



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Actualización en el estudio de la hipercalcemia canina y felina

Update in the study of canine and feline hypercalcemia

Autor/es

Luisa Ballestar Cortés

Director/es

María Pilar Arruebo Loshuertos
Miguel Ángel Plaza Carrión

Facultad de Veterinaria

2025

ÍNDICE

1.-RESUMEN.....	1
Abstract.....	1
2.- INTRODUCCIÓN.....	2
3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
4. METODOLOGÍA	4
5.- RESULTADO Y DISCUSIÓN	5
5.1. HOMEOSTASIS DEL CALCIO	5
Distribución del calcio en el organismo	5
PTH (Hormona paratiroidea)	6
PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroidea).....	8
Vitamina D ₃ y Calcitriol.....	8
Calcitonina	10
5.2. ETIOLOGÍA DE LA HIPERCALCEMIA	10
Hipercalcemia no patológica o transitoria.....	11
Hipercalcemia patológica o persistente.....	11
5.3. SIGNOS CLÍNICOS	14
5.4. DIAGNÓSTICO	16
5.5. TRATAMIENTO	18
Tratamiento primario.....	19
Tratamiento secundario.....	21
Tratamiento terciario	23
Otras terapias	23
6. - CONCLUSIONES	24
Conclusions	24
7. - VALORACIÓN PERSONAL	25
8.- BIBLIOGRAFÍA.....	26

1.-RESUMEN

La hipercalcemia es un trastorno metabólico relevante en medicina veterinaria de pequeños animales, caracterizado por niveles anormalmente elevados de calcio en sangre. Aunque no es una alteración extremadamente común, su aparición representa una urgencia clínica debido a su potencial para causar daños sistémicos severos, afectando órganos como los riñones, el corazón y el sistema nervioso central.

El objetivo principal fue identificar y clasificar las diferentes etiologías asociadas, describir las manifestaciones clínicas más comunes, y revisar los métodos diagnósticos y terapéuticos empleados actualmente. Se realizó una revisión bibliográfica basada en fuentes científicas actualizadas.

Los resultados muestran que las principales causas incluyen enfermedades neoplásicas, endocrinas, renales e idiopáticas, con variaciones entre especies. Los signos clínicos observados suelen ser inespecíficos, y pueden incluir letargia, anorexia, vómitos, poliuria/polidipsia, debilidad muscular y, en casos graves, convulsiones. El diagnóstico requiere una combinación de anamnesis, examen físico, pruebas laboratoriales específicas y estudios por imagen. En cuanto al tratamiento, se destaca la importancia de actuar sobre la causa subyacente, apoyándose en medidas de soporte como la fluidoterapia, diuréticos, bifosfonatos o glucocorticoides según el caso.

En definitiva, la hipercalcemia representa un desafío diagnóstico debido a su presentación clínica variable. A pesar de su baja prevalencia, su detección precoz y el abordaje terapéutico basado en la etiología subyacente son determinantes para mejorar la evolución y reducir el riesgo de complicaciones.

Abstract

Hypercalcemia is a relevant metabolic disorder in small animal veterinary medicine, characterized by abnormally elevated blood calcium levels. Although not extremely common, its occurrence represents a clinical emergency due to its potential to cause severe systemic damage, affecting organs such as the kidneys, heart, and central nervous system.

The main objective of this work was to identify and classify the different associated etiologies, describe the most common clinical manifestations, and review the currently used diagnostic and therapeutic methods. A literature review was conducted using up-to-date scientific sources.

The results show that the main causes include neoplastic, endocrine, renal, and idiopathic diseases, with variations between species. The clinical signs observed are often nonspecific and may include lethargy, anorexia, vomiting, polyuria/polydipsia, muscle weakness, and, in severe cases, seizures. Diagnosis requires a combination of medical history, physical examination, specific laboratory tests, and imaging studies. Regarding treatment, emphasis is placed on addressing the underlying cause, supported by general measures such as fluid therapy, diuretics, bisphosphonates, or glucocorticoids, depending on the case.

Ultimately, hypercalcemia poses a diagnostic challenge due to its variable clinical presentation. Despite its low prevalence, early detection and an etiologically based therapeutic approach are essential to improve patient outcomes and reduce the risk of complications.

2.- INTRODUCCIÓN

El calcio funciona como un componente estructural del hueso esquelético y como un mensajero e ion regulador clave a nivel celular (Rosol et al., 1995). El calcio está presente en el organismo en tres formas. Aproximadamente el 99% del calcio corporal se encuentra formando el esqueleto en forma de hidroxapatita, mientras que 1% restante se encuentran distribuido entre los compartimentos intracelular y extracelular. El 50% del calcio presente en el líquido extracelular se encuentra en su forma ionizada, biológicamente activa. El resto del calcio extracelular está unido a proteínas o en forma de bicarbonato, citrato, fosfato, lactato u oxalato (Rosol et al., 1995; Schenck et al., 2006).

Las acciones del calcio son variadas y numerosas, e incluyen su participación en la contracción muscular, la coagulación, la secreción hormonal, la actividad enzimática, el tono del músculo liso vascular, el metabolismo del glucógeno y la regulación del crecimiento y la división celular. Además, el calcio facilita la liberación de acetilcolina durante la transmisión neuromuscular y estabiliza las membranas de las células nerviosas (Green & Chew, 2009). Debido a su papel fundamental en numerosos procesos biológicos vitales, la calcemia se mantiene normalmente dentro de un rango muy estrecho (Daniels & Sakakeeny, 2015).

Los mecanismos normales de control homeostático suelen mantener la concentración de calcio sérico dentro de un rango estrecho y garantizar un suministro adecuado de calcio para la función intracelular (Schenck et al, 2006). El fallo o la disrupción de estos mecanismos de regulación da lugar a hipercalcemia o hipocalcemia, que se acompañan de signos clínicos. La hipercalcemia puede provocar vómitos, depresión, debilidad, fasciculaciones musculares, arritmias cardíacas y

convulsiones. Incluso en ausencia de signos clínicos, las anomalías en las concentraciones de calcio pueden aportar pistas diagnósticas sobre enfermedades subyacentes (Coady et al, 2019).

Las causas de los trastornos del calcio están bien documentadas, aunque su frecuencia en grandes poblaciones no se conoce con precisión. Estudios retrospectivos realizados en perros, sugieren que la neoplasia es la causa más común de hipercalcemia, seguida por el hiperparatiroidismo primario, la enfermedad renal y el hipoadrenocorticismo. En gatos se han identificado como causas frecuentes la hipercalcemia idiopática, neoplasias, lesión renal aguda y urolitiasis (Elliott et al., 1991; Uehlinger et al., 1998; Messinger et al., 2009).

Las concentraciones anormales de calcio sérico tienen valor diagnóstico y contribuyen al desarrollo de lesiones y signos clínicos. Los avances tecnológicos en la medición de la concentración de Ca ionizado sérico, la hormona paratiroidea (PTH), la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y los metabolitos de la vitamina D han proporcionado herramientas que permiten una mayor precisión diagnóstica en la investigación de los trastornos del calcio (Schenck et al., 2006).

Por lo tanto, en el presente estudio bibliográfico se abordará de manera detallada la hipercalcemia en perros y gatos, analizando sus mecanismos fisiopatológicos, causas más frecuentes, manifestaciones clínicas, herramientas diagnósticas y consideraciones terapéuticas. Comprender estos aspectos resulta fundamental para el diagnóstico precoz y la adecuada intervención clínica, dado el impacto potencialmente grave que este trastorno puede tener sobre la salud de los animales.

3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La justificación de este trabajo radica en la relevancia clínica y diagnóstica de la hipercalcemia en medicina veterinaria, especialmente en perros y gatos. La hipercalcemia puede ser indicativa de múltiples procesos patológicos, desde alteraciones endocrinas hasta enfermedades neoplásicas o tóxicas, y su detección y tratamiento tempranos son fundamentales para mejorar el pronóstico del paciente.

El conocimiento actualizado sobre las causas, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y opciones terapéuticas de la hipercalcemia en perros y gatos es esencial tanto para el clínico veterinario como para el estudiante en formación. Este trabajo pretende recopilar y analizar de manera crítica la información más relevante sobre esta alteración electrolítica, que con frecuencia se presenta como una urgencia veterinaria.

Los objetivos de este trabajo son:

- Conocer los mecanismos de regulación y mantenimiento de la homeostasis del calcio.
- Revisar y sintetizar las principales etiologías de la hipercalcemia en perros y gatos, incluyendo causas malignas, endocrinas, renales y nutricionales.
- Describir los signos clínicos más frecuentes y su relación con el nivel de calcio ionizado.
- Analizar las pruebas diagnósticas disponibles, incluyendo el valor del calcio total frente al ionizado.
- Evaluar las opciones terapéuticas más eficaces según la causa subyacente, incluyendo el uso de fluidoterapia, calcitonina, bifosfonatos y glucocorticoides.

Al cumplir con estos objetivos, se espera contribuir al conocimiento científico y clínico sobre esta alteración electrolítica, favoreciendo un diagnóstico más certero y una intervención temprana.

4. METODOLOGÍA

La metodología empleada en este trabajo se basó en una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura científica disponible sobre la hipercalcemia en medicina veterinaria, abordando las especies canina y felina. Se realizaron búsquedas sistemáticas en bases de datos especializadas como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar, utilizando palabras clave como *“hypercalcemia in dogs”*, *“hypercalcemia in cats”*, *“calcium homeostasis in small animals”*, *“canine hypercalcemia”*, *“ionized calcium”*, *“veterinary calcium disorders”*, entre otras.

Se seleccionaron artículos relevantes que abordaran diferentes aspectos de esta alteración electrolítica, incluyendo su fisiología, mecanismos de regulación del calcio, etiologías más frecuentes, manifestaciones clínicas, herramientas diagnósticas y tratamientos disponibles.

