

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA HIPERCALCEMIA EN PERROS

Laura Izquierdo Robert
Anicura Hospital Veterinari Glòries

El calcio tiene 2 localizaciones:

1. Calcio almacenado → Sales insolubles para generar hueso o sales solubles intracelulares → Representa el 99% del calcio del cuerpo, actúa como reservorio y en caso de exceso es donde se almacena
2. El calcio circulante → Es la fracción activa, muy importante para muchas reacciones bioquímicas intra y extracelulares → Representa el 1% del calcio del cuerpo y lo medimos mediante el calcio total.
 - a. 50% unido a proteínas y a aniones complejos (p.ej. sulfatos, citrato, fosfato)
 - b. 50% libre o ionizado: fundamental para las reacciones enzimáticas, transporte y estabilidad de membranas, coagulación sanguínea, conducción nerviosa, contracción muscular, tono del músculo liso, secreción hormonal, metabolismo hepático y crecimiento celular, por lo que está regulado de forma muy estricta → Lo medimos mediante el calcio ionizado.

Se considera hipercalcemia el aumento del calcio ionizado ya que es el que tiene una mayor actividad biológica y a partir de ahora cuando hablemos de hipercalcemia nos basaremos en este parámetro. A pesar de esto, enfermedades que producen un aumento del calcio unido a aniones complejos (p.ej. fósforo, citrato, sulfato, oxalato) facilita la precipitación y la mineralización de tejidos o la formación de urolitos en la orina.

ÓRGANOS QUE PARTICIPAN EN EL CONTROL DEL CALCIO IONIZADO:

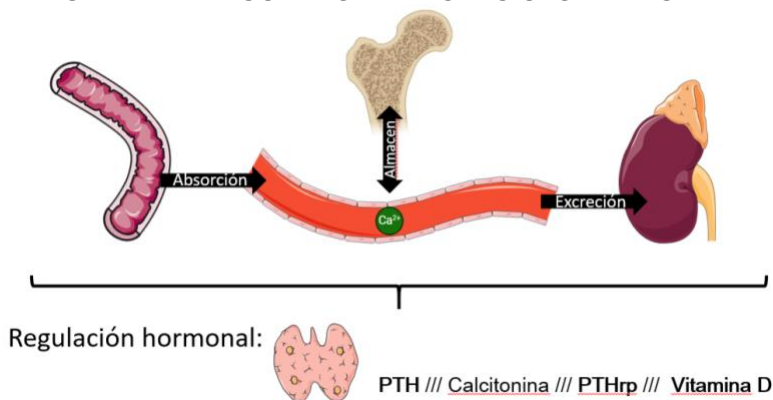


Figura 1. Esquema simplificado de la regulación del calcio

PRINCIPALES HORMONAS ENCARGADAS:

- Parathormona (PTH) → Es la hormona proteica de 84 aa, sintetizada por las células principales de las paratíroides, donde se almacena y se libera para aumentar la calcemia, cuando se necesita. Tiene una vida media muy corta (minutos) y se degrada por proteasas, que reducen su concentración en caso de hipercalcemias. Su función es aumentar el calcio iónico en sangre actuando sobre los riñones de forma directa (aumenta la recaptación de calcio en la asa de Henle y el túbulo contorneado distal y la excreción de fósforo), tracto gastrointestinal de forma indirecta al estimular la Vitamina D y huesos (aumenta la resorción ósea, frena la mineralización). Del mismo modo, cuando el calcio iónico está elevado, la secreción de PTH se reduce y hay menor reabsorción en todos los tejidos, y mayor excreción fecal. → Efecto global: aumenta calcio en sangre + reduce fósforo en sangre
- Péptido correlacionado con la parathormona (rPTH) → Comparten características estructurales con la PTH. Esta homología permite que tanto la PTH como la PTHrP se unan al receptor con la misma afinidad, activando las mismas vías. En medicina veterinaria, la PTHrP es conocida por



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

su papel central en la patogénesis de la hipercalcemia humoral maligna (HHM) y se utiliza como un "marcador tumoral" tanto en perros como en gatos. → Efecto global: aumenta calcio en sangre + reduce fósforo en sangre

- Vitamina D (Vit D) o calcitriol → Es una hormona lipídica que los perros no sintetizan, por lo que dependen de la absorción intestinal de la forma inactiva de vitamina D que se encuentra en la dieta (p.ej.: cholecalciferol, ergocalciferol). Al ser una hormona lipídica, circula en sangre unida a proteínas. Se inicia la activación en el hígado de forma no regulada y se produce calcidiol. Este llega al riñón donde de forma controlada se transforma en calcitriol/Vit D por parte de la enzima 1alfa hidroxilasa (estimulada por la PTH en sangre, pero inhibida por fósforo y calcio). Esto es relevante porque a la hora de evaluar la vitamina D en veterinaria medimos habitualmente el calcidiol y el calcitriol. Estos actúan sobre receptores de vitamina D localizados sobretudo en intestinos y hueso, aumentando la captación de fósforo y calcio.

