

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
**FACULTAD DE VETERINARIA**

**HIPERPARATIROIDISMO RENAL SECUNDARIO CANINO: PRESENTACIÓN DE  
UN CASO CLÍNICO**

“por”

Rodrigo OLIVERA ROCHA  
Florencia PINTOS GARCÍA

TESIS DE GRADO presentada como uno  
de los requisitos para obtener el título de  
Doctor en Ciencias Veterinarias  
Orientación: Medicina veterinaria y  
Producción animal

MODALIDAD: Caso clínico

**MONTEVIDEO**  
**URUGUAY**  
**2023**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa

  
Dra. Cecilia Abreu

Segundo miembro (Tutor):

  
Dr. Alejandro Benech

Tercer miembro:

  
Dra. Natalie Ruiz

Co-tutor:

  
Dra. Sofia Perini

Co-tutor:

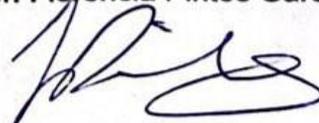
  
Dr. Agustín Ocampo

Fecha:

13/11/2023

Autores:

  
Br. Rodrigo Olivera Rocha  
Br. Florencia Pintos García



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar queremos agradecer a nuestras familias que nos han dado el apoyo incondicional a lo largo de estos años de estudio.

Por otro lado, agradecer por el tiempo, orientación y apoyo brindado a nuestra tutora Sofía Perini y tutor Alejandro Benech, nos han dado un formidable acompañamiento y asesoramiento para la realización del presente trabajo con muchísima calidad humana y paciencia.

También agradecer a la clínica veterinaria Capurro y al Dr. Agustín Ocampo por permitirnos exponer el caso clínico y el trabajo en conjunto.

Agradecer a nuestros amigos y parejas que de una forma u otra han formado parte de este trayecto.

Por último, agradecer a la institución, a nuestra casa de estudios, la Facultad de Veterinaria de la UDELAR, profesores, compañeros y funcionarios, que además de formarnos como profesionales nos han dejado experiencias inolvidables.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>PÁGINA DE APROBACIÓN</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTA DE TABLAS Y FIGURAS</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1 ASPECTOS ANÁTOMO/FISIOLOGICOS Y EMBRIOLÓGICOS DEL SISTEMA RENAL</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.1 ANATOMÍA RENAL</b> .....	<b>12</b>
<b>2.1.2 HISTOLOGÍA RENAL</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1.3 EMBRIOLOGÍA RENAL</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1.4 FISIOLÓGÍA RENAL</b> .....	<b>19</b>
<b>2.2 ASPECTOS ANÁTOMO/FISIOLOGICOS DE LA GLÁNDULA PARATIROIDEA Y HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FÓSFORO</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.1 ANATOMÍA GLÁNDULA PARATIROIDEA</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2.2 HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA GLÁNDULA PARATIROIDEA</b> .....	<b>23</b>
<b>2.2.3 METABOLISMO CALCIO/FÓSFORO</b> .....	<b>24</b>
<b>2.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3.1 CONCEPTO</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3.2 CAUSAS</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3.2.1 CONGÉNITAS</b> .....	<b>27</b>
<b>2.3.2.2 ADQUIRIDAS</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3.3 SIGNOS CLÍNICOS</b> .....	<b>29</b>
<b>2.3.4 DIAGNÓSTICO</b> .....	<b>30</b>
<b>2.3.5 PRONÓSTICO</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4 HIPERPARATIROIDISMO RENAL SECUNDARIO</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4.1 CONCEPTO</b> .....	<b>33</b>
<b>2.4.2 FISIOPATOLOGÍA</b> .....	<b>34</b>
<b>2.4.3 SIGNOS CLÍNICOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3. OBJETIVOS:</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1 OBJETIVO GENERAL:</b> .....	<b>36</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:</b> .....	<b>36</b>

<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS:</b> .....	<b>37</b>
4.1 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO: .....	37
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>49</b>
<b>6. CONCLUSIONES:</b> .....	<b>55</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>56</b>