Se han analizado los documentos seleccionados de manera crítica y la información más relevante se ha ido plasmando en los diferentes apartados del trabajo, para facilitar su exposición y comprensión. Al final de la memoria, se han referenciado las citas bibliográficas en formato APA, para dar soporte y credibilidad a los contenidos expuestos en el trabajo.

5.- RESULTADO Y DISCUSIÓN

5.1. HOMEOSTASIS DEL CALCIO

La homeostasis del calcio está estrictamente regulada en condiciones de salud y su control depende de diversas hormonas y otras sustancias, siendo las más importantes la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina y el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol). Estas sustancias son los principales responsables de mantener el equilibrio de la concentración de calcio en todo el organismo mediante acciones biológicas complementarias y/o sinérgicas en tres órganos diana: los riñones, el intestino delgado y la matriz ósea inorgánica (hidroxiapatita) (Matikainen et al., 2021).

A través de sus acciones en estos tejidos, permiten la conservación del calcio en el líquido extracelular a través de la reabsorción tubular renal, el aumento de transporte intestinal de calcio desde la dieta y la redistribución interna del calcio desde el hueso (Schenck et al., 2006).

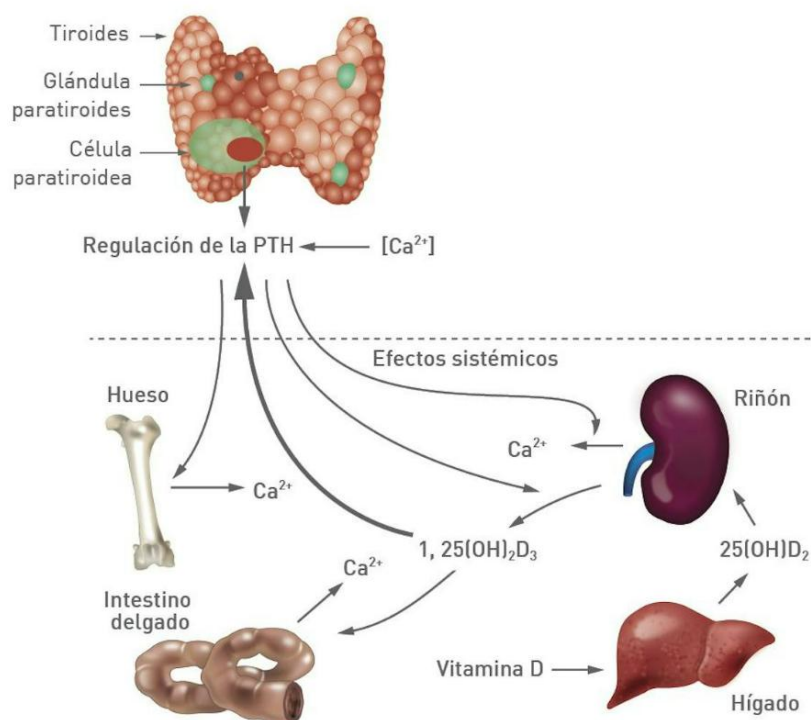


Figura 1. Mecanismo de la homeostasis del calcio. Extraída de Hampel & Ham, 2024.

Distribución del calcio en el organismo

Aproximadamente el 99% del calcio corporal se encuentra en el esqueleto. La mayor parte del calcio esquelético es poco intercambiable, y menos del 1% se considera fácilmente disponible. Casi todo el calcio no esquelético se encuentra en el espacio extracelular, aunque en el interior

de las células se encuentran también cantidades menores de calcio que son importantes desde el punto de vista fisiológico (Rosol et al., 1995).

En el plasma o suero, el calcio existe en tres fracciones: ionizado (iCa), complejo (unido a fosfato, bicarbonato, sulfato, citrato y lactato) y unido a proteínas. En perros y gatos clínicamente normales, el calcio unido a proteínas, el calcio complejo y el calcio ionizado representan aproximadamente el 34 %, 10 % y 56 % de la concentración total de calcio (tCa) sérico, respectivamente (Schenck et al., 2004).

El calcio ionizado es la fracción biológicamente activa más importante en el suero, aunque se ha sugerido también el papel biológico activo para el calcio complejo. Por otra parte, el calcio unido a proteínas es útil actuando como reserva o sistema de amortiguación para el calcio ionizado. (Schenck et al., 2006).

El calcio ionizado intracelular es un importante segundo mensajero implicado en la respuesta biológica de determinadas hormonas o moléculas reguladoras que se unen a receptores de la membrana celular. Cuando las células están en reposo, las concentraciones intracelulares de iCa se mantienen a un nivel muy bajo (aproximadamente 100 nM), lo cual es 10.000 veces menor que la concentración en el suero. Esto permite que cuando la célula recibe el estímulo de la molécula reguladora correspondiente, se produzca una rápida difusión de calcio hacia el citoplasma desde el líquido extracelular (ECF) o desde los reservorios intracelulares, como el retículo endoplásmico (Rosol et al., 1995).

La mayor parte del calcio intracelular se encuentra secuestrado en orgánulos o unido a membranas o proteínas celulares. El secuestro del iCa en las mitocondrias atenúa el aumento de calcio citosólico, mientras que el retículo endoplásmico actúa como un reservorio para incrementar el iCa citosólico cuando es necesario (Irvine, 1986).

La unión del calcio a proteínas específicas del citosol o de membrana es un método eficiente para la regulación de la concentración intracelular de iCa. Esta unión proporciona amortiguación intracelular de iCa y también puede actuar regulando procesos celulares. De este modo, la unión del calcio a proteínas intracelulares tales como la calbindina, calmodulina o troponina C son esenciales para la regulación y control de múltiples respuestas celulares (Boden & Kaplan, 1990).

PTH (Hormona paratiroidea)

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido de cadena única compuesto por 84 aminoácidos, que es sintetizado y secretado por las células principales de las glándulas paratiroides (Rosol & Capen, 1997).

Es la principal hormona relacionada con la regulación de las fluctuaciones del calcio a corto plazo. Actúa principalmente en el hueso y en el riñón e indirectamente en el intestino para mantener las concentraciones de calcio en plasma suficientes.

Los efectos biológicos más importantes de la PTH producen un aumento de la concentración de calcio en sangre. Para ello, la PTH estimula la reabsorción tubular de calcio en las nefronas para evitar la pérdida de calcio por la orina; aumenta la resorción ósea y el número y actividad de los osteoclastos para movilizar las sales de calcio y fosfato desde el hueso hacia la sangre. También estimula la síntesis renal del principal metabolito activo de la vitamina D₃ (el 1,25-dihidroxitamina D₃ o calcitriol), cuya principal función es estimular la absorción intestinal de calcio y fosfato (Schenck et al., 2006).

Como se ha comentado, una acción fundamental de la PTH sobre el hueso es movilizar el calcio desde las reservas esqueléticas hacia el líquido extracelular (Canalis, 1994). El aumento en la concentración de calcio en sangre se produce gracias a la interacción de la PTH con receptores en los osteoblastos, lo que estimula indirectamente a los osteoclastos y promueve una mayor resorción ósea, con un aumento en la liberación de calcio desde el hueso (Morris & Bilezikian, 1996).

La respuesta del hueso a la PTH es bifásica. Los efectos inmediatos se deben a la activación de las células óseas ya existentes. Este efecto rápido de la PTH depende de la presencia continua de la hormona y da lugar a un aumento del flujo de calcio desde el interior profundo del hueso hacia la superficie ósea, mediante la acción de una “bomba osteocito-osteoblasto”, con el fin de hacer ajustes finos en la concentración de calcio en sangre (Parfitt, 1987). Los efectos posteriores de la PTH en el hueso son posiblemente de mayor magnitud y no dependen de la presencia continua de la hormona. Los osteoclastos son los principales responsables de esta acción a largo plazo de la PTH provocando el aumento de la resorción ósea y el remodelado óseo general (Morris & Bilezikian, 1996).

La PTH también puede actuar como un agente anabólico en el hueso y estimular la formación ósea por parte de los osteoblastos (Frolik et al., 2003; Swarthout et al., 2002). Se ha descrito que la administración intermitente de PTH 1-34 exógena puede aumentar la masa ósea en humanos y animales (Zhang et al., 1991).

La capacidad de la PTH para mejorar la reabsorción renal de calcio también es de gran importancia. El incremento en la reabsorción tubular de calcio se debe, en parte, a una acción directa en el túbulo contorneado distal (Yanagawa & Lee, 1992). No obstante, la PTH también puede aumentar la reabsorción de calcio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, de

forma indirecta: al aumentar la carga neta positiva en el lumen de las nefronas, se crea un estímulo para que el calcio difunda fuera del lumen. Además, la PTH favorece en el riñón la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en calcitriol, que es el metabolito de la vitamina D₃ con mayor actividad (Schenck et al., 2006).

PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroidea)

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) no es una hormona fundamental en la regulación fisiológica de la calcemia, pero juega un papel clave en la hipercalcemia humoral de malignidad (HHM), donde imita las acciones de la PTH (Rosol & Capen, 1997). Este péptido se produce en muchos tejidos orgánicos, como la piel, glándulas endocrinas, huesos y músculos (Rosol & Capen, 1992).

El PTHrP tiene varias funciones según el contexto: como hormona endocrina en el feto y las madres lactantes, como factor paracrino en otros tejidos y como hormona anormal en casos de HHM. También es esencial para la formación ósea en fetos y recién nacidos. La ausencia de PTHrP causa enanismo de extremidades cortas y muerte neonatal debido a la falta de proliferación del cartílago en las placas de crecimiento (Kasahara et al., 1992).

