID e insulinoresistencia podrían ser desórdenes relacionados (Orth et al., 1982; Wilson et al., 1982).

Atrofia muscular

La atrofia de músculos epiaxiales es común en equinos con PPID (Ireland & McGowan, 2018). La misma se debe a la atrofia de las fibras musculares tipo 2A y 2B y pérdida de las miofibras tipo 2B (Aleman et al., 2006). Sin embargo, no está claro si esta atrofia se debe a una disminución en la síntesis de proteínas o un aumento en la proteólisis (Banse, Whitehead, McFarlane & Chelikani, 2021). La pérdida de musculatura epiaxial, la debilidad y el estiramiento de los músculos abdominales generan un abdomen de aspecto péndulo (Schott, 2002). Equinos

gerontes con PPID parecen tener una mayor predisposición a la pérdida de peso que equinos más jóvenes con PPID (Hillyer et al., 1992; Kirkwood et al., 2022a; Perkins et al., 2002). Se reporta entre un 5 a 88% de animales afectados con pérdida de peso progresiva, por lo cual PPID debe ser considerada frente a estos cuadros (Ireland & McGowan, 2018). La fisiopatología detrás de esta pérdida de peso aún es desconocida, algunos equinos muestran condición corporal normal y otros obesidad, por lo que debe seguir siendo estudiado (Hillyer et al., 1992; Kirkwood et al., 2022a; Perkins et al., 2002).

Disfunción inmune

La inmunosupresión lleva a un mayor riesgo de infecciones secundarias (McFarlane, Hill & Anton, 2015; Miller et al., 2021). Los equinos con PPID tienen altas concentraciones de hormonas conocidas por tener un impacto en la función inmune: la α -MSH y la insulina. La α -MSH y las melanocortinas alteran la función de los neutrófilos al disminuir la producción de superóxido (conocida como actividad de explosión oxidativa), la migración y la adhesión en roedores y humanos (McFarlane et al., 2015). Además, se considera la α -MSH como un potente antiinflamatorio; se reportó que disminuye la respuesta de las citoquinas proinflamatorias, la fiebre y disminuye la actividad de los neutrófilos (Catania & Lipton, 1993; Lipton & Catania, 1997; McFarlane et al., 2015; Murphy, Richards & Lipton, 1983; Sinha, Schioth & Tatro, 2004). Particularmente en la especie equina, las células de la línea blanca y los recuentos de linfocitos fueron menores en animales con PPID que en controles de la misma edad. Sin embargo, tanto las células de la línea blanca como los recuentos de linfocitos aún estaban dentro de los límites normales en equinos con PPID aunque fueran significativamente más bajos que en equinos sanos (Miller et al., 2021).

En un estudio reciente donde se comparan equinos adultos sanos, equinos gerontes sanos, equinos con PPID y equinos con PPID y desregulación de la insulina, se concluyó que PPID afecta moderadamente los marcadores circulantes de inflamación. Hubo un aumento significativo en la expresión de interleuquina (IL) 8 en equinos con PPID sin resistencia a la insulina en comparación con los equinos gerontes sanos y se asociaron aumentos en el amiloide sérico a equinos con PPID y resistencia a la insulina (Zak et al., 2020).

En un estudio realizado por Tremaine & Dixon (2001), se evaluaron equinos con sinusitis primaria y se relacionaron varios de ellos a PPID. La inflamación de los senos paranasales en equinos puede ser primaria (debido a infecciones bacterianas o micóticas) o secundaria a una enfermedad dental, hematoma etmoidal, entre otros. Los signos clínicos más comunes son descarga nasal purulenta, nódulos linfáticos submandibulares aumentados de tamaño y epífora (Tremaine & Dixon, 2001; Tremaine & Freeman, 2007). La trepanación es el abordaje tradicional para acceder

a los senos paranasales. Es útil para el diagnóstico y tratamiento (Nickels & O'Neill, 2019).

Poliuria y polidipsia

En un estudio realizado por Ireland & McGowan (2018), la prevalencia de PU/PD fue de un 31% aproximadamente en equinos con PPID. La causa de PU/PD no está clara pero podría explicarse por la reducción en la secreción de hormona antidiurética debido a la compresión de la *pars nervosa*, al aumento de la sed debido a la acción central de la hipercortisolemia y a la diuresis osmótica resultado de la hiperglicemia y la glucosuria (Barrell, 2022; Horn et al., 2019; McFarlane, 2011). En la actualidad se proponen también como mecanismos detrás de la PU/PD, la hiperhidrosis y la pérdida de fluidos con la consecuente polidipsia (Hines, 2018; Kirkwood et al., 2022a).

Hiperhidrosis y anhidrosis

Los equinos que se encuentran en climas más cálidos y húmedos, cercanos al ecuador, tienden a tener más frecuentemente signos de hiperhidrosis o anhidrosis que los que viven en climas templados (Horn et al., 2019; Spelta & Axon, 2012). Se pensaba que la hiperhidrosis ocurría debido a la hipertriosis en climas templados, sin embargo, algunos animales continúan demostrando este signo clínico en climas fríos o cuando están esquilados completamente (McFarlane, 2011). La anhidrosis se da cuando las glándulas sudoríparas se agotan (Sullivan, Cudmore, Bacci & Tennent-Brown, 2015). Esto puede derivar en intolerancia al ejercicio e incluso la muerte, ya que redundaría en una termorregulación deficiente (Spelta & Axon, 2012). La fisiopatología de la hiperhidrosis y anhidrosis en equinos con PPID aún no ha sido establecida (Kirkwood et al., 2022a).

Degeneración del ligamento suspensor

Estudios recientes demuestran que en equinos con PPID, hay una reducción en la disposición longitudinal de las fibras de colágeno, inclusiones de cartílago, hemorragias y acumulación de proteoglicanos entre las fibras del ligamento suspensor (Hofberger, Gauff, Licka, 2015; Hofberger et al., 2018). También hay significativamente más células receptoras de glucocorticoides en el ligamento suspensor de equinos con PPID, comparado con equinos sanos. La teoría es que la alteración tisular del metabolismo del cortisol puede contribuir a la degeneración del ligamento suspensor en equinos con PPID (Hofberger et al., 2018).

Infertilidad/subfertilidad

PPID debe ser considerado como diagnóstico diferencial en hembras gerontes que presentan fallas en la concepción o ciclos estrales irregulares. La disminución de la dopamina provoca desregulación de las hormonas reproductivas, que junto a las

infecciones uterinas secundarias a la inmunosupresión, pueden contribuir a la infertilidad en hembras (McFarlane, 2011).

Galactorrea

La causa más común de lactación en hembras no gestantes es una elevación de la prolactina secundaria a PPID (McCue, 2002). Por lo tanto, PPID debe ser considerada antes que otra posible causa de galactorrea (McCue & Sitters, 2011).

Diagnóstico

El diagnóstico puede ser difícil en estadios iniciales. En un estudio realizado por Rohrbach et al. (2012), hubo un tiempo prolongado (de hasta 5 años), desde los primeros signos detectados por los propietarios de los equinos y el diagnóstico de PPID. Sugiriendo que, en la mayoría de los casos, el inicio es insidioso y los signos clínicos no son considerados importantes por los propietarios. El diagnóstico puede retrasarse o perderse debido a la creencia de que PPID solo está asociada a la edad avanzada y la hipertrichosis. Los propietarios pueden posponer la consulta debido a la falta de signos clínicos agudos o que amenazan la vida (Rohrbach et al., 2012). Los signos clínicos tempranos pueden pasar fácilmente desapercibidos debido a que pueden ser confundidos por los propietarios como cambios asociados a la edad (Horn et al., 2019; McGowan et al., 2013b).

Generalmente, el diagnóstico de PPID se basa en la presencia de signos clínicos compatibles, test de laboratorio o ambos (Bertin & Fraser, 2020). Los test de laboratorio son recomendados en casos donde el tratamiento es factible o donde se sospecha una enfermedad temprana, severa o para determinar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, testear equinos en búsqueda de PPID subclínico sin una sospecha clara, no es recomendado (Hart et al., 2021). En equinos con enfermedad avanzada, la presencia de signos clínicos característicos puede ser suficiente para realizar el diagnóstico. Sin embargo, en equinos con enfermedad incipiente, los signos clínicos pueden ser difíciles de distinguir de cambios esperables del envejecimiento normal (Horn et al., 2019; McFarlane, Dybdal et al., 2005).

Se han utilizado variadas pruebas endócrinas en el diagnóstico de PPID, incluyendo test basales y dinámicos. Los test dinámicos incluyen la supresión con dexametasona y la respuesta de α -MSH o ACTH a la estimulación con TRH. Las pruebas basales presentan como ventaja su simplicidad y la capacidad de ser utilizadas en estudios epidemiológicos que involucran grandes cantidades de equinos. Las concentraciones basales plasmáticas de α -MSH o ACTH presentan una buena sensibilidad y especificidad para PPID (McGowan et al., 2013a). La sensibilidad es la capacidad de una prueba de detectar individuos enfermos que poseen un resultado positivo y la especificidad es la capacidad de detectar individuos sanos que presentan un resultado negativo (Vizcaíno-Salazar, 2017).

ACTH basal

En equinos normales, la mayor parte de la ACTH es secretada por la *pars distalis* bajo efecto de retroalimentación negativa con los glucocorticoides, mientras que en equinos con PPID, la mayoría es secretada por la *pars intermedia* de manera desregulada y en altas concentraciones. Por lo tanto, una concentración aumentada de ACTH es diagnóstico de PPID y es una buena estimación de la función de la *pars intermedia*. La correlación con signos clínicos es buena (Beech, Boston, McFarlane & Lindborg, 2009; Couëtil, Paradis & Knoll, 1996; Miller, Pardo, Jackson, Moore & Sojka, 2008).