MEDIR EL CALCIO:

Ideas generales para calcio total e ionizado:

- Las muestras de suero o plasma heparinizado son adecuadas. No usar otros quelantes porque se unen al calcio.
- No se pueden comparar resultados de distinto origen (valores suero > plasma)
- Los cachorros tienen valores más elevados de calcio total e ionizado.
- Para convertir y comparar resultados en unidades distintas: de mg/dL a mmol/L → x4

Total:

- Las muestras de sangre en ayunas pueden reducir problemas de medición relacionados con la lipemia.

Ionizado:

- No se puede estimar el calcio ionizado, desde el calcio total con ecuaciones que regulan la albúmina o proteínas totales. Tampoco se puede estimar su valor en caso de hiperfosfatemia porque la fracción ligada es probablemente más elevada.
- Medir mediante electrodo selectivo de iones.

PATOLOGÍAS PRINCIPALES:

Hay pocos estudios de la etiología de la hipercalcemia en perros, pero la causa número 1 son los tumores (sobretudo linfomas de células T periféricos o mediastínicos y carcinomas de sacos anales, entre otros). En segundo lugar se encuentra el daño renal (englobando enfermedad crónica y aguda), en ambas situaciones es poco frecuente la hipercalcemia (<10%) pero teniendo en cuenta la alta prevalencia de la enfermedad termina siendo la segunda causa de hipercalcemia. Posteriormente aparecen las endocrinopatías como serían el hiperparatiroidismo y el hipoadrenocorticism, y por último aparecen patologías más infrecuentes en las que se cree que hay un aumento de VitD como son los granulomas o las intoxicaciones.

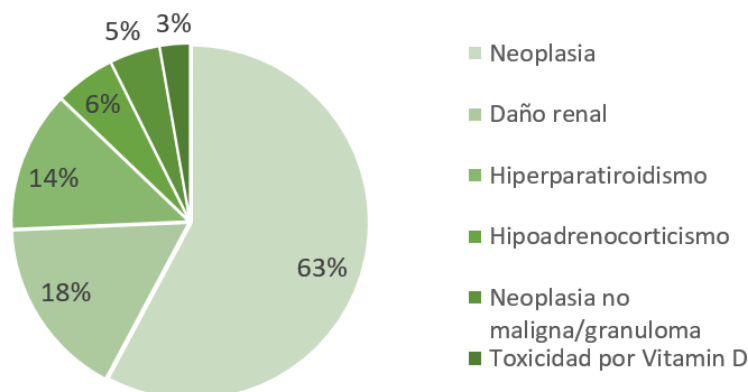


Figura 2. Gráfico de la etiología de la hipercalcemia (en función del calcio ionizado), en base a los datos de Messenger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998 –2003). 2009.



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA:

Mediante la historia clínica es necesario revisar:

- Acceso a tóxicos con VitD:
 - Suplementos dietéticos con VitD
 - Rodenticidas a base de colecalciferol
 - Cremas para la psoriasis humana (contienen calcipotriol o calcipotriene)
 - Plantas (lírios, azucenas o dama de día (*Cestrum diurnum*), entre otros)
 - Sobredosis de VitD tras tratar un hiperparatiroidismo
- Acceso a uvas o pasas
- Signos clínicos y duración:
 - En general los signos clínicos asociados a hipercalcemia son muy inespecíficos (apatía e hiporexia, los más comunes), el más específico poliuria y polidipsia (ya que el calcio inhibe la actuación de la hormona antidiurética o vasopresina en el túbulo colector del riñón).
 - La duración y la velocidad de aparición ayuda a priorizar diferenciales, ya que los tutores perciben más signos clínicos cuando la aparición de la hipercalcemia es rápida (p.ej. toxicidades, hipercalcemia maligna) y en cambio se adaptan más o lo consideran secundario a la edad cuando es más lenta o incidiosa (p.ej: hiperparatiroidismo o enfermedad renal crónica).