Vitamina D₃ y Calcitriol

El calcitriol (1-25-hidroxivitamina D₃), es el metabolito de la vitamina D₃ con mayor actividad biológica (Reichel et al., 1989). Es aproximadamente 1000 veces más eficaz que la vitamina D₃ original y 500 veces más eficaz que su precursor, el calcidiol (25-hidroxivitamina D₃). Sus efectos se producen tras la unión al receptor natural de calcitriol (VDR) en las células diana (Nagode & Chew, 1992).

El calcitriol aumenta las concentraciones séricas de calcio y fósforo, y su órgano diana principal para estos efectos es el intestino, potenciando la absorción intestinal de calcio y fosfato (Bronner, 2003). Sin embargo, también tiene una contribución importante desde el hueso, y estimula al riñón para reabsorber calcio y fósforo del filtrado glomerular.

Además, el calcitriol ejerce múltiples efectos indirectos sobre el equilibrio del calcio, como:

- Aumentar la expresión de receptores de calcitriol en pacientes urémicos.
- Regular la síntesis y secreción de PTH.
- Prevenir o revertir la hiperplasia de las glándulas paratiroides en pacientes con uremia (Yudd & Llach, 2000).

El receptor VDR para el calcitriol está presente en muchos tejidos además del hueso, riñón, intestino y glándulas paratiroides. La importancia del calcitriol en un tejido depende de la abundancia del VDR en sus células, y ésta se encuentra altamente regulada (Krishnan & Feldman, 1997). Las células epiteliales intestinales y las células principales de la paratiroides tienen concentraciones elevadas de VDR (Brown et al., 2001).

En el intestino, el calcitriol aumenta el transporte de calcio y fosfato desde la luz intestinal al plasma a través del enterocito (Bronner, 2003). Este proceso requiere energía en forma de ATP, utilizada para transportar calcio desde los enterocitos hacia la sangre y para absorber fosfato desde la luz intestinal. También aumenta la permeabilidad del borde en cepillo de los enterocitos al calcio, facilitando su paso desde la luz intestinal hacia el interior celular e induce la síntesis de calbindina-D 9k, la cual actúa como un tampón que protege a los enterocitos de concentraciones tóxicas de calcio mientras lo transporta intracelularmente (Balmain, 1991).

En el hueso, el calcitriol es indispensable para la formación y mineralización ósea, ya que asegura una fuente adecuada de calcio y fósforo procedente del intestino. Su deficiencia conlleva alteraciones del crecimiento óseo como raquitismo u osteomalacia. Asimismo, regula la producción de múltiples proteínas óseas sintetizadas por los osteoblastos, incluyendo fosfatasa alcalina, colágeno tipo I, osteocalcina y osteopontina. También promueve en la médula ósea la diferenciación de precursores hematopoyéticos monocíticos hacia osteoclastos, lo cual explica su papel fundamental en la resorción ósea mediada por PTH (Rosol & Capen, 1997).

En el riñón, el calcitriol inhibe directamente la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa, que es la enzima responsable de su síntesis (Reichel et al., 1989), controlando así su propia sobreproducción. Facilita además la reabsorción de calcio y fósforo a partir del filtrado glomerular, y es necesario para cooperar con la PTH en la reabsorción renal de calcio. A nivel glomerular, los podocitos expresan receptores de calcitriol y responden a dosis bajas con una disminución del daño celular. En casos de glomerulonefritis, dosis bajas de calcitriol reducen la proliferación mesangial al bloquear mediadores inflamatorios como la interleucina-1 α (IL-1 α), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la IL-6 (Panichi et al., 2003). Aunque tradicionalmente se ha considerado que su papel protector renal era mediado por el control de la PTH, cada vez hay más evidencia de que el calcitriol ejerce efectos beneficiosos directos sobre el riñón dañado (Nagode & Chew, 1992).

En la glándula paratiroidea, el calcitriol inhibe la producción de PTH por medios directos e indirectos. Por una parte, se une a su receptor en las células principales, bloqueando directamente la síntesis de PTH. Además incrementa la absorción intestinal de calcio, lo cual

reduce la secreción de PTH por retroalimentación. Este efecto es dependiente de la dosis y precede al aumento de calcio sérico (Slatopolsky et al., 1990). El calcitriol es considerado el principal factor regulador de la transcripción del gen de la PTH, siendo imprescindible para su supresión, incluso en situaciones de hipercalcemia. Se ha descrito que una deficiencia mantenida de calcitriol provoca hipertrofia e hiperplasia de las células principales, lo que demuestra su papel inhibidor de la proliferación celular paratiroidea. En animales con insuficiencia renal, el tratamiento precoz con calcitriol revierte la hiperplasia paratiroidea y se ha mostrado eficaz como estrategia preventiva frente al hiperparatiroidismo en perros y gatos con enfermedad renal crónica en estadios tempranos (Nagode & Chew, 1996).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona de naturaleza peptídica, segregada por las células parafoliculares del tiroides, con capacidad para reducir los niveles de calcio en sangre. Desempeña un papel importante en la homeostasis esquelética, ya que provoca una disminución de la resorción ósea e inhibe la liberación de calcio desde el hueso. Para ello, ejerce una acción directa sobre los osteoclastos, inhibiendo su función y reduciendo su número. El principal estímulo para la liberación de calcitonina es una elevación en el nivel de calcio sérico (Xie et al., 2020).

Se ha observado que la unión de la calcitonina a su receptor en los osteoclastos provoca la pérdida de su borde festoneado en cuestión de minutos, lo cual provoca la eliminación de estas células, la restricción de su movilidad y la disociación del hueso (Chambers et al., 1984). Existen varios mecanismos a través de los cuales la calcitonina puede actuar sobre los osteoclastos. Se ha demostrado que el AMPc restringe la movilidad de los osteoclastos e induce un estado de inactividad, mientras que las señales de calcio intracelular son responsables de la eliminación de las células y de la interrupción del proceso de resorción ósea (Alam et al., 1993; Zaidi et al., 1990).

Varios estudios han documentado además que la calcitonina promueve tanto el desarrollo óseo como la división de los osteoblastos (Weiss et al., 1981; Farley et al., 1988; Villa et al., 2003).

5.2. ETIOLOGÍA DE LA HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede tener múltiples orígenes, y su correcta identificación es esencial para establecer un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. Es importante distinguir entre formas no patológicas de hipercalcemia, que suelen ser transitorias o secundarias a otras condiciones reversibles, y formas patológicas, que responden a mecanismos fisiopatológicos persistentes y, en muchos casos, graves.

Hipercalcemia no patológica o transitoria

Este grupo comprende aquellas situaciones en las que el aumento de la concentración de calcio sérico es leve, transitorio o no representa una verdadera alteración del metabolismo del calcio. En estos casos, el hallazgo suele carecer de relevancia clínica y se resuelve espontáneamente o tras la corrección de la causa subyacente (Schenck et al, 2006).

En primer lugar, es importante considerar los errores preanalíticos o espurios. La hiperlipemia puede provocar concentraciones erróneamente altas de calcio total (tCa) en suero debido a la interferencia colorimétrica. Asimismo, una contaminación del tubo de la muestra con detergentes también podría dar lugar a una hipercalcemia artificial (Meuten, 1984).

Otra posibilidad es la existencia de condiciones fisiológicas o reversibles, como podrían ser la hipercalcemia postprandial o el crecimiento en animales jóvenes. Los perros jóvenes en crecimiento pueden tener concentraciones de calcio en suero ligeramente más altas que los perros adultos (Mischke et al., 1996).

Determinadas alteraciones transitorias o mecanismos compensatorios como la deshidratación pueden provocar un aumento leve del calcio en sangre debido a la hemoconcentración. Además, en animales deshidratados se produce una disminución del volumen sanguíneo, provocando una mayor reabsorción de sodio y calcio a nivel renal. En perros deshidratados, se han llegado a detectar concentraciones séricas de calcio total entre 12,0 y 13,5 mg/dL, que se normalizan rápidamente al corregir la deshidratación (Mischke et al., 1996).

Por otro lado, un incremento en la concentración de proteínas séricas, en particular de albúmina, puede elevar los niveles de tCa en sangre, al favorecer que haya una mayor cantidad de calcio unido a proteínas (Mischke et al., 1996).

Hipercalcemia patológica o persistente

A diferencia de los casos anteriores, estas formas de hipercalcemia suelen ser sostenidas en el tiempo y reflejan una disfunción fisiológica subyacente que debe ser tratada. Pueden clasificarse en dos grandes grupos: dependientes e independientes de la glándula paratiroides.

Causas dependientes de la paratiroides

Las causas dependientes de la paratiroides incluyen el hiperparatiroidismo primario y, más raramente, el hiperparatiroidismo secundario de origen nutricional o renal (Hampel & Fan, 2024).

El hiperparatiroidismo primario es una causa poco frecuente de hipercalcemia en perros y menos frecuente aún en gatos (Craig, 2006). La mayoría de los casos en perros se deben a adenomas paratiroides solitarios, mientras que carcinomas e hiperplasia son mucho menos comunes (Peterson et al., 1996). En gatos, también predominan las lesiones benignas, aunque se han documentado carcinomas (Mooney & Refsal, 2004).

El hiperparatiroidismo primario afecta típicamente a perros de edad avanzada (edad media: 10,5 años), y aunque no hay una predisposición sexual clara, razas como el keeshond y el siamés están sobrerrepresentadas (Peterson et al., 1996; Craig, 2006). Clínicamente, los signos pueden ser leves o incluso ausentes, aunque en cuadros prolongados o con daño renal concomitante pueden observarse complicaciones más graves. Aproximadamente el 30 % de los perros presentan urolitiasis cálcica secundaria a la hipercalcemia mantenida (Bennett et al., 1996).