La muestra de sangre debe ser colectada en un tubo EDTA, enfriada a 4°C, centrifugada dentro de 1 hora y analizada dentro de las 8hs en un laboratorio cercano (Bertin & Fraser, 2020). Si la muestra no puede ser analizada inmediatamente, el plasma centrifugado debería congelarse, ya que el calor da como resultado la degradación de la ACTH (Kirkwood et al., 2022). Se debe evitar congelar y descongelar varias veces la muestra ya que esto alteraría las concentraciones de ACTH (Hu et al., 2020).

La ACTH basal varía según razas, dietas, región geográfica y estación del año, por lo que la interpretación de los resultados podría ser diferencial. La variación estacional está bien documentada en equinos, observándose mayores concentraciones durante el otoño (Donaldson et al., 2005; Secombe et al., 2017). Se cree que la variación circanual de ACTH está asociada a la respuesta a los cambios del fotoperiodo y la preparación para condiciones climáticas adversas (Boswell, Woods & Kenagy, 1994; Copas & Durham, 2012; Donaldson et al., 2005). Debido a las variaciones en la ACTH, los rangos de referencia son ajustados según la estación corriente (Li et al., 2023). Para eliminar algunos de los efectos que pueden tener estas variables y mejorar la detección subclínica, aumentando la sensibilidad y la especificidad, se recomienda utilizar el test de estimulación con TRH (Beech, Boston, Lindborg & Russell, 2007; Horn & Bertin, 2019; Copas & Durham, 2012; McGowan et al., 2013a). El grupo de endocrinología equina (Equine Endocrinology Group) recomienda utilizar umbrales estacionales con tres zonas de interpretación de resultados: compatible, equívoca e incompatible. Las zonas equívocas corresponden a resultados dudosos. Se deberá interpretar cada caso en particular, considerando positivos los casos donde la clínica es compatible, negativo si el valor es limítrofe y no hay clínica compatible, o bien se puede repetir la prueba de ACTH basal o realizar el test de estimulación con TRH, por ser esta última una prueba más específica (Hart et al., 2021) (Anexos).

En un estudio de Horn et al. (2020) determinaron que las concentraciones de ACTH basal en plasma son precisas para diagnosticar PPID en equinos maduros. Con el uso de valores de corte se aumenta la sensibilidad y los intervalos de referencia aumentan la especificidad (Horn et al., 2020). Por lo tanto, el uso de valores de corte

e intervalos de referencia son de utilidad para el diagnóstico de casos complejos, donde la detección temprana y el comienzo de su tratamiento es imperativo (Horn et al., 2019; Tadros, Fowlie, Refsal, Marteniuk & Schott, 2019). También son relevantes cuando los signos clínicos no coinciden con PPID, cuando el tratamiento con pergolide podría tener consecuencias negativas debido al control de sustancias en atletas o cuando el propietario tiene recursos financieros limitados (Jacobson et al., 2014).

La determinación de ACTH basal es lo más utilizado debido a que es fácil de realizar y requiere una única muestra de sangre (Horn & Bertin, 2019). Puede realizarse en cualquier momento del día (Diez de castro et al., 2014; Rendle, Litchfield, Heller & Hughes, 2014).

Test de estimulación con TRH

Para un diagnóstico temprano o subclínico, se debe realizar la estimulación con TRH y consecuente medición de ACTH (Horn et al., 2020; Kirkwood et al., 2022a; McGowan et al., 2013a). Este test, estimula fisiológicamente la producción de péptidos derivados de la POMC, incluyendo ACTH y α -MSH, de los melanotropos ubicados en la *pars intermedia* y del cortisol de las glándulas adrenales (Beech, Boston, Lindborg & Russell, 2007; Beech, Boston et al., 2011; Beech & Garcia, 1985; Beech, McFarlane et al., 2011; Danger et al., 1989; Frank et al., 2006; McFarlane, Beech & Cribb, 2006). Después de la administración con 0,5 a 1 mg de TRH, la concentración de ACTH plasmática llega a un pico a los 10 minutos y vuelve lentamente a niveles basales en aproximadamente 1 hora. En base a esto, se puede tomar muestras de sangre a los 10 y/o 30 minutos luego de la administración de TRH para medir la concentración de ACTH (Beech et al., 2007; Beech, Boston et al., 2011; Beech, McFarlane et al., 2011; Funk et al., 2011; Horn & Bertin, 2019). La TRH aumenta las concentraciones de ACTH y α -MSH en el plasma a través de la estimulación de los receptores TRH R1 de la pituitaria en las *pars intermedia* y la *pars distalis* (Durham, Clarke, Potier, Hammarstrand & Malone, 2021; Horn et al., 2020; Beech et al., 2007; Kirkwood, Hughes & Stewart, 2022b; Horn & Bertin, 2019). En equinos sanos, la ACTH post estimulación con TRH se origina principalmente de la *pars distalis*, pero esta secreción de ACTH está limitada por la retroalimentación negativa de los glucocorticoides (Dybdal et al., 1994). En equinos con PPID, sin embargo, la ACTH por estimulación con TRH se origina principalmente de la *pars intermedia* y no es inhibida por retroalimentación negativa, llevando a un importante aumento de ACTH (McGowan, Frost, Pfeiffer & Neiger, 2004). Independientemente de la temporada, incluso en otoño, el test de estimulación con TRH posee gran valor diagnóstico (Beech, Boston et al., 2011; Byrne et al., 2018). Se utilizan valores de corte que aumentan la especificidad, disminuyendo los falsos positivos. Los intervalos de referencia incrementan la sensibilidad, limitando los falsos negativos (Beech et al., 2007). Este test es más sensible que la medición de ACTH basal, por lo tanto, recomendado en casos subclínicos (Beech et al., 2007). Actualmente, la

TRH está disponible en Estados Unidos, pero no en Europa y Australia (Byrne et al., 2018; Kam, McKenzie, Coyle & Bertin, 2021; Thane, Uricchio & Frank, 2022).

Test de supresión con dexametasona

La dexametasona es un glucocorticoide exógeno que desencadena una retroalimentación negativa con la secreción de ACTH de los corticotropos de la *pars distalis*. En controles, la mayor parte de la ACTH se origina de la *pars distalis* y es inhibida por la administración de dexametasona; mientras que en equinos con PPID, la mayor parte de la ACTH se origina de las *pars intermedia* y no es inhibida por la administración de dexametasona (Bertin & Fraser, 2020). El test consiste en una primera medición de ACTH al momento 0, seguido de la administración de dexametasona intramuscular a dosis de 0.04 mg/kg y una segunda determinación de ACTH a las 18 a 20 horas (Rohrbach et al., 2012). La estacionalidad de la respuesta al cortisol y la necesidad de una segunda visita del veterinario pueden desalentar el uso de este test (Borer-Weir, Menzies-Gow, Bailey, Harris & Elliott, 2013; Donaldson et al., 2005; Schott, 2002). Ya no se recomienda si se tiene disponible la medición de la concentración basal de ACTH (Kirkwood et al., 2022a).

Ratio cortisol/creatinina en orina

Es útil en el diagnóstico de hiperadrenocortisismo canino y ha sido investigado en equinos, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los animales control y con PPID y no se llegaron a establecer valores de corte para el diagnóstico (Chandler & Dixon, 2002; van der Kolk, Kalsbeek, Wensing & Breukink, 1994, van der Kolk, Wensing, Kalsbeek & Breukink, 1995; Zeugswetter, Zwack, Luckschander-Zeller & Schwendenwein, 2017).

α -MSH en plasma

La concentración de esta hormona es una expresión directa de la actividad de los melanotropos, por lo que refleja la función de la *pars intermedia*. Aunque más información es requerida, el aumento de α -MSH es altamente indicativo de PPID y la sensibilidad y especificidad, ya sea endógena o post estimulación con TRH, son altas (Beech et al., 2009, Beech, McFarlane et al., 2011; Funk et al., 2011; McFarlane et al., 2006; McGowan et al., 2013a). La α -MSH tiene una especificidad y sensibilidad mayor que la ACTH en los meses de otoño y la especificidad es aún mayor en el resto de las estaciones, aunque la sensibilidad es menor (McGowan et al., 2013a). No es alterada por variables como el estrés, transporte, ejercicio y/o dolor (Horn et al., 2020; McFarlane, Beech, Cribb, 2006). Permanece estable durante 8 horas antes de la centrifugación, separación y congelación del plasma (McFarlane et al., 2004). Otra ventaja de la prueba es la asociación entre el aumento en el número de signos clínicos y valores basales crecientes de α -MSH y ACTH en plasma (McGowan et al., 2013a). Hasta el momento solo se ha utilizado para investigación y no está disponible su comercialización (Bertin & Fraser, 2020).

Insulina sérica

La insulina sérica suele estar aumentada en equinos con PPID (Beech et al., 2009; Keen et al., 2004; McGowan et al., 2004; van der Kolk et al., 1995; Schott, 2002). Sin embargo, en lugar de ser un indicador de PPID, la hiperinsulinemia es un indicador de insulinoresistencia, asociada o no a síndrome metabólico equino (Bertin & de Laat, 2017). Como ambas condiciones pueden coexistir en el mismo animal, es una buena práctica monitorizar la concentración de insulina cuando hay un caso de PPID, pero su valor es pronóstico y no diagnóstico (McGowan et al., 2004; Horn et al., 2019).

Test de respuesta a la domperidona

La domperidona es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D2, que bloquea los receptores de dopamina de los melanotrofos de la *pars intermedia* de la pituitaria. Dado que la mayoría de la ACTH secretada por los equinos normales proviene de la *pars distalis* y la mayoría de la ACTH secretada en equinos con PPID de la *pars intermedia*, usar un antagonista dopaminérgico resulta en un aumento de la ACTH solo en equinos con PPID (Beech, McFarlane et al., 2011; Miller et al., 2008). Aunque es una prueba que tiene un sustento fisiológico, el tiempo requerido para realizarla ha limitado su uso y hay poca información disponible (Bertin & Fraser, 2020). En un estudio, se determinó la concentración de ACTH 8 horas después de la administración oral de 3.3 mg/kg de domperidona y se comparó con los grados histológicos de la glándula pituitaria, concluyendo que los equinos con hiperplasia adenomatosa difusa, responden a la domperidona con un aumento en la concentración de ACTH plasmática (Miller et al., 2008).