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	
<b>Tabla 1.</b> Hormonas que regulan la reabsorción tubular.....	22
<b>Tabla 2.</b> Enfermedades renales congénitas y familiares en los Caninos.....	28 y 29
<b>Tabla 3.</b> Hemograma, línea blanca.....	41
<b>Tabla 4.</b> Hemograma, línea roja, plaquetas y frotis sanguíneo.....	41 y 42
<b>Tabla 5.</b> Bioquímica sanguínea.....	42
<b>Tabla 6.</b> Análisis nutricional garantizado del alimento Equilibrio.....	48
<b>Tabla 7.</b> Enriquecimiento vitamínico y mineral del alimento Equilibrio.....	49
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	
<b>Figura 1.</b> Riñón normal de perro (A). Corte longitudinal riñón de perro (B).....	13
<b>Figura 2.</b> Molde de corrosión de un riñón del perro.....	14
<b>Figura 3.</b> Imagen obtenida con microscopio óptico de un corpúsculo renal.....	16
<b>Figura 4.</b> Dibujo esquemático de un lobo renal.....	17

<b>Figura 5.</b> Desarrollo del metanefros a partir de dos primordios (cordón metanéfrico y yema ureteral).....	19
<b>Figura 6.</b> Ilustración esquemática de las funciones renales.....	21
<b>Figura 7.</b> Activación de la vitamina D3 para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol.....	23
<b>Figura 8.</b> Actividad osteoclástica y osteoblástica en el mismo.....	26
<b>Figura 9.</b> “Rocky” con evidente deformación en más a nivel de cráneo y posición ortopneica en el momento de la evaluación clínica.....	39
<b>Figura 10.</b> Ecografía abdominal donde se visualiza el parénquima renal.....	40
<b>Figura 11.</b> Radiografía de cráneo en proyección lateral.....	42
<b>Figura 12.</b> Características macroscópicas de los riñones en la necropsia.....	44 y 45
<b>Figura 13.</b> Corteza renal. A) 4X, H&E. B) 10X, H&E.....	45
<b>Figura 14.</b> Cápsula y corteza renal a 10X, H&E.....	46
<b>Figura 15.</b> Tejido renal, 10X, H&E.....	47
<b>Figura 16.</b> Tejido renal. 10X, H&E.....	47

## RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo realizar la descripción y análisis de un caso clínico de hiperparatiroidismo renal secundario, valorando las manifestaciones clínicas, exámenes colaterales, y las lesiones macro y microscópicas del riñón. Se realizó el estudio de un caso clínico de un Bulldog francés de 7 meses de edad, que presentó al momento de la consulta deformación del cráneo, inapetencia y dificultad respiratoria. Con el objetivo de dar manejo a los signos clínicos, se instauró un tratamiento sintomático y se realizaron los siguientes análisis colaterales: hemograma, perfil renal, funcional hepático, ecografía abdominal y radiografía de cráneo. En dichos análisis se evidenció azotemia, anemia, alteración en la definición corticomedular renal y osteopenia por proceso metabólico. Debido a la evolución clínica desfavorable y la falta de respuesta al tratamiento, sumado al mal pronóstico, se decidió por parte del equipo tratante y sus tutores realizar la eutanasia. En la necropsia, se encontraron ambos riñones de aspecto edematoso y coloración rosa pálido. Al corte longitudinal de los mismos se observó pérdida de la definición corticomedular, parénquima blanquecino con edematización marcada. Se tomaron muestras de ambos riñones y se realizó histopatología de los mismos. En dicho examen se observó atrofia glomerular y glomérulos inmaduros, necrosis tubular, fibrosis intersticial y agregados linfoplasmocitarios subcapsulares, hallazgos compatibles con displasia renal. Por medio del estudio del conjunto de los signos clínicos, exámenes colaterales y la obtención de la histopatología renal se consiguió alcanzar el diagnóstico de enfermedad renal crónica, secundaria al proceso de displasia renal, que dio como resultado el desarrollo de hiperparatiroidismo renal secundario.