En el hiperparatiroidismo secundario, la hipercalcemia no constituye una característica habitual, ya que la elevación de la PTH ocurre como mecanismo compensatorio frente a la hipocalcemia (Chew et al., 2006). No obstante, pueden observarse episodios de hipercalcemia leve o transitoria en determinadas circunstancias clínicas, tales como:

- Suplementación excesiva de vitamina D activa o sales de calcio (Chew et al., 2006; Peterson et al., 1996).
- Evolución hacia un hiperparatiroidismo terciario, en el que la secreción de PTH se vuelve autónoma e inapropiada (Ladlow et al., 1996).
- Liberación aguda de calcio desde los tejidos blandos, especialmente en contextos de insuficiencia renal aguda o recuperación rápida de la función renal (Chew et al., 2006).

Estos escenarios deben tenerse en cuenta particularmente en animales con enfermedad renal crónica o sometidos a dietas desequilibradas, como puede ocurrir en algunos regímenes caseros o comerciales no formulados adecuadamente (Chew et al., 2006; Craig, 2006).

Causas independientes de la paratiroides

1. **Neoplasias:** Las neoplasias representan la causa más común de hipercalcemia iónica en perros en diferentes estudios (Elliott et al., 1991; Uehlinger et al., 1998; Feldman & Nelson, 2014). Los tumores más frecuentemente asociados con la hipercalcemia en perros son el linfoma, el adenocarcinoma de saco anal y diversos carcinomas (Elliott et al., 1991; Uehlinger et al., 1998). En gatos, la hipercalcemia secundaria a neoplasia

también es común, especialmente en relación con el carcinoma oral de células escamosas o el linfoma (Savary et al., 2000).

Existen diversos mecanismos que pueden ser los responsables del aumento de calcio secundario a neoplasias, entre los que se incluyen:

- La liberación de diversos factores solubles por parte de las células tumorales que estimulan la resorción ósea, dando lugar a la denominada hipercalcemia humoral maligna. Entre dichos factores se encuentran el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), que es estructuralmente similar a la PTH, así como algunas citocinas como la IL-1, la IL-6 o el TNF- α . Estos factores humorales provocan una reabsorción osteoclástica generalizada y difusa, por lo que no suelen observarse lesiones óseas en las radiografías. Como el PTHrP es un péptido secretado por las células tumorales, diferentes tipos celulares de naturaleza secretora que sufran una transformación maligna, podrían liberar cantidades excesivas de PTHrP.
- Un segundo mecanismo consiste en la invasión directa del hueso por las células tumorales, dando lugar a osteolisis. Este mecanismo se suele observar en diversos carcinomas o en neoplasias hematopoyéticas de la médula ósea, como el linfoma, la leucemia, y el mieloma múltiple.
- Por último, otro posible mecanismo implicado con menor frecuencia sería la producción ectópica de calcitriol en células tumorales que expresen la enzima responsable de su síntesis (la 25-hidroxicolecalciferol 1-alfa-hidroxilasa). Como consecuencia, en estos casos se incrementará notablemente la absorción intestinal de calcio (Rosol & Capen, 2000).

Se ha descrito que, en perros con linfoma, hasta un 40% pueden presentar hipercalcemia (Fournel-Fleury et al., 2002), especialmente los de linfoma de células T (Weir et al., 1988). En otro estudio se observó que 5 de 49 perros con linfoma tenían niveles normales de calcio total, pero presentaban hipercalcemia iónica, subrayando la utilidad de determinar el iCa frente al calcio total (Teachout et al., 1997).

2. **Enfermedad renal crónica (ERC):** En perros, la ERC fue la segunda causa más común de hipercalcemia iónica. Sin embargo, menos del 10% muestran elevación del iCa (Schenck et al., 2006; Chew et al., 1995), aunque hasta el 14% pueden tener calcio total elevado (Kruger et al., 1996; Finco & Rowland., 1978). Las fórmulas corregidas para el calcio total pueden sobrestimar la hipercalcemia al no considerar calcio unido a aniones como fosfato y citrato (Schenck et al., 2005).

En gatos, la relación entre ERC e hipercalcemia es más compleja, pudiendo ésta ser causa o consecuencia del daño renal. A menudo presentan hipercalcemia con iCa normal o bajo debido a la formación de complejos insolubles (Barber & Elliott, 1998).

3. **Hipercalcemia idiopática:** Es la forma más común de hipercalcemia en gatos, representando hasta el 35% de los casos (Savary et al., 2000). Se caracteriza por hipercalcemia sin alteraciones en PTH, PTHrP, vitamina D o fósforo. La fisiopatología sugiere una alteración en el sensor de calcio o un transporte renal alterado (Finch, 2016).
4. **Hipoadrenocorticism:** El hipoadrenocorticism (enfermedad de Addison) es una causa importante de hipercalcemia en perros. Hasta un 18% de los perros que padecen esta patología presentan hipercalcemia (Uehlinger et al., 1998; Kruger et al., 1996; Peterson et al., 1996; Adler et al., 2007). La causa puede relacionarse con una acidosis metabólica o con la reducción de la volemia. También se ha reportado una mayor predisposición en las hembras (Peterson et al., 1996).
5. **Hipervitaminosis D:** En perros y gatos, el exceso de vitamina D (ya sea D2, D3, calcidiol o calcitriol) puede causar hipercalcemia. Las posibles fuentes de vitamina D incluyen suplementos en la dieta o ingestión accidental de plantas (*Gelsemium*), rodenticidas o cremas humanas (Finch, 2016).
6. **Enfermedades granulomatosas:** Estas enfermedades inducen hipercalcemia a través de la activación extrarrenal de la 1 α -hidroxilasa, aumentando los niveles de calcitriol. En gatos, se ha asociado a infecciones por *Cryptococcus*, *Mycobacterium* y *Actinomyces*. En perros también se ha documentado, aunque es poco común (Tebben et al., 2016).

5.3. SIGNOS CLÍNICOS

Los iones de calcio en exceso son tóxicos para las células, y el aumento de calcio iónico en suero disminuye la función renal al causar alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular y la actividad de la bomba de calcio en la membrana celular. El aumento de la concentración de calcio intracelular puede desencadenar definitivamente la muerte celular debido a la alteración de la función celular y la reducción en la producción de energía. A pesar de que todos los tejidos pueden estar sujetos a los efectos perjudiciales de la hipercalcemia, los efectos en el sistema

nervioso central, el tracto gastrointestinal, el corazón y los riñones son los de mayor importancia clínica (Schenck et al., 2006).

La gravedad de los signos clínicos se corresponde, en términos generales, con el grado de hipercalcemia ionizada, pero esta teoría no siempre se cumple. Un estudio retrospectivo con 71 gatos hipercalcémicos demostró que el grado de hipercalcemia ionizada no se correlacionaba con los signos clínicos en ninguno de los gatos. Los signos clínicos suelen ser más graves cuando la hipercalcemia se desarrolla rápidamente, como ocurre en la toxicidad por vitamina D (Savary et al., 2000).

Como se ha comentado, debido al papel ubicuo del ion calcio en la homeostasis celular, las alteraciones en el calcio ionizado pueden afectar negativamente a todos los tejidos del cuerpo. Sin embargo, los síntomas que afectan al sistema nervioso central, corazón, sistema renal y gastrointestinal tienen mayor probabilidad de poner en riesgo la vida del paciente y requieren atención inmediata (Schenck et al., 2006).

En perros con hipercalcemia se observa comunmente anorexia, debilidad, letargo, vómitos, estreñimiento, poliuria y polidipsia. A diferencia de los perros, los gatos presentan vómitos, poliuria y polidipsia con menor frecuencia (de Brito Galvao, 2017). Algunos gatos pueden presentar signos de enfermedad del tracto urinario inferior asociados al aumento de la calciuresis y a la formación de cálculos de oxalato cálcico (Broughton et al., 2023). Complicaciones menos comunes, pero potencialmente fatales en ambas especies, incluyen obnubilación, convulsiones, coma, insuficiencia renal y arritmias (Savary et al., 2000).

La deshidratación y la azotemia prerrenal ocurren secundariamente a las pérdidas gastrointestinales y a la poliuria. La poliuria se produce por una disminución en la sensibilidad de los túbulos renales a la hormona antidiurética. La vasoconstricción renal, necrosis tubular y fibrosis intersticial pueden conducir a insuficiencia renal. Los efectos gastrointestinales más graves incluyen la reducción de la contractilidad del músculo liso intestinal y la ulceración gástrica mediante la estimulación directa de las células parietales para producir gastrina. Aunque se informa con poca frecuencia, se piensa que las arritmias son consecuencia directa de la mineralización distrófica del miocardio (Vasilopoulos & Mackin, 2003).

Tabla 1. *Signos clínicos y condiciones asociadas con la hipercalcemia* (Schenck et al., 2006)

Signos Clínicos y Condiciones Asociadas con la Hipercalcemia	
Comunes	Poco comunes
Polidipsia y poliuria	Estreñimiento
Anorexia	Arritmias cardíacas
Deshidratación	Convulsiones o espasmos
Letargo	Muerte
Debilidad	Fallo renal intrínseco agudo
Vómitos	Urolitiasis cálcica
Azotemia prerrenal	
Fallo renal crónico	

Cambios en las concentraciones de sodio y potasio en suero pueden agravar los signos clínicos de la hipercalcemia debido a sus efectos sobre la excitabilidad de la membrana celular. La acidosis aumenta la proporción de calcio en suero que está ionizado, empeorando los signos clínicos, mientras que la alcalosis reduce la toxicidad y los signos clínicos al disminuir la proporción de calcio ionizado (Schenck et al., 2006).

5.4. DIAGNÓSTICO

Cuando en un paciente se sospecha de hipercalcemia, el primer paso que se debe dar es la obtención de una historia clínica detallada y la realización de una exploración física completa. En función de los hallazgos encontrados, se pueden realizar pruebas diagnósticas adicionales (incluyendo el hemograma completo, la bioquímica sanguínea, el análisis de orina, las radiografías torácicas y la ecografía abdominal) para identificar otros posibles hallazgos que confirmen la sospecha clínica o la presencia de alguna patología no identificada durante la exploración física (Hampel & Fan, 2024).