Cortisol basal

A pesar de haber un aumento de ACTH en el plasma de equinos con PPID, no se observa un aumento consistente del cortisol, limitando su uso para el diagnóstico de PPID (Cordero, Shrauner & McFarlane, 2011, citado por Kirkwood et al., 2022a; McFarlane et al., 2006; Orth et al., 1982). Cordero, Shrauner & McFarlane, 2011, citado por Kirkwood et al., 2022a, plantean que la ausencia de correlación entre ACTH y el cortisol en equinos con PPID es explicada por la disminución de la bioactividad de la ACTH originada de la *pars intermedia* de la pituitaria. Ha sido sugerido que monitorear el ritmo circadiano del cortisol podría ser útil para el diagnóstico de PPID. Sin embargo, la pérdida del ritmo circadiano es una manifestación común de una enfermedad generalizada y ocurre naturalmente junto al envejecimiento. Tendría muy baja especificidad y por lo tanto no sería un test adecuado para el diagnóstico de PPID (McFarlane, 2011).

Tomografía computada y resonancia magnética

Se han realizado diagnósticos por imagen mediante tomografía computada (TC) y resonancia magnética analizando la glándula pituitaria, ambos paraclínicos brindan información valiosa (Hobbs, Porter, Wait, Dark & MacKay, 2022; Pease et al., 2011). Puede ser útil para determinar el tamaño de la pituitaria, las estructuras circundantes y obtener un pronóstico más acertado (Madrigal et al., 2018). Pease et al. (2011) demostraron que las medidas obtenidas mediante TC coincidieron con las tomadas posteriormente en la necropsia. La TC es un método útil, rápido, práctico y mínimamente invasivo para la evaluación de la glándula pituitaria (Pease et al., 2011). Por otro lado, para realizar este procedimiento es necesaria una anestesia general y es una técnica costosa (Schott, 2002).

Histopatología

La evaluación post mortem de la glándula pituitaria mediante histopatología ha sido utilizada para confirmar los test hormonales. Sin embargo, es algo subjetivo ya que no existe una alta concordancia entre patólogos. Además, el tamaño de la glándula y su histomorfología, se ven afectadas según la estación y aumentan con la edad del animal, determinando que el diagnóstico por histopatología sea desafiante (Kirkwood et al., 2022a; McFarlane, Dybdal et al., 2005). Posibles variaciones asociadas a factores fisiológicos como la estacionalidad, no han sido investigados (McFarlane, Dybdal et al., 2005; van der Kolk et al., 2004)

Dado que PPID es un síndrome clínico con diferentes causas que culminan en una disfunción de la pars intermedia, no habría una sola prueba diagnóstica que pueda ser útil en todos los casos. La combinación entre el historial del animal, los hallazgos clínicos y los test endocrinológicos son el mejor método diagnóstico (McFarlane, 2011; McGowan et al., 2013a).

Tratamiento

Los fármacos que se han utilizado para tratar equinos con PPID incluyen agonistas dopaminérgicos (masilato de pergolide y masilato de bromocriptina), antiserotoninérgicos (ciproheptadina) y menos frecuentemente, inhibidores de la esteroidogénesis adrenal (trilostano) (Schott, 2002). Debido a que la pérdida de innervación dopaminérgica es de gran importancia en la fisiopatología, tratar PPID con agonistas dopaminérgicos resulta un abordaje lógico del tratamiento (Schott, 2002).

Masilato de pergolide

Actualmente, el único tratamiento farmacológico aprobado por la “U.S. Food and Drug Administration” para PPID es la administración oral diaria de masilato de

pergolide (Prascend®; Boehringer Ingelheim), un agonista dopaminérgico que permite la disminución de la concentración de ACTH (Miller et al., 2021; Spelta, 2015). Se ha observado que la restauración de la dopamina reduce las concentraciones de ACTH a los intervalos de referencia en el 28-74% de los casos (Tatum, McGowan & Ireland, 2020). El pergolide es un compuesto sintético derivado del cornezuelo del centeno, agonista D2 dopaminérgico, que actúa con gran afinidad sobre los receptores inhibidores D2 expresados en los melanotopos de la *pars intermedia*. Es también un agonista sobre los receptores D3 y tiene cierta actividad en los receptores D1 (Rendle, Doran, Ireland & Edwards, 2019).

Se recomienda comenzar el tratamiento con 0,002 mg/kg de masilato de pergolide (1mg/500kg de peso vivo) vía oral cada 24 horas (Boehringer Ingelheim Vetmedica, 2011). Sin embargo, en estudios sobre la farmacocinética y farmacodinamia, se establece que el pergolide oral suprime la producción de POMC en la *pars intermedia* en horas y que las concentraciones de ACTH y pergolide presentan una vida media de eliminación final de 12 horas (Rendle et al., 2019). Debido a esto, Kirkwood et al. (2022a), plantean que administrarlo cada 12 horas podría ser conveniente. Se sugiere reevaluar los niveles de ACTH y signos clínicos al mes de haber instaurado el tratamiento, para establecer si hubo respuesta al mismo (Durham, McGowan, Fey, Tamzali & Van der Kolk, 2014). Luego, la dosis debe ser ajustada y evaluada mensualmente hasta establecer la dosis apropiada (Durham et al., 2014; McFarlane, 2011). La dosis máxima de pergolide recomendada es de 14 µg/kg (7 mg para un equino de 500kg); sin embargo, han sido utilizadas dosis de 16 µg/kg en casos severos (Horn et al., 2019). Una vez que se determina la dosis adecuada, se deben hacer chequeos cada 6 a 12 meses ya que la patología puede progresar y los animales pueden desarrollar tolerancia a la droga (McFarlane, 2011). Miller et al. (2021), sugieren monitorear el tratamiento mediante ACTH basal en lugar de la estimulación con TRH, ya que es más apropiado.

El masilato de pergolide no resuelve la patología pituitaria, sino que controla la mayoría de los signos clínicos (Pease et al., 2011). En un estudio reciente, se asoció al pergolide con una mayor tasa de supervivencia a corto plazo (Tatum et al., 2020). A pesar de la reducción exitosa de las concentraciones de ACTH en plasma y mejoras en signos clínicos como hipertriosis, letargia, hiperhidrosis, distribución anormal del tejido adiposo y laminitis, el tratamiento con pergolide no tiene impacto en la insulina, cortisol total, cortisol libre o la función inmune. Esto sugiere que habría un mecanismo alternativo responsable de generar los cambios observados en la función inmune de equinos con PPID (Miller et al., 2021; Tatum et al., 2020). Estudios in vitro sugieren que el pergolide podría presentar propiedades antioxidantes y por lo tanto ser neuroprotector. En el tratamiento de Parkinson en humanos, protege a las neuronas dopaminérgicas bajo condiciones elevadas de estrés oxidativo (McFarlane, 2011; Gille et al., 2002). Existen varios reportes que describen un tratamiento exitoso con pergolide, donde más del 80% de los equinos presentaron mejora clínica, según sus propietarios. Algunos de los cuales habían

sido tratados sin éxito con ciproheptadina. También cabe destacar que los resultados de los test endócrinos solo mejoraron en un tercio de los equinos (Schott, 2002).

Los efectos adversos del masilato de pergolide son poco comunes. Los que han sido descritos en equinos incluyen anorexia, diarrea, cólicos, sudoración y signos neurológicos. Se ven mayormente asociados a dosis más altas, por lo tanto, de presentarse efectos adversos, la dosis debe ser reducida y luego gradualmente aumentada en un período de semanas (McFarlane, 2011; Spelta, 2015).

El pergolide está prohibido por varias federaciones ecuestres por lo que los equinos que sean dosificados con este fármaco deben dejar de ingerirlo varios días antes de la competencia, lo que puede dificultar el tratamiento (McFarlane, Banse, Knych & Maxwell, 2017).

Ciproheptadina

La ciproheptadina es un antagonista de la serotonina con efectos antihistamínicos y antimuscarínicos que disminuyen la secreción de ACTH de los corticotropos (Ishibashi & Yamaji, 1981). Utilizado como tratamiento monodroga tiene muy poca acción, pero utilizado en combinación con el pergolide cuando ya se han alcanzado las dosis máximas del mismo, puede tener efectos beneficiosos (Donaldson et al., 2002; Perkins et al., 2002).

Trilostano

El trilostano es un inhibidor competitivo de la 3β -hidroesteroide deshidrogenasa, que resulta en una disminución en la conversión de colesterol a cortisol (Singh-Asa, Jenkin & Thorburn, 1982). Esta droga no tiene efectos en la pituitaria y solo algunos equinos han desarrollado algún grado de hiperplasia de las glándulas adrenales, por lo que no tiene relevancia en el tratamiento para PPID. Sin embargo, se ha mostrado de utilidad para disminuir los niveles de insulina sérica (McGowan & Neiger, 2003; McGowan et al., 2004).

Prácticas de manejo y profilaxis

Para un control más efectivo de la enfermedad se debe realizar un manejo integral (Tatum et al., 2020). Se recomienda mantener las desparasitaciones y vacunaciones al día, realizar chequeos dentales y desvasados correctivos regulares (McFarlane et al., 2010; McFarlane, 2011; Schott, 2002; Spelta, 2015). En equinos con anhidrosis y/o hipertrichosis con dificultad para termorregular, se debe proveer sombra, agua fresca y esquila (McFarlane, 2011). Diagnosticar la desregulación de la insulina es un elemento clave a la hora de decidir la dieta de un equino geronte para disminuir el riesgo de laminitis, pero generalmente las dietas comerciales denominadas “senior” están bien balanceadas (Bertin & Fraser, 2020).

Pronóstico

En un estudio realizado por Horn et al. (2019), el pronóstico fue infausto, ya que el 69,5% sobrevivieron únicamente por un periodo de 11 meses. Una posible razón de este resultado, es la presentación tardía de los casos, encontrándose estos en etapa muy avanzada. Un 50% presentaba claudicación, lo cual sugiere que este es el motivo principal de consulta. Otros signos suelen ser considerados cambios “normales” de la edad. La hiperinsulinemia ha sido asociada con un peor pronóstico, atribuido a un aumento en el riesgo de laminitis asociada a insulinoresistencia (McGowan et al., 2013b; McGowan et al., 2004).