Figura 3. Imagen de los lírios y la dama de día, plantas tóxicas que producen hipercalcemia.

En el examen físico:

- Las neoplasias son la causa más frecuente de hipercalcemia, y en este caso los linfomas periféricos y el tumor de sacos anales, son habituales y fácilmente detectables. Siempre palpar linfonodos y realizar tacto rectal.
- Los signos de deshidratación hace pensar en hipoadrenocorticismismo o enfermedad renal aguda o crónica avanzada.

En pacientes de edad avanzada, cuando los tutores no han detectado signos clínicos y el examen físico es absolutamente normal, el hiperparatiroidismo primario se hace más probable (el 71% de los paciente con hiperparatiroidismo no presentan alteraciones en el examen físico).

Pruebas diagnósticas:

Analítica básica:

- Hemograma:
 - Hemoconcentración → hace pensar en elevación del calcio total únicamente, comprobar siempre calcio ionizado. Sugestivo de deshidratación más habitual en hipoadrenocorticismismo, toxicidad o agudización de un daño renal.
 - Anemia → en este caso, probablemente relacionado con neoplasia o enfermedad renal crónica.
 - Leucopenia o linfocitosis → en pacientes hipercalcémicos están más habitualmente asociados a procesos neoplásicos o hipoadrenocorticismismo (otras patologías concurrentes no son descartables).
- Bioquímica:
 - Azotemia: es infrecuente en hiperparatiroidismo primario (<5%) y en pacientes con hipercalcemia maligna, y habitual en el resto de patologías (p.ej. hipoadrenocorticismismo, daño renal crónico y agudo, toxicidad por vitamina D). A pesar de esto, en todos los pacientes si el proceso va asociado a deshidratación o hiperfosfatemia, hay mayor riesgo de que presenten azotemia, por lo que si está presente no nos ayuda diferenciar.
 - Proteínas totales y albúmina: son moléculas aniónicas que aumentan la fracción ligada del calcio por lo que es habitual encontrar elevaciones de calcio total cuando éstas aumentan. A pesar de esto, el incremento no ocurre de forma lineal, de modo que la corrección del calcio total por la albúmina para predecir el calcio ionizado no es fiable.



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

En caso de que únicamente las globulinas se encuentren elevadas, se recomienda realizar proteinograma para valorar la presencia de mielomas múltiples o enfermedades granulomatosas.

- Fósforo:
 - Es uno de los elementos claves para el diagnóstico y el poder patógeno del calcio, ya que se regulan y precipitan en conjunto.
 - Cuando se encuentra bajo o en rango bajo de la normalidad, y hay hipercalcemia, sospechamos de hiperparatiroidismo o hipercalcemia maligna. En esta situación, valores de calcio total por encima de 12 mg/dL son muy sugestiva de hipercalcemia real o ionizada.
 - En el resto de situaciones, sospechamos de aumento del calcio complejo y de reducción de la filtración glomerular, por lo que el riesgo de mineralizaciones y de daño renal aumenta.

Pruebas de imagen:

- Ecografía de abdomen y cervical: primera prueba indicada, si el examen físico y las analíticas sanguíneas no nos han dado un diagnóstico. Recomendamos tomar muestra de orina por cistocentesis y realizar ecografía cervical para buscar posibles nódulos paratiroides.
- Radiografías de tórax: importante realizarlas antes de pruebas hormonales por la alta prevalencia de linfosarcomas tímicos con hipercalcemia, de los que solo el 30% se presentan a la clínica por signos respiratorios.

Citologías:

- Se recomiendan de cualquier órgano o masa que sea sugestiva de neoplasia.
- No ayudan a diferenciar el origen o tipo de neoplasia en las glándulas tiroides y paratiroides.

Pruebas hormonales:

- PTH: su evaluación debe realizarse en conjunto con el calcio, ya que si hay hipercalcemia, esperaríamos que la PTH estuviera reducida y sus valores NO fueran detectables. Por este motivo, la simple presencia de PTH en sangre es considera patológica, no debe encontrarse por encima del rango de referencia. Aparte de en hiperparatiroidismos primarios, se puede encontrar elevada en pacientes con enfermedad renal crónica por hiperparatiroidismo secundario.