Perfil bioquímico y determinación del calcio

A pesar de que solo la fracción de calcio ionizado (iCa) es fisiológicamente activa, el estado del calcio en los animales generalmente se evalúa inicialmente mediante la concentración de calcio total (tCa) en suero. La medición del tCa está más ampliamente disponible que la del iCa, pero no siempre refleja con precisión la concentración de iCa en el paciente (Schenck et al., 2006).

Se ha asumido que la concentración de tCa en suero es directamente proporcional al iCa, pero en muchas condiciones clínicas, esto puede llevar a interpretaciones erróneas de los datos de laboratorio (Thode et al., 1989). En 1.633 muestras caninas, hubo una discrepancia del 27% entre los niveles de iCa y tCa, y en perros con insuficiencia renal crónica (IRC), esta discrepancia fue del 36% (Schenck et al., 2005). En gatos, la correlación entre las concentraciones séricas de iCa y tCa fue solo moderada, y se observó un desacuerdo diagnóstico del 40% entre ambos parámetros en 434 gatos (Schenck & Chew, 2002).

Por tanto, apoyarse únicamente en la calcemia total puede conducir a errores diagnósticos relevantes. Para una evaluación precisa del estado del calcio es necesario medir directamente el iCa. Se ha demostrado que la medición del iCa es superior a la del tCa en muchas condiciones, especialmente en el hiperparatiroidismo, enfermedad renal, hipo- e hiperproteinemia, trastornos ácido-base y enfermedades críticas (Schenck et al., 2005).

La bioquímica también es útil para evaluar la función renal y la concentración de fósforo (Finch, 2016); este último valor puede ayudar en muchos casos a priorizar las posibles causas de hipercalcemia, ya que el aumento concomitante de fósforo sugiere un fallo renal intrínseco, toxicosis por vitamina D o enfermedad osteolítica (Cook, 2008).

Análisis de orina: los gatos con hipercalcemia pueden estar predispuestos a la formación de urolitos de oxalato cálcico (Broughton et al., 2023). En perros con hipercalcemia es frecuente la diabetes insípida nefrogénica secundaria, con poliuria primaria y polidipsia secundaria, pero los gatos suelen tener una densidad urinaria superior a 1,030 y muchos gatos hipercalcémicos pueden seguir concentrando al máximo la orina, especialmente si no padecen una enfermedad renal crónica (de Brito Galvao et al., 2017).

Diagnóstico por imagen: las pruebas de imagen pueden ayudar a detectar neoplasias o lesiones granulomatosas en la cavidad torácica y abdominal. La identificación de cualquier masa anómala debe llevar a la realización de pruebas adicionales, incluyendo la citología por aspiración con aguja fina o la biopsia para confirmar el proceso patológico subyacente. La ecografía de alta frecuencia de la región cervical puede ser útil para detectar anomalías físicas (forma o tamaño irregulares) de la glándula paratiroides y puede apoyar el diagnóstico de hipercalcemia dependiente de la paratiroides (Parker et al., 2015).

Si con estas pruebas no se identifica la causa subyacente de hipercalcemia puede ser necesaria la realización de pruebas adicionales, como la determinación de la concentración sérica circulante de PTH, PTHrP y calcitriol.

Hormona paratiroidea: La concentración de PTH ayudará a determinar si la hipercalcemia es dependiente o independiente de la glándula paratiroides. En condiciones normales, la síntesis de PTH en las glándulas paratiroides se suprime como respuesta a la hipercalcemia y, por tanto, si la concentración de PTH se encuentra en los dos tercios superiores del intervalo de referencia o por encima del mismo, se puede sospechar el diagnóstico de hipercalcemia dependiente de la glándula paratiroides (Finch, 2016).

Péptido relacionado con la hormona paratiroidea: El PTHrP es un importante factor similar a la PTH que desempeña un papel principal en la patogenia de la hipercalcemia humoral maligna, pero no es una hormona reguladora del calcio en sentido estricto (Wysolmerski, 2012). Cuando se sospecha una neoplasia como causa de hipercalcemia, es recomendable determinar la concentración de PTHrP, aunque en estos casos, los valores también pueden ser indetectables. Por tanto, este parámetro no se debe utilizar exclusivamente para descartar una neoplasia como causa de hipercalcemia (Finch, 2016).

Metabolitos de la vitamina D: la determinación de estos metabolitos, incluyendo el calcitriol y el calcidiol, puede ayudar al diagnóstico de la causa subyacente de hipercalcemia en diferentes poblaciones de animales de compañía, ya que los metabolitos de la vitamina D son químicamente idénticos en todas las especies (Clarke et al., 2021). La causa de hipervitaminosis D por toxicidad iatrogénica, que da lugar a hipercalcemia, puede ser la ingesta excesiva de vitamina D asociada a suplementos alimentarios, alimentos desequilibrados, ingestión de plantas tóxicas o consumo indiscriminado de productos comerciales con colecalciferol o análogos del calcitriol (de Brito Galvao et al., 2017).

5.5. TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo y óptimo de la hipercalcemia se logra mediante la identificación y corrección de la causa que la produce, aunque la etiología no siempre es evidente de forma inmediata y hay casos complejos.

En los casos de hiperparatiroidismo primario se produce una hiperfunción de las glándulas paratiroides (que secretan PTH de forma autónoma, perdiendo las respuestas normales a la retroalimentación negativa). La causa es generalmente un adenoma solitario (más común), adenomas múltiples, hiperplasia o carcinoma. En estos casos, el tratamiento más adecuado es la extirpación quirúrgica de la glándula o glándulas paratiroides hiperfuncionales. La cirugía es muy eficaz y se consiguen elevados porcentajes de éxito (Bennett et al., 1996).

Lo mismo puede aplicarse a las hipercalcemias causadas por neoplasias como es el caso de la hipercalcemia humoral maligna. El tratamiento de elección sería la eliminación de la neoplasia subyacente mediante cirugía, siempre que sea factible anatómicamente, o bien la inducción de la remisión clínica mediante quimioterapia o radioterapia (Hampel & Fan, 2024).

La falta de un diagnóstico definitivo no debe retrasar el tratamiento, y deben tomarse medidas para estabilizar al paciente y reducir los niveles de calcio ionizado lo antes posible. Las consideraciones iniciales en el tratamiento de la hipercalcemia incluyen restaurar la hidratación y estimular la excreción urinaria de calcio, para poder obtener un beneficio clínico inmediato. Además, se busca inhibir la resorción ósea osteoclástica, promover el desplazamiento de calcio hacia el espacio extravascular, favorecer su depósito y reducir la absorción intestinal de calcio (Schaer, 2008).

Tratamiento primario

Fluidoterapia

La restauración de la hidratación es fundamental en el tratamiento de todos los pacientes con hipercalcemia patológica. La hemoconcentración, provocada por una disminución de la filtración glomerular, reduce la excreción urinaria de calcio (Schenck et al., 2006). Se recomienda una fluidoterapia agresiva con cloruro de sodio al 0,9% por diversas razones. La solución salina no contiene calcio suplementario y además proporciona la mayor cantidad de sodio por litro en comparación con otros líquidos de reemplazo isotónicos. El aumento de la concentración de sodio tiene un doble efecto sobre el riñón: aumenta la tasa de filtración glomerular e inhibe competitivamente la reabsorción tubular de calcio (Green & Chew, 2009).

Debe tenerse precaución para evitar la hipervolemia, y controlar los niveles séricos de sodio, dado que una expansión rápida del volumen puede provocar edema pulmonar y la hipernatremia severa podría causar deshidratación celular y encefalopatía hipertónica (Schaer, 2008). Idealmente, se deben realizar mediciones seriadas de la presión venosa central y del nivel de sodio sérico cada 6–8 horas al inicio, y luego según la evolución del paciente. Aumentos en las mediciones seriadas de la presión venosa central, signos clínicos de sobrehidratación y niveles de sodio sérico superiores a 158 mEq/L indican que se debe reducir la velocidad de infusión o realizar ajustes en la elección del tipo de líquido (Vasilopoulos & Mackin, 2003).

Se recomienda que el incremento de sodio sérico no exceda los 0,5–1 mEq/L por hora, o 10–12 mEq/L cada 12 horas (Schaer, 2008).

Un volumen inicial de líquidos equivalente a dos o tres veces las necesidades de mantenimiento (120 a 180 mL/kg/día) suele corregir la deshidratación, proporcionar las necesidades de mantenimiento y lograr una leve expansión de volumen (Schenck et al., 2006).

Diuréticos

El efecto calciurético de los diuréticos de asa está bien establecido. En pacientes adecuadamente hidratados, el uso de furosemida para promover la excreción urinaria de calcio y reducir el riesgo de hipervolemia puede resultar beneficioso en el contexto de hipercalcemia (Daniels & Sakakeeny, 2015).

La furosemida (a razón de 5 mg/kg por vía intravenosa, seguido de 5 mg/kg/hora como infusión continua) reduce de manera aguda el calcio total sérico en un máximo de aproximadamente 3 mg/dL (Schenck et al., 2006).

Sin embargo, es fundamental evitar la deshidratación, ya que la hemoconcentración resultante contrarrestaría el efecto calciurético (Daniels & Sakakeeny, 2015).

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides puede contribuir a una reducción significativa de la concentración de calcio ionizado en animales hipercalcémicos con linfoma, adenocarcinoma de glándulas apocrinas del saco anal, mieloma múltiple, timoma, hipoadrenocorticismo, hipervitaminosis D, hipervitaminosis A o enfermedades granulomatosas, pero tienen poco efecto sobre la concentración sérica de iCa en animales con otras causas de hipercalcemia. Algunos gatos con hipercalcemia idiopática (IHC) también presentan una disminución importante del iCa después del tratamiento con glucocorticoides (Lifton et al., 1996).