## **SUMMARY**

The objective of this work was to describe and analyze a clinical case of secondary renal hyperparathyroidism, evaluating the clinical manifestations, collateral examinations, and macro and microscopic lesions of the kidney. The study was carried out on a clinical case of a 7-month-old French Bulldog, who presented with skull deformation, loss of appetite and respiratory difficulty at the time of consultation. In order to manage the clinical signs, symptomatic treatment was instituted, and the following collateral analyzes were performed: blood count, renal profile, liver function, abdominal ultrasound and skull x-ray. These analyzes revealed azotemia, anemia, alteration in renal corticomedullary definition and osteopenia due to the metabolic process. Due to the unfavorable clinical evolution and the lack of response to treatment, added to the poor prognosis, it was decided by the treating team and his guardians to perform euthanasia. At necropsy, both kidneys were found to be edematous in appearance and pale pink in color. The longitudinal section of the same showed loss of corticomedullary definition, whitish parenchyma with marked edema. Samples were taken from both kidneys and histopathology was performed. In this examination, glomerular atrophy and immature glomeruli, tubular necrosis, interstitial fibrosis and subcapsular lymphoplasmacytic aggregates were observed, findings compatible with renal dysplasia. Through the study of all clinical signs, collateral examinations and obtaining renal histopathology, the diagnosis of chronic kidney disease was reached, secondary to the process of renal dysplasia, which resulted in the development of secondary renal hyperparathyroidism.

## 1. INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario de origen renal es considerado una complicación de la insuficiencia renal crónica, y se asocia a la pérdida progresiva de la función glomerular y tubular (Sarkiala, Dambach y Harvey, 1994). Se caracteriza por presentar una fisiopatología complicada, multifacética y aún no comprendida en su totalidad. Se ha estudiado que a medida que los riñones fallan ocurren alteraciones graves en el aclaramiento de líquidos y solutos. Una reducción significativa en la tasa de filtración glomerular causa hiperfosfatemia, lo que da como resultado una concentración baja de calcio (relativa ya que se altera la relación Ca/P), en sangre y una estimulación secundaria de la liberación de hormona paratiroidea (PTH) (Sarkiala, Dambach y Harvey, 1994). A su vez, se produce una disminución de los niveles de calcitriol, siendo uno de los primeros cambios identificables que ocurre en el desarrollo del hiperparatiroidismo renal secundario (Bartges y Polzin, 2011). El reconocimiento y manejo de éste, a menudo se pasa por alto en pacientes caninos, en parte porque son múltiples los mecanismos homeostáticos complejos que sirven para mantener los niveles séricos de calcio y fósforo totales dentro de los rangos de referencia hasta el final del curso de la enfermedad (Davis, 2015).

Esta patología comienza como una respuesta adaptativa inicial que se vuelve mal adaptativa con el tiempo, y conduce al síndrome clínico denominado Enfermedad Renal Crónica - Trastorno Óseo Metabólico. Este síndrome se define como un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo, manifestado por una combinación de anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vitamina D, junto a alteraciones en el recambio óseo, desórdenes de mineralización y crecimiento, y también cambios en la calcificación vascular o de otros tejidos blandos (Chandran y Wong, 2019). Dentro del trastorno óseo metabólico, el término osteodistrofia renal se emplea para describir las alteraciones en la morfología ósea, es un fenómeno conocido en caninos y felinos, pero no se encuentra a menudo clínicamente. Es más frecuente en animales inmaduros, donde los huesos metabólicamente activos son más propensos a desarrollar los efectos adversos de la PTH, siendo los huesos del cráneo y la mandíbula afectados de manera desproporcionada. Debido a la desmineralización, principalmente dentro del maxilar, se produce el reemplazo del tejido fibroso y los dientes se vuelven menos adheridos a los tejidos circundantes (Barczak, O'Connell y Mortier, 2020).

El hiperparatiroidismo renal secundario asociado a la presencia de ERC en animales jóvenes, presenta una prevalencia menor en comparación con perros geriátricos, y se relaciona a la aparición de alteraciones congénitas (Bartges y Polzin, 2011). En muchas enfermedades renales familiares caninas, se cree que los riñones son normales al nacer, pero sufren deterioro estructural y funcional en etapas tempranas de la vida. La displasia renal es un ejemplo de enfermedad renal familiar en perros, y refiere al desarrollo desorganizado del parénquima renal debido a diferenciación anormal, caracterizado por la presencia de estructuras en el riñón inadecuadas para la etapa de desarrollo. Las lesiones sugestivas de displasia renal incluyen diferenciación asincrónica de nefronas, con persistencia de glomérulos inmaduros o "fetales" y mesénquima persistente, generalmente en el intersticio medular (Chew y Dibartola, 2011).