A nivel técnico, es importante saber que la PTH sigue siendo muy lábil, y comparte estructura con los fragmentos degradados o incompletos (que son biológicamente inactivos), por lo que se recomienda utilizar la técnica de *sandwich* para evitar interacciones de medida con fragmentos inactivos y seguir las indicaciones del laboratorio (p.ej. habitualmente requieren congelar y recomiendan utilizar plasma de EDTA).

- PTHrp: teniendo en cuenta que la causa más frecuente de hipercalcemia son las neoplasias, se recomienda enviarla en conjunto con la PTH si en las pruebas realizadas no hay evidencia de la etiología. Se puede sintetizar en muchas células, por lo que muchos tumores lo pueden sintetizar. Debido a que su excreción es renal, se puede encontrar elevada en pacientes con enfermedad renal crónica.

A nivel técnico, igual que ocurre con la PTH, requiere de congelación y prevención de su degradación mediante plasma de EDTA.

- Vitamina D: se evalúan de forma mucho más infrecuente ya que la hipervitaminosis D es normalmente secundaria a intoxicación (la historia clínica ya nos lo indica) y pueden estar elevados de forma secundaria a la elevación de PTH. En caso de diagnósticos difíciles, se recomienda evaluar calcidiol y calcitriol.

En conclusión, la hipercalcemia en perros es un hallazgo clínico que requiere una evaluación detallada para determinar su causa subyacente. La identificación precisa de su origen, ya sea neoplásico, endocrino, renal o tóxico, es fundamental para establecer un manejo terapéutico adecuado y prevenir complicaciones asociadas. La combinación de una historia clínica detallada, un examen físico minucioso, pruebas de laboratorio y estudios de imagen permite un enfoque diagnóstico sistemático. Finalmente, el conocimiento actualizado sobre los mecanismos fisiopatológicos y la regulación hormonal del calcio resulta esencial para interpretar correctamente los hallazgos y guiar el tratamiento en cada caso.



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

BIBLIOGRAFÍA:

Schenck PA, Chew DJ. Calcium: Total or Ionized? Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 2008;38(3):497-502. doi:10.1016/j.cvsm.2008.01.010

Messinger JS, Windham WR, Ward CR. Ionized Hypercalcemia in Dogs: A Retrospective Study of 109 Cases (1998–2003). 2009;514-519.

Feldman EC, Hoar B, Pollard R, Nelson RW. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with primary hyperparathyroidism: 210 Cases (1987-2004). J Am Vet Med Assoc. 2005;227(5):756-761. doi:10.2460/javma.2005.227.756

Groth EM, Chew DJ, Lulich JP, et al. Determination of a serum total calcium concentration threshold for accurate prediction of ionized hypercalcemia in dogs with and without hyperphosphatemia. J Vet Intern Med. 2020;34(1):74-82. doi:10.1111/jvim.15654

Schenck PA, Chew DJ. Determination of calcium fractionation in dogs with chronic renal failure. Am J Vet Res. 2003;64(9):1181-1184. doi:10.2460/ajvr.2003.64.1181

Kohart NA, Elshafae SM, Breitbach JT, Rosol TJ. Animal models of cancer-associated hypercalcemia. Vet Sci. 2017;4(2):1-28. doi:10.3390/vetsci4020021

Kubota A, Kano R, Mizuno T, et al. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) produced by dog lymphoma cells. J Vet Med Sci. 2002;64(9):835-837. doi:10.1292/jvms.64.835

Parker VJ, Harjes LM, Dembek K, Young GS, Chew DJ, Toribio RE. Association of Vitamin D Metabolites with Parathyroid Hormone, Fibroblast Growth Factor-23, Calcium, and Phosphorus in Dogs with Various Stages of Chronic Kidney Disease. J Vet Intern Med. 2017;31(3):791-798. doi:10.1111/jvim.14653

Pollard RE, Bohannon LK, Feldman EC. Prevalence of incidental thyroid nodules in ultrasound studies of dogs with hypercalcemia (2008-2013). Vet Radiol Ultrasound. 2015;56(1):63-67. doi:10.1111/vru.12181

Rosol TJ, Nagode LA, Couto CG, et al. Parathyroid hormone (PTH)-related protein, PTH, and 1,25-dihydroxyvitamin D in dogs with cancer-associated hypercalcemia. 1992;131(3):91-127.

Stockman J, Villaverde C, Corbee RJ. Calcium, Phosphorus, and Vitamin D in Dogs and Cats: Beyond the Bones. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 2021;51(3):623-634. doi:10.1016/j.cvsm.2021.01.003