La administración de corticosteroides produce una disminución en la resorción ósea mediante la inhibición de la maduración de los osteoclastos, así como una reducción del número de receptores de calcitriol en el hueso. Además, los glucocorticoides interfieren con la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción renal (Schaer, 2008). También se ha observado un efecto de antagonismo sobre la vitamina D con el uso de estos fármacos (Green & Chew, 2009).

Los corticosteroides están especialmente indicados en el tratamiento de neoplasias hematológicas, enfermedades granulomatosas, hipercalcemia idiopática e hipervitaminosis D. Su utilidad es limitada en el manejo de otras neoplasias o del hiperparatiroidismo primario (Schaer, 2008). Cabe destacar que la instauración de la terapia con esteroides puede dificultar la

obtención de un diagnóstico definitivo, ya que puede inducir una disminución falsa de las concentraciones de PTHrP (Refsal, 2001).

Tratamiento secundario

Bifosfonatos

El uso veterinario de bisfosfonatos para el tratamiento de la hipercalcemia se ha vuelto más común en los últimos años y son otra opción de tratamiento. Son un grupo de fármacos como pamidronato, clodronato, etidronato, alendronato, risedronato e ibandronato que se han desarrollado en medicina humana para inhibir la resorción ósea patológica asociada a la osteoporosis, la hipercalcemia de origen neoplásico, la osteítis deformante o la osificación heterotópica (Ulutas et al., 2006; Hostutler et al., 2005).

Los bisfosfonatos disminuyen los niveles séricos de calcio mediante la inhibición de la actividad osteoclástica y la inducción de apoptosis de estas células. La inhibición osteoclástica no se produce hasta transcurridas 24–48 horas tras la administración parenteral, por lo que los bisfosfonatos no se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento agudo, a menos que se trate de una hipercalcemia prolongada o se determine que el exceso de calcio tiene un origen óseo (Green & Chew, 2009). Existen indicios de que esta clase de fármacos también puede interferir con la absorción intestinal de calcio (Ulutas et al., 2006).

La administración de inhibidores osteoclásticos ha sido documentada en perros y gatos para el tratamiento de toxicidad por vitamina D y la hipercalcemia humoral asociada a neoplasias (Ulutas et al., 2006; Hostutler et al., 2005). En un estudio realizado en 2.000 perros con toxicidad por vitamina D, la administración de pamidronato, tanto a dosis bajas como altas, produjo una disminución dosis-dependiente de la mineralización en tejidos blandos (Rumbeiha et al., 2000). Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 50–60% del pamidronato es absorbido por el hueso, y posteriormente es excretado lentamente sin cambios a través de los riñones. El pamidronato ha demostrado ser seguro en pacientes humanos con enfermedad renal de diversa gravedad, y estudios previos en veterinaria no han documentado efectos adversos concluyentes cuando los bisfosfonatos se administran dentro del rango de dosis aceptado (Ulutas et al., 2006).

El alendronato está disponible para administración oral. La biodisponibilidad de los bisfosfonatos orales es de aproximadamente un 5%. Se recomienda administrarlos con el estómago vacío. Los bisfosfonatos orales están indicados únicamente para la terapia de mantenimiento (Schenck et al., 2006).

Calcitonina

La calcitonina posee la capacidad de reducir los niveles séricos de calcio más rápidamente que cualquier otro tratamiento disponible en la actualidad, lo que la convierte en una opción potencialmente ventajosa en casos de hipercalcemia extrema (Schaer, 2008). La calcitonina actúa directamente reduciendo tanto la síntesis como la actividad biológica de los osteoclastos, inhibiendo así la resorción ósea.

Sin embargo, sus beneficios son de corta duración, ya que se desarrolla resistencia, que se debe probablemente a una regulación negativa de los receptores dentro de las primeras 12-24 horas. La administración simultánea de glucocorticoides puede retrasar el desarrollo de esta resistencia, y la eficacia de la calcitonina puede restablecerse tras interrumpir su uso durante 1 o 2 días (Schenck et al, 2006). En la práctica su utilidad puede verse limitada debido a su coste, disponibilidad, y posibles efectos secundarios. Actualmente, no se recomienda el uso concomitante de bisfosfonatos y calcitonina en medicina veterinaria.

Los efectos adversos documentados incluyen vómitos, diarrea y posibles reacciones alérgicas; (Plumb, 2012). Sin embargo, aún no se ha establecido un perfil completo de efectos secundarios en pacientes veterinarios.

Bicarbonato sódico

Aunque su uso es poco frecuente, el bicarbonato sódico puede administrarse en casos de hipercalcemia potencialmente mortal. Su eficacia es mayor cuando existe acidosis metabólica, ya que la corrección de esta condición promueve el cambio del calcio ionizado a formas unidas a proteínas y también hay un aumento en la unión del calcio al bicarbonato (Schenck et al., 2006). El tratamiento con bicarbonato sódico se considera generalmente una terapia complementaria, dado que sus efectos suelen durar menos de 4 horas y la magnitud de la reducción del calcio sérico es limitada (Schenck et al., 2006). Es imprescindible monitorizar cuidadosamente el estado ácido-base durante su administración (Green & Chew, 2009).

Hemodiálisis y diálisis peritoneal

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal representan formas alternativas de tratamiento para algunas causas de hipercalcemia, aunque su uso está restringido por el alto coste y la escasa disponibilidad. Salvo en casos de intoxicación aguda, la diálisis suele reservarse para el tratamiento de la azotemia renal grave y de hipercalcemias resistentes a otras modalidades terapéuticas. Los beneficios de la diálisis son dobles: puede utilizarse tanto para reducir directamente los niveles séricos de calcio, disminuyendo así el riesgo de lesión renal aguda, como

para tratar la azotemia renal severa secundaria a la hipercalcemia (Dzyban et al., 2000). En caso de que la causa de la hipercalcemia sea susceptible de abordarse mediante diálisis, se recomienda la consulta temprana con un especialista en esta técnica (Daniels & Sakakeeny, 2015).

Tratamiento terciario

EDTA

En casos de hipercalcemia que no han respondido a las opciones terapéuticas primarias o secundarias, existen terapias de rescate disponibles. La hipercalcemia refractaria puede tratarse mediante la infusión de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Las dosis recomendadas para su administración varían entre 25 y 75 mg/kg/hora. El EDTA forma complejos con el calcio que son excretados por vía renal, lo que conlleva un riesgo potencial de nefrotoxicidad. Por este motivo, su uso se reserva para situaciones de hipercalcemia potencialmente mortal, en las que no se dispone de tratamientos más eficaces, o en casos de hipercalcemia grave que no responde a otras modalidades terapéuticas (Refsal, 2001).

Nitrato de galio

El nitrato de galio es un agente antineoplásico que inhibe la actividad osteoclástica y disminuye la solubilidad de la hidroxiapatita. Ha sido administrado tanto en pacientes humanos como veterinarios. Generalmente se reserva para aquellos casos que no responden al tratamiento con bisfosfonatos; sin embargo, existe evidencia que sugiere que podría ser superior a los bisfosfonatos en el tratamiento de la hipercalcemia humoral asociada a neoplasias (Schenck et al., 2006).

Otras terapias

Los calcimiméticos son un grupo de fármacos utilizados en medicina humana que actúan sobre los receptores sensibles al calcio en la glándula paratiroides e inhiben la secreción de PTH. Debido a su mecanismo de acción, están indicados principalmente para el tratamiento de la hipercalcemia asociada al hiperparatiroidismo (Green & Chew, 2009). Estos fármacos por el momento no presentan interés desde el punto de vista de la clínica veterinaria.

6. - CONCLUSIONES

Las conclusiones detalladas del estudio sobre la hipercalcemia en perros y gatos son las siguientes:

1. El calcio es esencial en múltiples funciones fisiológicas y su regulación depende principalmente de la PTH, la vitamina D activa y la calcitonina, actuando sobre intestino, riñones y huesos.
2. La hipercalcemia en perros y gatos puede tener múltiples causas, clasificadas como dependientes o independientes de la paratiroides. Identificar etiologías, como neoplasias, hipoadrenocorticismismo o hipercalcemia idiopática, es fundamental para establecer un tratamiento adecuado.
3. Los signos clínicos más frecuentes asociados a la hipercalcemia incluyen poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos, letargo y debilidad muscular. Su gravedad suele relacionarse con el nivel de calcio ionizado y los signos tienden a ser más intensos cuando la hipercalcemia se desarrolla de forma aguda.
4. El diagnóstico de la hipercalcemia requiere una evaluación clínica completa y pruebas complementarias, diferenciando entre calcio total e ionizado. La medición de PTH, PTHrP y metabolitos de vitamina D puede ser clave para determinar la causa subyacente.
5. El tratamiento depende de la etiología e incluye fluidoterapia como primera línea y, en casos moderados o graves, fármacos como bifosfonatos, diuréticos y glucocorticoides.

Por tanto, comprender a fondo la fisiopatología, las causas y el abordaje clínico de la hipercalcemia en perros y gatos es esencial para lograr un diagnóstico preciso y aplicar un tratamiento eficaz

Conclusions

The detailed conclusions of the study on hypercalcemia in dogs and cats are as follows:

1. Calcium is essential for multiple physiological functions, and its regulation depends primarily on PTH, active vitamin D, and calcitonin, acting on the intestines, kidneys, and bones.
2. Hypercalcemia in dogs and cats can have multiple causes, classified as either parathyroid-dependent or parathyroid-independent. Identifying etiologies such as neoplasia, hypoadrenocorticism, or idiopathic hypercalcemia is crucial for establishing appropriate treatment.