OBJETIVOS

Objetivo general

- Reportar un caso clínico de PPID en un equino en Uruguay.

Objetivos específicos

- Documentar signos clínicos, diagnóstico, tratamiento y evolución de un caso de PPID que ingresó al Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria - UdelaR.
- Determinar y comparar valores de ACTH del caso reportado con 4 animales clínicamente sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Examen clínico

Se describe el caso clínico de un equino hembra de raza criolla, de 21 años de edad, que asistió al Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria - UdelaR en el mes de noviembre del año 2022 y cuyo propietario brindó el consentimiento de uso de datos. La paciente fue derivada a cirugía por posible patología dentaria luego de haber sido evaluada por una fístula en la región maxilar izquierda.

En la anamnesis se relata esquema de vacunación al día y desparasitada un mes previo a la consulta. Se encontraba a campo y se alimentaba de pastura natural. En el examen objetivo general, la paciente presentó una temperatura corporal de 37.9°C, frecuencia cardíaca 56 lpm y frecuencia respiratoria 24 rpm. Sensorio deprimido, facies sin particularidades y condición corporal 3 según la escala de Henneke, Potter, Kreider & Yeate (1983). No presentó actitudes anómalas. Nódulos linfáticos submandibulares aumentados de tamaño. En piel y subcutáneo se observó hipertrichosis, una fístula con secreción purulenta en la región maxilar izquierda y deformación del hueso maxilar. Mucosas normocrómicas, tiempo de llenado capilar de 2 segundos y pliegue cutáneo de 2 segundos. Grandes funciones sin particularidades y motilidad intestinal disminuida en los cuatro cuadrantes. No presentó temperatura aumentada en los cascos, ni pulso aumentado en las arterias digitales. Presentó seños divergentes en los 4 cascos. También se observó pérdida de masa muscular generalizada y abdomen péndulo.

En el examen de cavidad oral se observó tabla dentaria acorde a la edad del animal, con alimento impactado alrededor de las piezas 208, 209, 210 según la clasificación Triadan, formación de bolsas periodontales y gingivitis (Floyd, 1991).

Paraclínicos

Con el fin de evaluar la región maxilar, se indicaron radiografías de la zona. Se tomaron tres incidencias, una latero-lateral y dos oblicuas para la visualización de senos frontal, maxilar, raíces de los premolares y molares izquierdos. La incidencia ventrodorsal no permitió una correcta visualización de las estructuras involucradas.

Debido a la presencia de signos clínicos como hipertrichosis, pérdida de masa muscular, abdomen péndulo y seños divergentes en cascos, compatibles con PPID, se realizó analítica sanguínea. Se extrajeron 10 mL de sangre por punción yugular y se dividieron en 2 submuestras. Una de ellas se colocó en un tubo refrigerado con EDTA para la realización de un hemograma completo y ACTH basal y la otra en un tubo sin anticoagulante para determinaciones de bioquímica sérica. Las muestras fueron analizadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos y Endocrinología y Metabolismo Animal de la Facultad de Veterinaria - UdelaR. Dada la corta vida

media de la ACTH se coordinó previamente con el laboratorio para un pronto procesamiento de la misma. Cabe destacar que tanto el hospital como el laboratorio se encuentran en el mismo predio.

Dado que en Uruguay no se cuenta con valores de referencia propios para la interpretación de ACTH basal, se utilizan los valores de referencia de Hart et al. (2021) del hemisferio norte, homologando a la estación del año correspondiente. Para respaldar la interpretación, se decidió tomar muestras para analizar ACTH basal de cuatro equinos adultos sanos en la misma estación del año del caso reportado. Para obtener muestras de calidad, se utilizaron tubos con EDTA previamente enfriados y se envió cada muestra por separado inmediatamente luego de la extracción con previa coordinación con el laboratorio.

RESULTADOS

El estudio radiológico de cráneo reveló senos maxilares con aumento de la radiodensidad. Las raíces de las piezas 206 a 211 presentaron apariencia acorde a la edad. Además, se observó presencia de espacios interproximales en el molar 209. Imágenes compatibles con sinusitis maxilar (Figura 1).



Figura 1 - Radiografía con incidencia latero lateral. Se observa aumento de la radiodensidad (asterisco).

En la analítica sanguínea, el recuento hematológico reveló leucocitosis con neutrofilia y hematocrito levemente disminuido ([Tabla 1](#)). La bioquímica sérica indicó hiperglicemia de 119 mg/dL, siendo el rango de referencia 50-107 mg/dL según Oregon State University, (OSU)(2023) y aumento de la fosfatasa alcalina 668 UI/L, siendo el rango de referencia de 68-260 UI/L (OSU, 2023) ([Tabla 2](#)).

El estudio hormonal reveló una concentración de ACTH basal aumentada, 130 pg/mL, siendo el valor de referencia <40 pg/mL para el mes de noviembre según Hart et al. (2021). Los resultados obtenidos del análisis de ACTH basal en los cuatro equinos sanos, se encontraron dentro de los rangos establecidos por Hart et al. (2021) como normales para la estación del año ([Tabla 3](#) y [Tabla 4](#)).

Los demás parámetros, tanto de la hematología como de la bioquímica, se encontraron dentro de los rangos de referencia según OSU (2023) ([Tabla 1](#) y [Tabla 2](#)).

Tratamiento

El examen clínico y estudio radiográfico permitieron realizar el diagnóstico de sinusitis maxilar izquierda. Como tratamiento médico se instauró antibioticoterapia con gentamicina 6,6 mg/kg intravenoso cada 24 horas y ceftiofur 2.2 mg/kg intramuscular cada 24 horas, ambos por 9 días. También se realizó tratamiento quirúrgico mediante desbridamiento de fístula, trepanación del seno y lavado con solución fisiológica. Durante el mismo, se constató presencia de escaso contenido purulento en estado sólido, sin olor, que fue evacuado rápidamente. El hueso maxilar presentó densidad normal, si bien estaba claramente engrosado; compatible con sinusitis crónica en remisión.

Las pruebas de laboratorio permitieron confirmar el diagnóstico de PPID. Para dicha patología se recomienda el tratamiento con masilato de pergolide, fármaco no disponible en Uruguay. Debido a esto, se realizó tratamiento sintomático, se trató la sinusitis como fue descrito previamente y se realizó desvasado correctivo y esquila.

Pronóstico

Se determinó un pronóstico reservado debido al carácter progresivo de PPID y la falta del tratamiento recomendado.

Tabla 1 - Hemograma del caso clínico

Parámetro	Resultado	Referencia (OSU)
Leucocitos n°/µl	18800	6000.0-12000.0
Linfocitos n°/µl	1504	1500.0 - 5000.0
Neutrófilos n°/µl	16356	3000.0 -6000.0
Monocitos n°/µl	564	0.0 - 600
Eosinófilos n°/µl	188	0.0 - 800.0
Basófilos n°/µl	188	0.0 - 300.0
Eritrocitos mill/µl	6.68	6.0 - 12.0
Hemoglobina g/dl	11	10.0 - 18.0
Hematocrito %	28.2	32.0-48.0
MCV fl	42.2	34.0 - 58.0

Tabla 2 - Bioquímica sérica del caso clínico

Parámetro	Resultado	Referencia (OSU)
Urea mg/dl	25.5	17.14 - 49.28
Creatinina mg/dl	0.9	0.9 - 1.7
Albúmina g/dl	3	2.9 - 3.8
Globulinas g/dl	3.9	
Proteínas Totales g/dl	7	5.9 - 7.6
Fosfatasa Alcalina UI/l	668	68 - 260
GOT UI/l	267	199 - 374
GGT UI/l	15	7-25
Colesterol mg/dl	86	75 - 130
Bilirrubina total mg/dl	1.2	0.5 - 2.5
Glicemia g/dl	119	50 - 107

Tabla 3 - Estudio hormonal del caso clínico

Parámetro	Resultado	Referencia (Hart et al. 2021)
ACTH pg/ml	130	<40

Tabla 4 - Valores de ACTH en cuatro equinos sanos de Uruguay

	ACTH (pg/ml)	Referencia Hart et al. (2021)
Equino 1	16.2	<40
Equino 2	<10	<40
Equino 3	10.3	<40
Equino 4	<10	<40

DISCUSIÓN

El diagnóstico clínico de PPID es posible gracias a la presencia de signos característicos como hipertricosis (patognomónico), deposición anormal de tejido adiposo, atrofia muscular y abdomen péndulo, entre otros (Li et al., 2023; McGowan et al., 2013a; Secombe et al., 2018). Sin embargo, las determinaciones de laboratorio son utilizados para confirmar el diagnóstico, especialmente cuando los signos clínicos son sutiles o poco precisos (Meyer, Hunyadi, Ordóñez-Mena, 2022). La determinación de ACTH tiene una sensibilidad y especificidad por encima de 75% para el diagnóstico de PPID (Kam et al., 2021). Sin embargo, la evidencia indica que la ACTH basal como único método diagnóstico no es suficiente, a no ser que se acompañe de signos clínicos evidentes. Considerando que la ACTH basal fluctúa según la estación del año, estrés, ejercicio y estado de salud, se desarrolló el test de estimulación con TRH para estandarizar las concentraciones de ACTH y mejorar el diagnóstico (Kam et al., 2021). La desventaja de la TRH es la falta de disponibilidad en muchos países, como ocurre en Latinoamérica, Europa y Australia; en la actualidad solo se encuentra disponible en Estados Unidos (Byrne et al., 2018; Kam, McKenzie, Coyle, Bertin, 2021; Thane et al., 2022). Secombe et al. (2018) describen que el test de supresión con dexametasona es el más utilizado en Australia, luego de la determinación de ACTH basal, debido a la dificultad para acceder a la TRH. Es de especial interés poder confirmar el diagnóstico ya que, como describen Meyer et al. (2022), sin tratamiento el pronóstico es de reservado a infausto.