El diagnóstico de hiperparatiroidismo renal secundario se basa en los hallazgos clínicos, evidencias radiográficas de marcada desmineralización esquelética, hallazgos de laboratorio compatibles con enfermedad renal crónica, y concentración sérica de PTH marcadamente elevada, junto a hiperfosfatemia y concentración de calcio sérico de baja a normal (Weller, Cullen y Dagle, 1985). El pronóstico clínico puede variar de reservado a malo y suele culminar con la eutanasia del paciente (De Andrade Oliveira Cruz, Freitas Silva, Lessa Silva y Santiago Alberto Carlos, 2019).

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

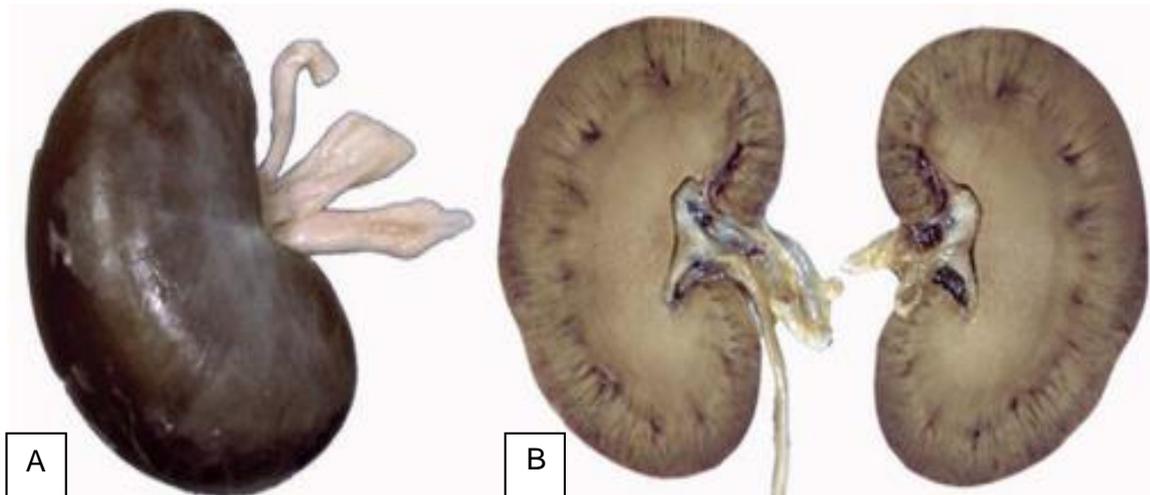
### 2.1 ASPECTOS ANATOMO/FISIOLÓGICOS Y EMBRIOLÓGICOS DEL SISTEMA RENAL

#### 2.1.1 ANATOMÍA RENAL

Los riñones son órganos parenquimatosos pares, de color marrón rojizo, con superficie lisa y de forma similar a una judía en el perro. Se encuentran localizados en situación retroperitoneal, sobre la pared dorsal de la cavidad abdominal, a ambos lados de la columna vertebral (König y Liebich, 2011). El riñón derecho suele localizarse ventralmente a las primeras vértebras lumbares (Dyce, Sack y Wensing, 2012). Su movimiento se encuentra restringido en su localización retroperitoneal, por encontrarse profundamente relacionado con el hígado. Además, se relaciona medialmente con la glándula adrenal derecha y la vena cava caudal, lateralmente con la última costilla y la pared abdominal, y ventralmente con el hígado y el páncreas (Dyce et al., 2012). Por otro lado, el riñón izquierdo se ubica ventral a la segunda a cuarta vértebra lumbar, caudal al riñón derecho. Presenta mayor movilidad dentro del abdomen y se relaciona cranealmente con el bazo (o el estómago cuando este se expande), medialmente con la glándula adrenal izquierda y la aorta, lateralmente con la pared abdominal, y ventralmente con el colon descendente (Dyce et al., 2012).

El parénquima renal está envuelto por una firme cápsula de fibras colágenas, llamada cápsula fibrosa. En el borde medial del riñón se halla una hendidura, llamada hilio renal, que lleva a un espacio hueco interno, denominado seno renal. Este alberga varias estructuras que entran y salen del órgano, y están recubiertas por tejido graso. Entre ellas, se encuentra el uréter, que corresponde al dilatado comienzo de la vía excretora, vasos sanguíneos y nervios (König y Liebich, 2011).