3. The most common clinical signs associated with hypercalcemia include polyuria, polydipsia, anorexia, vomiting, lethargy, and muscle weakness. The severity is usually related to the level of ionized calcium, and signs tend to be more intense when hypercalcemia develops acutely.
4. The diagnosis of hypercalcemia requires a thorough clinical evaluation and complementary tests, distinguishing between total and ionized calcium. Measuring PTH, PTHrP, and vitamin D metabolites may be key to identifying the underlying cause.
5. Treatment depends on the etiology and includes fluid therapy as the first line. In moderate to severe cases, drugs such as bisphosphonates, diuretics, and glucocorticoids may be indicated.

Therefore, a thorough understanding of the pathophysiology, causes, and clinical management of hypercalcemia in dogs and cats is essential to achieve an accurate diagnosis and implement effective treatment.

7. - VALORACIÓN PERSONAL

Realizar este Trabajo de Fin de Grado sobre la hipercalcemia en perros y gatos ha representado una experiencia muy valiosa, que me ha aportado conocimientos y crecimiento a nivel académico y personal. Elegí este tema por el interés que me despierta la medicina interna y, en particular, las alteraciones metabólicas que, aunque puedan parecer secundarias, pueden ser claves en el diagnóstico de patologías complejas.

A lo largo del proceso, he tenido la oportunidad de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos implicados en la hipercalcemia, así como en su abordaje diagnóstico y terapéutico. Este trabajo me ha permitido consolidar conocimientos adquiridos durante la carrera y, al mismo tiempo, adquirir otros nuevos mediante la revisión bibliográfica y el análisis crítico de bibliografía científica.

Uno de los aspectos que más valoro de este trabajo es haber desarrollado una visión más completa sobre cómo interpretar esta alteración bioquímica en el contexto clínico, entendiendo que no siempre es un hallazgo aislado, sino que puede ser reflejo de enfermedades subyacentes de gran importancia.

En definitiva, el desarrollo de este TFG ha sido una experiencia muy positiva, que me ha permitido crecer tanto en conocimientos como en capacidades prácticas, reforzando mi vocación por la veterinaria.

8.- BIBLIOGRAFÍA

Adler, J. A., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2007). Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1168–1173.

<https://doi.org/10.1892/06-270.1>

Alam, A. S., Bax, C. M., Shankar, V. S., Bax, B. E., Bevis, P. J., Huang, C. L., Moonga, B. S., Pazianas, M., & Zaidi, M. (1993). Further studies on the mode of action of calcitonin on isolated rat osteoclasts: pharmacological evidence for a second site mediating intracellular Ca²⁺ mobilization and cell retraction. *Journal of Endocrinology*, 136(1), 7–15.

<https://doi.org/10.1677/joe.0.1360007>

Balmain N. (1991). Calbindin-D9k. A vitamin-D-dependent, calcium-binding protein in mineralized tissues. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (265), 265–276.

Barber, P. J., & Elliott, J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice*, 39(3), 108–116.

<https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03613.x>

Bennett, N., Wingfield, W., & Knowles, K. (1996). Calcium-containing urolithiasis associated with primary hyperparathyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(6), 898–900.

Boden, S. D., & Kaplan, F. S. (1990). Calcium homeostasis. *Orthopedic Clinics of North America*, 21(1), 31–42. [https://doi.org/10.1016/S0030-5898\(20\)31563-7](https://doi.org/10.1016/S0030-5898(20)31563-7)

Bronner, F. (2003). Mechanisms and functional aspects of intestinal calcium absorption. *Journal of Experimental Zoology. Part A, Comparative Experimental Biology*, 300(1), 47–52.

<https://doi.org/10.1002/jez.a.10308>

Broughton, S. E., O'Neill, D. G., Syme, H. M., & Geddes, R. F. (2023). Ionized hypercalcemia in 238 cats from a referral hospital population (2009-2019). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(1), 80–91. <https://doi.org/10.1111/jvim.16627>

Brown, M. A., Haughton, M. A., Grant, S. F., Gunnell, A. S., Henderson, N. K., & Eisman, J. A. (2001). Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(4), 758–764.

<https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.4.758>

- Canalis, E. (1994). Skeletal growth factors and aging. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 78(5), 1009–1010. <https://doi.org/10.1210/jc.78.5.1009>
- Chambers, T. J., Athanasou, N. A., & Fuller, K. (1984). Effect of parathyroid hormone and calcitonin on the cytoplasmic spreading of isolated osteoclasts. *Journal of Endocrinology*, 102(3), 281–286. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1020281>
- Chew, D. J., & Carothers, M. (1989). Hypercalcemia. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 19(2), 265–287. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(89\)50030-5](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(89)50030-5)
- Chew, D. J., DiBartola, S. P., & Hostutler, R. A. (2006). Comparison of the effects of daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1307–1313. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb00888.x>
- Chew, D.J., Nagode, L.A., Rosol, T.J., Carothers, M.A., & Shenck, P. (1995) Utility of diagnostic assays in the evaluation of hypercalcemia and hypocalcemia: Parathyroid hormone, vitamin D metabolites, parathyroid hormone related peptide, and ionized calcium. En JD Bonagura & RW Kirk (Coord.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XII* (pp. 378–383). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Clarke, K. E., Hurst, E. A., & Mellanby, R. J. (2021). Vitamin D metabolism and disorders in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 62(11), 935–947. <https://doi.org/10.1111/jsap.13401>
- Coady, M., Fletcher, D. J., & Goggs, R. (2019). Severity of ionized hypercalcemia and hypocalcemia is associated with etiology in dogs and cats. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 276. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00276>
- Cook, A.K. (2008, 1 de julio) Guidelines for evaluating hypercalcemic cats. Extraído el 24 de mayo de 2025 desde <https://www.dvm360.com/view/guidelines-evaluating-hypercalcemic-cats>
- Craig, L. E. (2006). Primary hyperparathyroidism in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(2), 108–113. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2006.03.005>
- de Brito Galvão, J. F., Parker, V., Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2017). Update on Feline Ionized Hypercalcemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 47(2), 273–292. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.09.004>

- Dzyban, A., Labato, M. A., Ross, L. A., & Murtaugh, R. J. (2000). Peritoneal dialysis: a tool in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 10, 91–102. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2000.tb00005.x>
- Elliott, J., Dobson, J., Dunn, J. (1991). Hypercalcemia in the dog: A study of 40 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 32, 564–571. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1991.tb00887.x>
- Farley, J. R., Tarboux, N. M., Hall, S. L., Linkhart, T. A., & Baylink, D. J. (1988). The anti-bone-resorptive agent calcitonin also acts in vitro to directly increase bone formation and bone cell proliferation. *Endocrinology*, 123(1), 159–167. <https://doi.org/10.1210/endo-123-1-159>
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2014). Hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism in dogs. En JD Bonagura & DC Twedt (Coord.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XV: Small Animal Practice* (pp. e69-e73). Philadelphia: W.B. Saunders.
- Finch, N. C. (2016). Hypercalcaemia in cats: The complexities of calcium regulation and associated clinical challenges. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(5), 387–399. <https://doi.org/10.1177/1098612X16643248>
- Finco, D. R., & Rowland, G. N. (1978). Hypercalcemia Secondary to Chronic Renal Failure in the Dog: A Report of Four Cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 173(8), 990-994. <https://doi.org/10.2460/javma.1978.173.08.990>
- Fournel-Fleury, C., Ponce, F., Felman, P., Blavier, A., Bonnefont, C., Chabanne, L., Marchal, T., Cadore, J. L., Goy-Thollot, I., Ledieu, D., Ghernati, I., & Magnol, J. P. (2002). Canine T-cell lymphomas: a morphological, immunological, and clinical study of 46 new cases. *Veterinary Pathology*, 39(1), 92–109. <https://doi.org/10.1354/vp.39-1-92>
- Frolik, C. A., Black, E. C., Cain, R. L., Satterwhite, J. H., Brown-Augsburger, P. L., Sato, M., & Hock, J. M. (2003). Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone*, 33(3), 372–379. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(03\)00202-3](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(03)00202-3)
- Green, T., & Chew, D. J. (2009). Calcium Disorders. En DC Silverstein & K Hopper (Coord.), *Small Animal Critical Care Medicine* (pp. 274–280). St Louis: Elsevier Saunders.
- Hampel, J. M., & Fan, T. M. (2024, 9 de febrero) Pathologic hypercalcemia in the dog. Extraído el 10 de mayo de 2025 desde <https://academy.royalcanin.com/en/veterinary/pathologic-hypercalcemia-in-the-dog>

- Hostutler, R. A., Chew, D. J., Jaeger, J. Q., Klein, S., Henderson, D., & DiBartola, S. P. (2005). Uses and effectiveness of pamidronate disodium for treatment of dogs and cats with hypercalcemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 29–33. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19<29:uaeopd>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<29:uaeopd>2.0.co;2)
- Irvine, R. F. (1986). Calcium transients: mobilization of intracellular Ca^{2+} . *British Medical Bulletin*, 42(4), 369–374. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072154>
- Kasahara, H., Tsuchiya, M., & Adachi, R. (1992). Development of a C-terminal-region-specific radioimmunoassay of parathyroid hormone-related protein. *Biomed Res*, 13, 155–161.
- Krishnan, A. V., & Feldman, D. (1997). Regulation of vitamin D receptor abundance. En D Feldman, F Glorieux F & JW Pike JW (Coord.), *Vitamin D* (pp. 179–200). San Diego: Academic Press.
- Kruger, J. M., Osborne, C. A., Nachreiner, R. F., & Refsal, K. R. (1996). Hypercalcemia and renal failure. Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 26(6), 1417–1445. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(96\)50135-x](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(96)50135-x)
- Kuhlmann, A., Haas, C. S., Gross, M. L., Reulbach, U., Holzinger, M., Schwarz, U., Ritz, E., & Amann, K. (2004). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 286(3), F526–F533. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00316.2003>
- Ladlow, J. F., Peterson, M. E., & Kintzer, P. P. (1996). Tertiary hyperparathyroidism in dogs with chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(6), 898–900.
- Lifton, S. J., King, L. G., & Zerbe, C. A. (1996). Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(12), 2076–2081.
- Matikainen, N., Pekkarinen, T., Ryhänen, E. M., & Schalin-Jäntti, C. (2021). Physiology of calcium homeostasis: An overview. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(4), 575–590. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.005>
- Messinger, R. B., Naik, A. K., Jagodic, M. M., Nelson, M. T., Lee, W. Y., Choe, W. J., Orestes, P., Latham, J. R., Todorovic, S. M., & Jevtovic-Todorovic, V. (2009). In vivo silencing of the $\text{Ca(V)}3.2$ T-type calcium channels in sensory neurons alleviates hyperalgesia in rats with streptozocin-

induced diabetic neuropathy. *Pain*, 145(1–2), 184–195.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.06.012>

Meuten, D. J. (1984). Hypercalcemia. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 14(4), 891–910. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(84\)50088-6](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(84)50088-6)

Mischke, R., Hänies, R., Lange, K., & Ramirez, R. (1996). The effect of the albumin concentration on the relation between the concentration of ionized calcium and total calcium in the blood of dogs. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 103(6), 199–204.