Los resultados de hematología del caso clínico reportado evidenciaron leucocitosis con neutrofilia y hematocrito levemente disminuido. Según Rohrbach et al. (2012), en equinos con PPID se puede observar anemia leve, neutrofilia y linfopenia. Uno o varios de estos valores se encuentran alterados en aproximadamente un tercio de los equinos con PPID. La neutrofilia y linfopenia pueden verse asociadas a inflamación crónica o al incremento de cortisol (leucograma de estrés). Sin embargo, en un estudio de McGowan et al. (2013b), ninguno de los equinos con PPID presentaron leucograma de estrés. Dado que en el caso estudiado solo se evidencia leucocitosis con neutrofilia, se lo atribuyó a la infección concomitante. La anemia ha sido asociada con enfermedad crónica (Rohrbach et al., 2012). En este caso, se ve levemente disminuido el hematocrito, pero el recuento de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina se encuentran dentro de los parámetros normales, por lo que no se puede denominar anemia.

En cuanto a la bioquímica sanguínea, el caso reportado presentaba hiperglicemia y aumento de la fosfatasa alcalina. El aumento de glucosa en sangre es la anormalidad bioquímica más consistente en equinos con PPID. Se observó hiperglicemia en 39% de los equinos y 38% de los equinos con hipertricosis presentaban hiperglicemia. Otra enzima que puede verse aumentada es la aspartato aminotransferasa, sus valores pueden verse alterados debido a afección hepática

inducida por esteroides, daño muscular o hemólisis. Esta hepatopatía fue reportada en 73% de equinos con PPID (Glover et al., 2009; Rohrbach et al., 2012).

Si bien el caso reportado en este trabajo presentó alteraciones bioquímicas y hematológicas, ninguna de estas variables puede determinar un diagnóstico de PPID. Cualquier cambio bioquímico y/o hematológico debe ser interpretado como resultado de inflamación o enfermedad secundaria (McGowan et al., 2013b). En el estudio realizado por McGowan et al. (2013b) se analizaron factores asociados a alteraciones en la hematología observándose que ni la edad (mayores de 15 años), ni las concentraciones de ACTH basal fueron significativamente asociados a alteraciones en la hematología.

Respecto al estudio hormonal la concentración ACTH basal del caso estudiado se encontraba en 130 pg/ml, que en base a las recomendaciones diagnósticas de Hart et al. (2021) es un caso inequívoco de PPID. Este diagnóstico se ve reforzado si observamos y comparamos los valores de ACTH basal de los cuatro equinos sanos, que estando dentro de la misma zona geográfica, clima y estación del año del caso reportado, son notoriamente menores y se encuentran dentro de rangos que Hart et al. (2021) consideran de equinos sanos.

Por lo tanto, en el caso clínico reportado, basándose en la clínica y los exámenes realizados se llegó al diagnóstico definitivo de PPID y sinusitis maxilar secundaria. Como describe McFarlane (2011), PPID ha sido asociada a disfunción inmune y consecuentes infecciones oportunistas. Lo que permite asociar a la sinusitis con una infección secundaria, tal y como ocurre en un 35% de equinos con PPID.

Aunque PPID puede ser controlada con medicación (masilato de pergolide) de por vida, actualmente, es una enfermedad incurable que conlleva un pronóstico reservado. La mitad de los equinos diagnosticados con este desorden son eutanasiados dentro de los 5 años de realizado el diagnóstico. Sin embargo, mejores herramientas diagnósticas, disponibilidad de tratamiento farmacológico y cuidados geriátricos adecuados, en conjunto, pueden mejorar el pronóstico de esta condición (Rohrbach et al., 2012; Spelta & Axon, 2012). El masilato de pergolide no se encuentra disponible en Uruguay, por lo que se realizó tratamiento sintomático. Para la sinusitis se llevó a cabo la trepanación del seno maxilar izquierdo y lavado con solución fisiológica, como describen Nickels & O'Neill (2019) y antibioticoterapia sistémica. Como lo recomendado por múltiples autores, se realizó desvasado correctivo y esquila (McFarlane et al., 2010; McFarlane, 2011; Schott, 2002; Spelta, 2015; Tatum et al., 2020). El cuadro de sinusitis evolucionó favorablemente luego del tratamiento, con disminución de la inflamación y cicatrización de la trepanación y fístula.

CONCLUSIONES

Se reporta el primer caso clínico de PPID diagnosticado en nuestro país.

En el caso reportado en este trabajo, el motivo de consulta fue debido a la fístula maxilar, la cual se debía a una sinusitis secundaria a PPID. Debido a que este es el primer reporte oficial de la enfermedad en el Uruguay, se concluye que hay una falta de conocimiento y subdiagnóstico.

Realizar un diagnóstico en casos menos severos podría ser más desafiante y sería de mayor utilidad el test de estimulación con TRH, actualmente no disponible en nuestro país. Si bien en la actualidad contamos con las herramientas básicas para poder realizar el diagnóstico, se considera de necesidad que se trabaje en la concientización y divulgación de la enfermedad entre los profesionales y propietarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, G., Allersmeier, M., Schusser, G. F., & Ungemach, F. R. (2011). Serum thyroid hormone, insulin, glucose, triglycerides and protein concentrations in normal horses: association with topical dexamethasone usage. *Veterinary Journal*, 188(3), 307–312. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.033>
- Aleman, M., Watson, J. L., Williams, D. C., LeCouteur, R. A., Nieto, J. E., & Shelton, G. D. (2006). Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease). *Neuromuscular Disorders: NMD*, 16(11), 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.07.019>
- Banse, H. E., Whitehead, A. E., McFarlane, D., & Chelikani, P. K. (2021). Markers of muscle atrophy and impact of treatment with pergolide in horses with pituitary pars intermedia dysfunction and muscle atrophy. *Domestic Animal Endocrinology*, 76, 106620. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2021.106620>
- Barrell, E. A. (2022). Polyuria and Polydipsia in Horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 38(1), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.11.007>
- Beech, J., Boston, R. C., McFarlane, D., & Lindborg, S. (2009). Evaluation of plasma ACTH, alpha-melanocyte-stimulating hormone, and insulin concentrations during various photoperiods in clinically normal horses and ponies and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(6), 715–722. <https://doi.org/10.2460/javma.235.6.715>
- Beech, J., Boston, R., Lindborg, S., & Russell, G.E. (2007) Adrenocorticotropin concentration following administration of thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction and pituitary gland hyperplasia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231(3), 417–426. <https://doi.org/10.2460/javma.231.3.417>
- Beech, J., Boston, R., & Lindborg, S. (2011). Comparison of cortisol and ACTH responses after administration of thyrotropin releasing hormone in normal horses and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), 1431–1438. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00810.x>
- Beech, J., McFarlane, D., Lindborg, S., Sojka, J.E. & Boston, R.C. (2011). α -Melanocyte—stimulating hormone and adrenocorticotropin concentrations in response to thyrotropin-releasing hormone and comparison with adrenocorticotropin concentration after domperidone administration in healthy horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of the*

- American Veterinary Medical Association* 238(10), 1305–1315.
<https://doi.org/10.2460/javma.238.10.1305>
- Beech, J., & Garcia, M. (1985). Hormonal response to thyrotropin-releasing hormone in healthy horses and in horses with pituitary adenoma. *American Journal of Veterinary Research*, 46(9), 1941–1943.
- Bertin, F. R., & de Laat, M. A. (2017). The diagnosis of equine insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal* 49(5), 570–576. <https://doi.org/10.1111/evj.12703>
- Bertin, F. & Fraser, N. (2020). *Equine Endocrinology*. Boston: Severn.
- Boehringer Ingelheim Vetmedica. (2011, setiembre 7). Prascend tablets pergolide mesylate. En *Proceedings of the 4^a Corrected Freedom of Information Summary*, *Boehringer Ingelheim Vetmedica*, Ingelheim, Germany.
- Borer-Weir, K.E., Menzies-Gow, N.J., Bailey, S.R., Harris, P.A., & Elliott, J. (2013) Seasonal and annual influence on insulin and cortisol results from over- night dexamethasone suppression tests in normal ponies and ponies predisposed to laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 45(6), 688–693.
<https://doi.org/10.1111/evj.12053>
- Boswell, T., Woods, S. C., & Kenagy, G. J. (1994). Seasonal changes in body mass, insulin, and glucocorticoids of free-living golden-mantled ground squirrels. *General and Comparative Endocrinology*, 96(3), 339–346.
<https://doi.org/10.1006/gcen.1994.1189>
- Breuhaus B. A. (2002). Thyroid-stimulating hormone in adult euthyroid and hypothyroid horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 109–115.
[https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016)
- Breuhaus B. A. (2019). Thyroid hormone and thyrotropin concentrations and responses to thyrotropin-stimulating hormone in horses with PPID compared with age-matched normal horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 75, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.01.008>
- Brosnahan, M. M., & Paradis, M. R. (2003a). Assessment of clinical characteristics, management practices, and activities of geriatric horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(1), 99–103.
<https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.99>
- Brosnahan, M. M., & Paradis, M. R. (2003b). Demographic and clinical characteristics of geriatric horses: 467 cases (1989-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(1), 93–98.
<https://doi.org/10.2460/javma.2003.223.93>

- Buckley, P., Dunn, T., & More, S. J. (2004). Owners' perceptions of the health and performance of Pony Club horses in Australia. *Preventive Veterinary Medicine*, 63(1-2), 121–133.
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2004.01.013>
- Byrne, D. P., Secombe, C. J., Tan, R. H. H., Perera, D. I., Watts, S. P., & Wearn, J. G. (2018). Circannual variability in adrenocorticotrophic hormone responses to administration of thyrotropin-releasing hormone in clinically normal horses in Australia. *Veterinary Journal*, 238, 58–62.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.008>
- Carmalt, J. L., Mortazavi, S., McOnie, R. C., Allen, A. L., & Unniappan, S. (2018). Profiles of pro-opiomelanocortin and encoded peptides, and their processing enzymes in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *PloS One*, 13(1), e0190796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190796>
- Catania, A., & Lipton, J. M. (1993). Alpha-melanocyte stimulating hormone in the modulation of host reactions. *Endocrine Reviews*, 14, 564–576.
- Chandler, K. J., & Dixon, R. M. (2002). Urinary cortisol: creatinine ratios in healthy horses and horses with hyperadrenocorticism and non-adrenal disease. *Veterinary Record*, 150(25), 773–776. <https://doi.org/10.1136/vr.150.25.773>
- Copas, V. E., & Durham, A. E. (2012). Circannual variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in the UK in normal horses and ponies, and those with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 44(4), 440–443. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00444.x>
- Couëtil, L., Paradis, M. R., & Knoll, J. (1996). Plasma adrenocorticotropin concentration in healthy horses and in horses with clinical signs of hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(1), 1–6.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02016.x>
- Danger, J. M., Perroteau, I., Franzoni, M. F., Saint-Pierre, S., Fasolo, A., & Vaudry, H. (1989). Innervation of the pars intermedia and control of alpha-melanotropin secretion in the newt. *Neuroendocrinology*, 50(5), 543–549.
<https://doi.org/10.1159/000125278>
- Diez de Castro, E., Lopez, I., Cortes, B., Pineda, C., Garfia, B., & Aguilera-Tejero, E. (2014). Influence of feeding status, time of the day, and season on baseline adrenocorticotrophic hormone and the response to thyrotropin releasing hormone-stimulation test in healthy horses. *Domestic Animal Endocrinology*, 48, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.02.004>

- Donaldson, M. T., McDonnell, S. M., Schanbacher, B. J., Lamb, S. V., McFarlane, D., & Beech, J. (2005). Variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentration and dexamethasone suppression test results with season, age, and sex in healthy ponies and horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(2), 217–222. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19)
- Durham, A. E., Clarke, B. R., Potier, J. F. N., Hammarstrand, R., & Malone, G. L. (2021). Clinically and temporally specific diagnostic thresholds for plasma ACTH in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 53(2), 250–260. <https://doi.org/10.1111/evj.13292>
- Durham, A. E., McGowan, C. M., Fey, K., Tamzali, Y., & van der Kolk, J. H. (2014). Diagnosis and treatment of PPID. *Equine Veterinary Education*, 26, 216–223. <https://doi.org/10.1111/eve.12160>
- Dybdal, N. O., Hargreaves, K. M., Madigan, J. E., Gribble, D. H., Kennedy, P. C., & Stabenfeldt, G. H. (1994). Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 204(4), 627–632.
- Ferlazzo, A., Cravana, C., Fazio, E., & Medica, P. (2018). Is There an Interplay Between the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axes During Exercise-Stress Coping in Horses?. *Journal of Equine Veterinary Science*, 62, 85–97. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.08.018>
- Floyd M. R. (1991). The modified Triadan system: nomenclature for veterinary dentistry. *Journal of veterinary dentistry*, 8(4), 18–19.
- Frank, N. (2015). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction. En N. E. Robinson & K. A. Sprayberry, *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine* (7^a ed., pp. 574-577). Philadelphia: Saunders
- Frank, N., Andrews, F. M., Sommardahl, C. S., Eiler, H., Rohrbach, B. W., & Donnell, R. L. (2006). Evaluation of the combined dexamethasone suppression/ thyrotropin-releasing hormone stimulation test for detection of pars intermedia pituitary adenomas in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 987–993. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[987:eotcdt\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[987:eotcdt]2.0.co;2)
- Frank, N., Elliott, S.B., Chameroy, K.A., Tóth, F., Chumbler, N.S., & McClamroch, R. (2010). Association of season and pasture grazing with blood hormone and metabolite concentrations in horses with presumed pituitary pars intermedia

- dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1167–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0547.x>
- Fortin, J. S., Hetak, A. A., Duggan, K. E., Burglass, C. M., Penticoff, H. B., & Schott, H. C. (2021). Equine pituitary pars intermedia dysfunction: a spontaneous model of synucleinopathy. *Scientific Reports*, 11(1), 16036. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95396-7>
- Funk, R. A., Stewart, A. J., Wooldridge, A. A., Kwessi, E., Kemppainen, R. J., Behrend, E. N. ... Johnson, A. K. (2011). Seasonal changes in plasma adrenocorticotrophic hormone and α -melanocyte-stimulating hormone in response to thyrotropin-releasing hormone in normal, aged horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 579–585. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0712.x>
- Gille, G., Rausch, W. D., Hung, S. T., Moldzio, R., Janetzky, B., Hundemer, H. P., ... Reichmann, H. (2002). Pergolide protects dopaminergic neurons in primary culture under stress conditions. *Journal of Neural Transmission*, 109(5-6), 633–643. <https://doi.org/10.1007/s007020200052>
- Glover, C. M., Miller, L. M., Dybdal, N. O., Lopez, A., Duckett, W. M., & McFarlane, D. (2009). Extrapituitary and pituitary pathological findings in horses with pituitary pars intermedia dysfunction: a retrospective study. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(3), 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2009.01.004>
- Hart, K., Durham, A., Frank, N., McGowan, C., Schott, H. & Stewart, A. J. (2021). *Equine endocrinology group: Recommendations on diagnosis and management of pituitary pars intermedia dysfunction (PPID)*. Recuperado de <http://sites.tufts.edu/equineendogroup>.
- Heinrichs, M., Baumgärtner, W., & Capen, C. C. (1990). Immunocytochemical demonstration of proopiomelanocortin-derived peptides in pituitary adenomas of the pars intermedia in horses. *Veterinary Pathology*, 27(6), 419–425. <https://doi.org/10.1177/030098589902700606>
- Henneke, D. R., Potter, G. D., Kreider, J. L., & Yeates, B. F. (1983). Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Veterinary Journal*, 15(4), 371–372. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1983.tb01826.x>
- Hillyer, M.H., Taylor, F., Mair, T.S., Murphy, D.M., Watson, T. & Love, S. (1992). Diagnosis of hyperadrenocorticism in the horse. *Equine Veterinary Education*, 4, 131-134.

- Hines M. T. (2018). Clinical approach to commonly encountered problems. En S.M. Reed, W. M. Bayly & D. C. Sellon, *Equine Internal Medicine* (4^a ed., 232–310). St. Louis: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44329-6.000073>
- Hobbs, K. J., Porter, E., Wait, C., Dark, M., & MacKay, R. J. (2022). Magnetic resonance imaging of the normal equine pituitary gland. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 63(4), 450–455. <https://doi.org/10.1111/vru.13072>
- Hofberger, S., Gauff, F., & Licka, T. (2015). Suspensory ligament degeneration associated with pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *Veterinary Journal*, 203(3), 348–350. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.12.037>
- Hofberger, S. C., Gauff, F., Thaller, D., Morgan, R., Keen, J. A., & Licka, T. F. (2018). Assessment of tissue-specific cortisol activity with regard to degeneration of the suspensory ligaments in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *American Journal of Veterinary Research*, 79(2), 199–210. <https://doi.org/10.2460/ajvr.79.2.199>
- Horn, R., Bamford, N. J., Afonso, T., Sutherland, M., Buckerfield, J., Tan, R. H. H. ... Bertin, F. R. (2019). Factors associated with survival, laminitis and insulin dysregulation in horses diagnosed with equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 51(4), 440–445. <https://doi.org/10.1111/evj.13041>
- Horn, R., Stewart, A., Jackson, K., Dryburgh, E., Medina-Torres, C., & Bertin, F. (2020). Clinical implications of using adrenocorticotrophic hormone diagnostic cutoffs or reference intervals to diagnose pituitary pars intermedia dysfunction in mature horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 560–570. <https://doi.org/10.1111/jvim.16017>
- Horn, R., & Bertin, F. R. (2019). Evaluation of combined testing to simultaneously diagnose pituitary pars intermedia dysfunction and insulin dysregulation in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 2249–2256. <https://doi.org/10.1111/jvim.15617>
- Hu, K., Stewart, A. J., Yuen, K. Y., Hinrichsen, S., Dryburgh, E. L., & Bertin, F. R. (2020). The effect of freeze-thaw cycles on determination of immunoreactive plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), 1350–1356. <https://doi.org/10.1111/jvim.15771>
- Huang, L., Palmieri, C., & Bertin, F. R. (2022). Correlation of pituitary histomorphometry with dopamine and dopamine D2 receptor expression in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Research in Veterinary Science*, 152, 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.08.018>

- Innerå, M., Petersen, A. D., Desjardins, D. R., Steficek, B. A., Rosser Jr., E. J., & Schott, H. C. (2013). Comparison of hair follicle histology between horses with pituitary pars intermedia dysfunction and excessive hair growth and normal aged horses. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 212–e47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01080.x>
- Ireland, J. L., Clegg, P. D., McGowan, C. M., McKane, S. A., Chandler, K. J., & Pinchbeck, G. L. (2012). Disease prevalence in geriatric horses in the United Kingdom: veterinary clinical assessment of 200 cases. *Equine Veterinary Journal*, 44(1), 101–106. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00361.x>
- Ireland, J. L., & McGowan, C. M. (2018). Epidemiology of pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors. *Veterinary Journal*, 235, 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.03.002>
- Ishibashi, M., & Yamaji, T. (1981). Direct effects of thyrotropin-releasing hormone, cyproheptadine, and dopamine on adrenocorticotropin secretion from human corticotroph adenoma cells in vitro. *The Journal of Clinical Investigation*, 68(4), 1018–1027. <https://doi.org/10.1172/jci110324>
- Jacobson, G. A., Pirie, A., Edwards, S., Hughes, K. J., Rendle, D. I., & Davies, N. W. (2014). Determination of pergolide in horse plasma by UPLC-MS/MS for pharmacokinetic applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 94, 54–57. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.01.016>
- Kam, Y. N., McKenzie, K., Coyle, M., & Bertin, F. R. (2021). Repeatability of a thyrotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction in mature horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2885–2890. <https://doi.org/10.1111/jvim.16281>
- Karikoski, N. P., Patterson-Kane, J. C., Singer, E. R., McFarlane, D., & McGowan, C. M. (2016). Lamellar pathology in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 48(4), 472–478. <https://doi.org/10.1111/evj.12450>
- Kemppainen, R. J., & Peterson, M. E. (1999). Regulation of alpha-melanocyte-stimulating hormone secretion from the pars intermedia of domestic cats. *American Journal of Veterinary Research*, 60(2), 245–249.
- Keen, J. A., McLaren, M., Chandler, K. J., & McGorum, B. C. (2004). Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease. *Equine Veterinary Journal*, 36(3), 226–229. <https://doi.org/10.2746/0425164044877215>