Mooney, C. T., & Refsal, K. R. (2004). Disorders of the parathyroid glands. En E. C. Feldman & R. W. Nelson (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3.^a ed., pp. 572–600). Saunders.

Morris, S. A., & Bilezikian, J. P. (1996). Signal transduction in bone physiology: messenger systems for parathyroid hormone. En J. P. Bilezikian, L. G. Raisz, & G. A. Rodan (Coord.), *Principles of Bone Biology* (pp. 1203–1215). San Diego: Academic Press.

Nagode, L. A., & Chew, D. J. (1992). Nephrocalcinosis caused by hyperparathyroidism in progression of renal failure: treatment with calcitriol. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery: Small Animal*, 7(3), 202–220.

Nagode, L. A., Chew, D. J., & Podell, M. (1996). Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. Both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 26(6), 1293–1330. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(96\)50130-0](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(96)50130-0)

Nelson, R. W., Turnwald, G. H., & Willard, M. D. (2004). Endocrine, metabolic, and lipid disorders. En MD Willard & H Tvedten (Coord.), *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods* (pp. 165–207). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-7216-8903-5/X5001-0>

Panichi, V., Migliori, M., Taccola, D., Consani, C., & Giovannini, L. (2003). Effects of calcitriol on the immune system: new possibilities in the treatment of glomerulonephritis. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 30(11), 807–811. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2003.03919.x>

Parfitt, A. M. (1987). Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone*, 8(Suppl 1), S1–S8.

Parker, V. J., Gilor, C., & Chew, D. J. (2015). Feline hyperparathyroidism: pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(5), 427–439. <https://doi.org/10.1177/1098612X15581134>

- Peterson, M. E., Kintzer, P. P., & Kass, P. H. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(1), 85–91. <https://doi.org/10.2460/javma.1996.208.01.85>
- Plumb, D. C. (2012). *Calcitonin salmon*. En DC Plumb (Coord.), *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. PharmaVet Inc.
- Refsal, K. R., Provencher-Bolliger, A. L., Graham, P. A., & Nachreiner, R. F. (2001). Update on the diagnosis and treatment of disorders of calcium regulation. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 31(5), 1043–1062. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(01\)50012-1](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(01)50012-1)
- Reichel, H., Koeffler, H. P., & Norman, A. W. (1989). The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *The New England Journal of Medicine*, 320(15), 980–991. <https://doi.org/10.1056/NEJM198904133201506>
- Rosol, T. J., & Capen, C. C. (1992). Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 67(6), 680–702.
- Rosol, T. J., & Capen, C. C. (1997). Calcium-regulating hormones and diseases of abnormal mineral (calcium, phosphorus, magnesium) metabolism. En JJ Kaneko, JW Harvey & ML Bruss (Coord.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (pp. 619–702). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012396305-5/50024-5>
- Rosol, T. J., Capen, C. C. (2000) Cancer-associated hypercalcemia. En BF Feldman, JG Zinkl & NC Jain (Coord.), *Schalm's Veterinary Hematology* (pp. 660–666). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, and Wilkins.
- Rosol, T. J., Chew, D. J., Nagode, L. A., & Capen, C. C. (1995). Pathophysiology of calcium metabolism. *Veterinary Clinical Pathology*, 24(2), 49–63. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.1995.tb00937.x>
- Rumbeiha, W. K., Fitzgerald, S. D., Kruger, J. M., Braselton, W. E., Nachreiner, R., Kaneene, J. B., & Frese, K. K. (2000). Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61(1), 9–13. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.9>
- Savary, K. C., Price, G. S., & Vaden, S. L. (2000). Hypercalcemia in cats: a retrospective study of 71 cases (1991-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 184–189. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0184:hicars>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0184:hicars>2.3.co;2)

- Scaldaferri, F., Pizzoferrato, M., Ponziani, F. R., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2013). Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Internal and Emergency Medicine*, 8(3), 205–210. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0653-0>
- Schaer, M. (2008). Therapeutic approach to electrolyte emergencies. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 38(3), 513–33. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.01.012>
- Schenck, P. A., & Chew, D. J. (2005). Prediction of serum ionized calcium concentration by use of serum total calcium concentration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(8), 1330–1336. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1330>
- Schenck, P. A., Chew, D. J., Nagode, L. A., & Rosol, T. J. (2006). Disorders of calcium: hypercalcemia and hypocalcemia. En SP Dibartola (Coord.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (pp. 120-194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-72-163949-6/50009-6>
- Slatopolsky, E., Lopez-Hilker, S., Delmez, J., Dusso, A., Brown, A., & Martin, K. J. (1990). The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney International Supplement*, 29, S41–S47.
- Swarthout, J. T., D'Alonzo, R. C., Selvamurugan, N., & Partridge, N. C. (2002). Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene*, 282(1-2), 1–17. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(01\)00798-3](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(01)00798-3)
- Teachout, D. J., Taylor, S. M., & Archer, F. J. (1997). A comparison of serum ionized calcium concentrations and serum total calcium concentrations in dogs with lymphoma. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 44(4), 195–200. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1997.tb01101.x>
- Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*, 37(5), 521–547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
- Thode, J., Juul-Jørgensen, B., Bhatia, H. M., Kjaerulf-Nielsen, M., Bartels, P. D., Fogh-Andersen, N., & Siggaard-Andersen, O. (1989). Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 49(3), 217–223. <https://doi.org/10.3109/00365519009091574>

- Uehlinger, P., Glaus, T., Hauser, B., & Reusch, C. (1998). Differentialdiagnose der Hyperkalzämie--eine retrospektive Studie über 46 Hunde [Differential diagnosis of hypercalcemia--a retrospective study of 46 dogs]. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 140(5), 188–197.
- Ulutas, B., Voyvoda, H., Pasa, S., & Alingan, M. K. (2006). Clodronate treatment of vitamin D-induced hypercalcemia in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16(2), 141-145. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2006.00190.x>
- Vasilopoulos, R. J., & Mackin, A. (2003). Humoral hypercalcemia of malignancy: diagnosis and treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 25, 129-136.
- Villa, I., Dal Fiume, C., Maestroni, A., Rubinacci, A., Ravasi, F., & Guidobono, F. (2003). Human osteoblast-like cell proliferation induced by calcitonin-related peptides involves PKC activity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 284(3), E627–E633. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00307.2002>
- Weir, E. C., Norrdin, R. W., Matus, R. E., Brooks, M. B., Broadus, A. E., Mitnick, M., Johnston, S. D., & Insogna, K. L. (1988). Humoral hypercalcemia of malignancy in canine lymphosarcoma. *Endocrinology*, 122(2), 602–608. <https://doi.org/10.1210/endo-122-2-602>
- Weiss, R. E., Singer, F. R., Gorn, A. H., Hofer, D. P., & Nimni, M. E. (1981). Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 68(3), 815–818. <https://doi.org/10.1172/jci110319>
- Wysolmerski, J. J. (2012). Parathyroid hormone-related protein: an update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(9), 2947–2956. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2142>
- Xie, J., Guo, J., Kanwal, Z., Wu, M., Lv, X., Ibrahim, N. A., Li, P., Buabeid, M. A., Arafa, E. A., & Sun, Q. (2020). Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *International Journal of Endocrinology*, 2020, 3236828. <https://doi.org/10.1155/2020/3236828>
- Yanagawa, N., & Lee, D. (1992). Renal handling of calcium and phosphorus. En FL Coe & MJ Favus (Coord.), *Disorders of bone and mineral metabolism* (pp. 3–40). Nueva York: Raven Press.
- Yudd, M., & Llach, F. (2000). Current medical management of secondary hyperparathyroidism. *American Journal of the Medical Sciences*, 320(2), 100–106. <https://doi.org/10.1097/00000441-200008000-00007>
- Zaidi, M., Datta, H. K., Moonga, B. S., & MacIntyre, I. (1990). Evidence that the action of calcitonin on rat osteoclasts is mediated by two G proteins acting via separate post-receptor pathways. *Journal of Endocrinology*, 126(3), 473–481. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1260473>

Zhang, L., Takahashi, H. E., Inoue, J., Tanizawa, T., Endo, N., Yamamoto, N., & Hori, M. (1997). Effects of intermittent administration of low dose human PTH(1-34) on cancellous and cortical bone of lumbar vertebral bodies in adult beagles. *Bone*, 21(6), 501–506. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(97\)00198-1](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(97)00198-1).