- Kirik, D., Rosenblad, C., Burger, C., Lundberg, C., Johansen, T. E., Muzyczka, N. & Björklund, A. (2002). Parkinson-like neurodegeneration induced by targeted overexpression of alpha-synuclein in the nigrostriatal system. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2780–2791.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02780.2002>
- Kirkwood, N., Hughes, K., & Stewart, A. (2022a). Pituitary pars intermedia dysfunction (PPID) in Horses. *Veterinary Sciences*, 9(10), 556
<https://doi.org/10.3390/vetsci9100556>
- Kirkwood, N. C., Hughes, K. J., & Stewart, A. J. (2022b). Prospective case series of clinical signs and adrenocorticotrophin (acth) concentrations in seven horses transitioning to pituitary pars intermedia dysfunction (PPID). *Veterinary Sciences*, 9(10), 572. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100572>
- Li, F. I., Spence, R. J., de Laat, M. A., Harris, P. A., Sonntag, J., Menzies-Gow, N. J., ... Sillence, M. N. (2023). Association between insulin dysregulation and adrenocorticotrophic hormone in aged horses and ponies with no clinical signs of pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 55(6), 1003–1011. <https://doi.org/10.1111/evj.13925>
- Lipton, J. M., & Catania, A. (1997). Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator alpha-MSH. *Immunology Today*, 18(3), 140–145.
[https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(97\)01009-8](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(97)01009-8)
- Madrigal, R. G., Andrews, F. M., Rademacher, N., McConnico, R. S., Duplantis, D., & Eades, S. C. (2018). Large pituitary adenoma in an 8-year-old Arabian stallion. *Equine Veterinary Education*. 30 (6), 295–300.
<https://doi.org/10.1111/eve.12621>
- Marshall, J. B., Kapcala, L. P., Manning, L. D., & McCullough, A. J. (1984). Effect of corticotropin-like intermediate lobe peptide on pancreatic exocrine function in isolated rat pancreatic lobules. *The Journal of Clinical Investigation*, 74(5), 1886–1889. <https://doi.org/10.1172/JCI111608>
- McCue P. M. (2002). Equine Cushing's disease. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 18(3), 533–viii.
[https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(02\)00038-x](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(02)00038-x)
- McCue, P. M. & Sitters, S. (2011). Lactation. En A. O. McKinnon, E. L. Squires, W. E. Vaala, & D. D. Varner, *Equine reproduction* (2^a ed., pp. 2283-2285). Chichester: Wiley-Blackwell.

- McFarlane, D. (2011). Equine pituitary pars intermedia dysfunction. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 27(1), 93–113. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.12.007>
- McFarlane, D. (2014). Pathophysiology and clinical features of pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Education*, 26, 592–598. <https://doi.org/10.1111/eve.12237>
- McFarlane, D., Banse, H., Knych, H. K., & Maxwell, L. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of pergolide mesylate following long-term administration to horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(2), 158–164. <https://doi.org/10.1111/jvp.12339>
- McFarlane, D., Beech, J., & Cribb, A. (2006). Alpha- melanocyte stimulating hormone release in response to thyrotropin releasing hormone in healthy horses, horses with pituitary pars intermedia dysfunction and equine pars intermedia explants. *Domestic Animal Endocrinology*, 30(4), 276–288. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2005.07.005>.
- McFarlane, D., Donaldson, M. T., McDonnell, S. M., & Cribb, A. E. (2004). Effects of season and sample handling on measurement of plasma alpha-melanocyte-stimulating hormone concentrations in horses and ponies. *American Journal of Veterinary Research*, 65(11), 1463–1468. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1463>
- McFarlane, D., Dybdal, N., Donaldson, M. T., Miller, L., & Cribb, A. E. (2005). Nitration and increased alpha-synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(2), 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2005.01277.x>
- McFarlane, D., Hill, K., & Anton, J. (2015). Neutrophil function in healthy aged horses and horses with pituitary dysfunction. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 165(3-4), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.04.006>
- McFarlane, D., Miller, L. M., Craig, L. E., Dybdal, N. O., Habecker, P. L., Miller, M. A., & Cribb, A. E. (2005). Agreement in histologic assessments of the pituitary pars intermedia in aged horses. *American Journal of Veterinary Research*, 66(12), 2055–2059. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.2055>
- McGowan, C. M., Frost, R., Pfeiffer, D. U., & Neiger, R. (2004). Serum insulin concentrations in horses with equine Cushing's syndrome: response to a

- cortisol inhibitor and prognostic value. *Equine Veterinary Journal*, 36(3), 295–298. <https://doi.org/10.2746/0425164044877288>
- McGowan, C.M., & Neiger, R. (2003). Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 35(4), 414–418. <https://doi.org/10.2746/042516403776014271>.
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P., & McGowan, C. M. (2013a). Evaluation of basal plasma α -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations for the diagnosis of pituitary pars intermedia dysfunction from a population of aged horses. *Equine Veterinary Journal*, 45(1), 66–73. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00575.x>
- McGowan, T. W., Pinchbeck, G. P., & McGowan, C. M. (2013b). Prevalence, risk factors and clinical signs predictive for equine pituitary pars intermedia dysfunction in aged horses. *Equine Veterinary Journal*, 45(1), 74–79. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2012.00578.x>
- Meyer, J. C., Hunyadi, L. M., & Ordóñez-Mena, J. M. (2022). The accuracy of ACTH as a biomarker for pituitary pars intermedia dysfunction in horses: A systematic review and meta-analysis. *Equine Veterinary Journal*, 54(3), 457–466. <https://doi.org/10.1111/evj.13500>
- Miller, M. A., Pardo, I. D., Jackson, L. P., Moore, G. E., & Sojka, J. E. (2008). Correlation of pituitary histomorphometry with adrenocorticotrophic hormone response to domperidone administration in the diagnosis of equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Veterinary Pathology*, 45(1), 26–38. <https://doi.org/10.1354/vp.45-1-26>
- Miller, A. B., Loynachan, A. T., Bush, H. M., Hart, K. A., Barker, V. D., Campana-Emard, A. G. Adams, A. A. (2021). Effects of pituitary pars intermedia dysfunction and Prascend (pergolide tablets) treatment on endocrine and immune function in horses. *Domestic Animal Endocrinology*, 74, 106531. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106531>
- Millington, W. R., Dybdal, N. O., Dawson, R., Jr, Manzini, C., & Mueller, G. P. (1988). Equine Cushing's disease: differential regulation of beta-endorphin processing in tumors of the intermediate pituitary. *Endocrinology*, 123(3), 1598–1604. <https://doi.org/10.1210/endo-123-3-1598>
- Murphy, M. T., Richards, D. B., & Lipton, J. M. (1983). Antipyretic potency of centrally administered alpha-melanocyte stimulating hormone. *Science*, 221(4606), 192–193. <https://doi.org/10.1126/science.6602381>

- Nickels, F. A. & O'Neill, H. (2019). Nasal passages and paranasal sinuses. En J. A. Auer, J. A., Stick, J.M. Kümmerle, & T. Prange, *Equine Surgery* (5^a ed., pp. 704-708). Saint Louis: Elsevier.
- Obici, S., Feng, Z., Tan, J., Liu, L., Karkanias, G., & Rossetti, L. (2001). Central melanocortin receptors regulate insulin action. *Journal of Clinical Investigation*, 108(7), 1079–85. <https://doi.org/10.1172/JCI12954>
- Oregon State University. (2023). *Chemistry Reference Intervals*. Recuperado de https://vetmed.oregonstate.edu/sites/vetmed.oregonstate.edu/files/chemistry_reference_intervals_6.5.23.pdf
- Oregon State University. (2023). *Hematology and Coagulation Reference Intervals*. Recuperado de https://vetmed.oregonstate.edu/sites/vetmed.oregonstate.edu/files/hematology_reference_intervals_6.5.23.pdf
- Orth, D. N., Holscher, M. A., Wilson, M. G., Nicholson, W. E., Plue, R. E., & Mount, C. D. (1982). Equine Cushing's disease: plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptide and cortisol levels basally and in response to diagnostic tests. *Endocrinology*, 110(4), 1430–1441. <https://doi.org/10.1210/endo-110-4-1430>
- Pease, A. P., Schott, H. C., Howey, E. B., & Patterson, J. S. (2011). Computed tomographic findings in the pituitary gland and brain of horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1144–1151. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00784.x>
- Perkins, G. A., Lamb, S., Erb, H. N., Schanbacher, B., Nydam, D. V., & Divers, T. J. (2002). Plasma adrenocorticotropin (ACTH) concentrations and clinical response in horses treated for equine Cushing's disease with cyproheptadine or pergolide. *Equine Veterinary Journal*, 34(7), 679–685. <https://doi.org/10.2746/042516402776250333>
- Rendle, D. I., Doran, G., Ireland, J., & Edwards, S. (2019). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pergolide mesylate after oral administration in horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Domestic Animal Endocrinology*, 68, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.01.008>
- Rendle, D. I., Litchfield, E., Heller, J., & Hughes, K. J. (2014). Investigation of rhythms of secretion and repeatability of plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in healthy horses and horses with pituitary pars intermedia dysfunction. *Equine Veterinary Journal*, 46(1), 113–117. <https://doi.org/10.1111/evj.12114>

- Rohrbach, B. W., Stafford, J. R., Clermont, R. S., Reed, S. M., Schott, H. C. & Andrews, F. M. (2012). Diagnostic frequency, response to therapy, and long-term prognosis among horses and ponies with pituitary pars intermedia dysfunction, 1993-2004. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), 1027–1034. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00932.x>
- Saland L. C. (2001). The mammalian pituitary intermediate lobe: an update on innervation and regulation. *Brain Research Bulletin*, 54(6), 587–593. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00471-3](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00471-3)
- Schott H. C. (2002). Pituitary pars intermedia dysfunction: equine Cushing's disease. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 18(2), 237–270 [https://doi.org/10.1016/s0749-0739\(02\)00018-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0739(02)00018-4)
- Secombe, C. J., Bailey, S. R., de Laat, M. A., Hughes, K. J., Stewart, A. J., Sonis, J. M., & Tan, R. (2018). Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current understanding and recommendations from the Australian and New Zealand Equine Endocrine Group. *Australian Veterinary Journal*, 96(7), 233–242. <https://doi.org/10.1111/avj.12716>
- Singh-Asa, P., Jenkin, G., & Thorburn, G. D. (1982). Effects of hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors on in-vitro and in-vivo steroidogenesis in the ovine adrenal gland. *The Journal of Endocrinology*, 92(2), 205–212. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0920205>
- Sinha, P. S., Schiöth, H. B., & Tatro, J. B. (2004). Roles of the melanocortin-4 receptor in antipyretic and hyperthermic actions of centrally administered alpha-MSH. *Brain Research*, 1001(1-2), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.12.007>
- Somayaji, M., Cataldi, S., Choi, S. J., Edwards, R. H., Mosharov, E. V., & Sulzer, D. (2020). A dual role for α -synuclein in facilitation and depression of dopamine release from substantia nigra neurons in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(51), 32701–32710. <https://doi.org/10.1073/pnas.2013652117>
- Spelta C. W. (2015). Equine pituitary pars intermedia dysfunction: current perspectives on diagnosis and management. *Veterinary Medicine (Auckland)*, 6, 293–300. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S74191>
- Spelta, C.W., & Axon, J.E. (2012) Case series of equine pituitary pars intermedia dysfunction in a tropical climate. *Australian Veterinary Journal*, 90(11), 451–456. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2012.00997.x>

- Sullivan, S.L., Cudmore, L.A., Bacci, B.B. & Tennent-Brown, B.S. (2015). Atypical anhidrosis in a Warmblood gelding. *Equine Veterinary Education*, 27, 188-191. <https://doi.org/10.1111/eve.12208>
- Tadros, E. M., Fowlie, J. G., Refsal, K. R., Marteniuk, J., & Schott, H. C. (2019). Association between hyperinsulinaemia and laminitis severity at the time of pituitary pars intermedia dysfunction diagnosis. *Equine Veterinary Journal*, 51(1), 52–56. <https://doi.org/10.1111/evj.12963>
- Tatum, R. C., McGowan, C. M. & Ireland, J. L. (2020). Efficacy of pergolide for the management of equine pituitary pars intermedia dysfunction: A systematic review. *Veterinary Journal*, 266, 105562. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105562>
- Thane, K., Uricchio, C., & Frank, N. (2022). Effect of early or late blood sampling on thyrotropin releasing hormone stimulation test results in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 770–777. <https://doi.org/10.1111/jvim.16362>
- Tremaine, W. H. & Dixon, P. M. (2001). A long-term study of 277 cases of equine sinonasal disease. Part 1: details of horses, historical, clinical and ancillary diagnostic findings. *Equine Veterinary Journal*, 33(3), 274–282. <https://doi.org/10.2746/042516401776249615>
- Tremaine, H., & Freeman, D. (2007). Disorders of the paranasal sinuses. En J. Schumacher & P. Dixon, *Equine Respiratory Medicine and Surgery* (pp. 369-392). Pennsylvania: Elsevier.
- van der Kolk, J. H., Heinrichs, M., van Amerongen, J. D., Stooker, R. C., in de Wal, L. J., & van den Ingh, T. S. (2004). Evaluation of pituitary gland anatomy and histopathologic findings in clinically normal horses and horses and ponies with pituitary pars intermedia adenoma. *American Journal of Veterinary Research*, 65(12), 1701–1707. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1701>
- van der Kolk, J.H., Kalsbeek, H.C., Wensing, T., & Breukink, H.J. (1994). Urinary concentration of corticoids in normal horses and horses with hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 56(1), 126–128. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90210-0)
- van der Kolk, J.H., Wensing, T., Kalsbeek, H.C., & Breukink, H.J. (1995). Laboratory diagnosis of equine pituitary pars intermedia adenoma. *Domestic Animal Endocrinology*, 12(1), 35–39. [https://doi.org/10.1016/0739-7240\(94\)00006-M](https://doi.org/10.1016/0739-7240(94)00006-M)

- Vizcaíno-Salazar, G. (2017). Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio*, 23 (7-8), 365-386.
- Wilson, M. G., Nicholson, W. E., Holscher, M. A., Sherrell, B. J., Mount, C. D., & Orth, D. N. (1982). Proopiomelanocortin peptides in normal pituitary, pituitary tumor, and plasma of normal and Cushing's horses. *Endocrinology*, 110(3), 941–954. <https://doi.org/10.1210/endo-110-3-941>
- Yoshikawa, H., Oishi, H., Sumi, A., Ueki, H., Oyamada, T. & Yoshikawa, T. (2001). Spontaneous pituitary adenomas of the pars intermedia in 5 aged horses: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Journal Equine Science*, 12(4), 119–126.
- Zak, A., Siwinska, N., Elzinga, S., Barker, V. D., Stefaniak, T., Schanbacher, B. J. ... Adams, A. A. (2020). Effects of advanced age and pituitary pars intermedia dysfunction on components of the acute phase reaction in horses. *Domestic Animal Endocrinology*, 72, 106476. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106476>
- Zeugswetter, F. K., Zwack, D., Luckschander-Zeller, N., & Schwendenwein, I. (2017). The acute effects of a protein-rich meal on the urinary corticoid: creatinine ratio in healthy dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 101(1), 75–80. <https://doi.org/10.1111/jpn.12510>

ANEXOS

Seasonal interpretation of results * (Also refer to Figures 4 and 5)		PPID unlikely	Equivocal* <i>Requires strong clinical signs, re-testing, or TRH stim to confirm diagnosis</i>	PPID likely
Baseline ACTH or TRH time 0 (pg/ml) *see important note below	Dec - Jun	< 15 *	15 – 40*	> 40
	Jul & Nov	< 15 *	15 – 50*	> 50
	Aug	< 20 *	20 – 75*	> 75
	Sept-Oct	<30 *	30-90*	>90
10 min after TRH (pg/ml)	Jan – Jun	< 100	100 – 200	> 200
	Jul – Dec	< 100	TRH stimulation testing can only be used to identify negative cases in these months due to many false positives	

Tabla para interpretación de resultados test de ACTH basal y test de estimulación con TRH. Extraído de Hart et al., 2021.

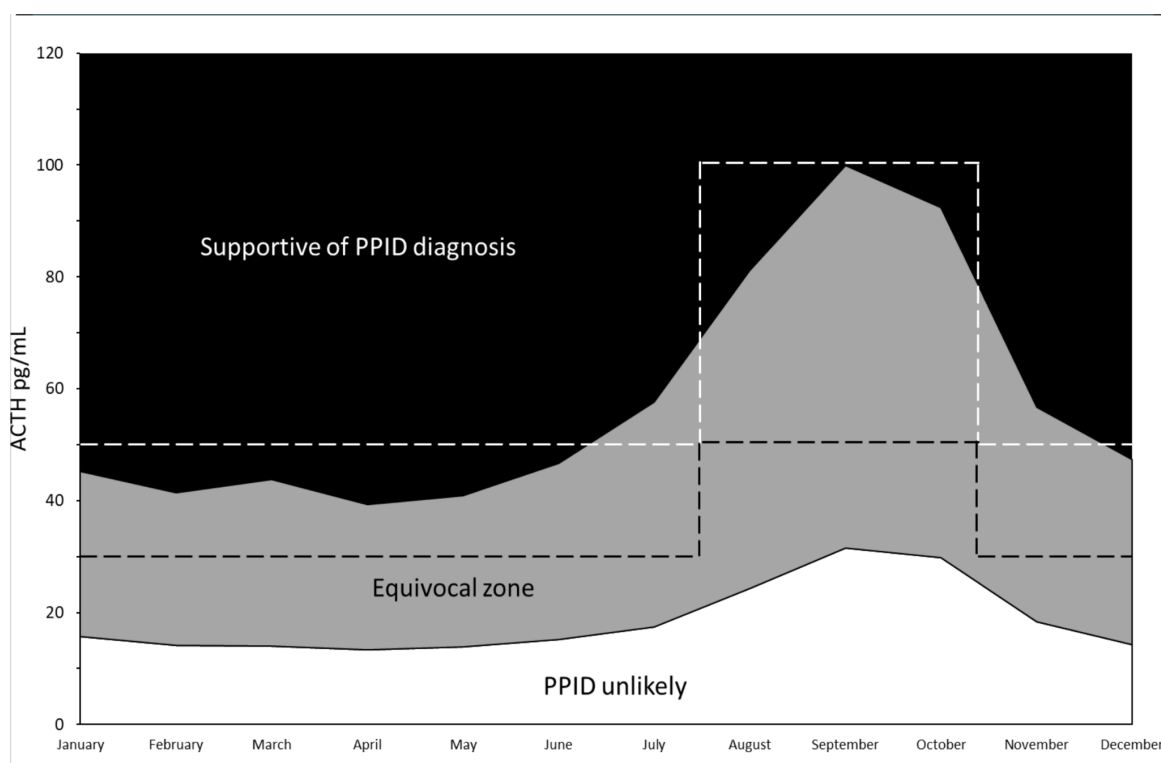


Tabla para interpretación de resultados test de ACTH basal y test de estimulación con TRH con zonas equivocadas. Extraído de Hart et al., 2021.