La estructura del riñón está subdividida en la corteza (externa) y médula (interna) (Figura 1). La corteza se divide en una zona externa o periférica, llamada parte convoluta, y zona interna o yuxtaglomerular, también llamada parte radiada, de color más claro que la anterior (König y Liebich, 2011; Dellmann, 1994). Macroscópicamente, al cortar un riñón en sentido sagital, se observa que el parénquima está compuesto por una corteza de un aspecto rojo oscuro y granuloso, que rodea por completo a la médula y envía prolongaciones, las columnas renales, entre las pirámides renales. La médula está compuesta por una zona externa oscura, y por una zona interna estriada en forma radial. La zona externa de la médula del riñón posee la base de las pirámides renales y la zona interna incluye la papila renal (König y Liebich, 2011). La médula tiene casi el doble de espesor de la corteza y se compone de estructuras más claras con forma de clavos, las pirámides renales, separadas por columnas renales (Bruehl, Christensen, Tranum-Jensen, Qvortrup y Geneser, 2012).



**Figura 1.** Riñón normal de perro (A). Corte longitudinal riñón de perro (B). (Dyce et al., 2012).

Las unidades funcionales dentro del riñón se conocen como nefronas. Estas estructuras tubulares epiteliales están sostenidas por un intersticio de tejido conectivo, y se calcula que ascienden a varios cientos de miles o incluso un millón en los riñones del perro. Cada nefrona comienza con una expansión en fondo de saco que es invaginada por un ovillo de capilares que se conoce como glomérulo. El glomérulo y su cubierta epitelial constituyen juntos un corpúsculo renal. La parte restante de la nefrona forma un largo túbulo diferenciado en varios segmentos sucesivos. El primero, el túbulo contorneado proximal, es muy tortuoso y se localiza cerca del corpúsculo del que emerge. Esta parte se alarga gradualmente y entra en uno de los estrechos rayos que penetran en la corteza desde la médula. El túbulo forma entonces un asa en forma de horquilla, llamada el asa de Henle, que penetra dentro de la médula. La primera parte del asa, el extremo descendente, es relativamente estrecho y corre a través de la médula para aproximarse a la papila renal antes de volver a ascender por la médula. El extremo ascendente es por lo general más grueso y corre hacia atrás para alcanzar el rayo medular. Al abandonar la médula, el túbulo forma una segunda parte llamada túbulo contorneado distal, que también se sitúa cerca del corpúsculo de origen. Una corta sección corre entonces para unirse a un túbulo colector dentro del rayo medular. Cada túbulo colector, el cual sirve a muchas nefronas, corre a través de la médula antes de abrirse en un vaso más grande, un ducto papilar, cerca del vértice. Una cantidad grande y variada de ductos papilares drena en la pelvis renal (Dyce et al., 2012).

Cada riñón recibe directamente de la aorta abdominal una arteria renal, que se divide en el hilio en varias arterias interlobares. Éstas emiten ramas hacia las estructuras sinusales y luego ingresan en el parénquima renal de las columnas renales, entre las pirámides (Figura 2). La arteria interlobar se ramifica en la base de cada pirámide para dar origen a varias arterias arqueadas o arcuatas, que presentan un recorrido arqueado a lo largo de la base de la pirámide, cerca del límite corticomedular. Cada arteria arqueada emite arterias interlobulillares, que ingresan en la corteza entre los radios medulares. Este recorrido emite numerosas arteriolas

aferentes que irrigan los glomérulos de los corpúsculos renales (Bruel et al., 2012; Dyce et al., 2012). El recorrido de las arteriolas aferentes y eferentes de las nefronas corticales son muy cortos, y después se abren en una red capilar peritubular que irriga los túbulos contorneados proximales y distales circundantes en el laberinto cortical y los túbulos renales de los radios medulares (Bruel et al., 2012). En la médula, cada arteriola eferente yuxtamedular se divide en un ramillete vascular. En la corteza, la mayoría de los capilares se vacían desde el plexo cortical directamente en las venas interlobulillares, que siguen a las correspondientes arterias y terminan en las venas arcuatas, que siguen a las arterias del mismo nombre. A diferencia de las arterias, las venas arcuatas presentan anastomosis entre sí. Las venas arcuatas drenan en las venas interlobulares que siguen a las arterias interlobulares y se unen para formar la vena renal, la cual desemboca en la vena cava inferior (Bruel et al., 2012).

La inervación del riñón está a cargo del plexo solar, cuyas fibras alcanzan el órgano efector desde la túnica adventicia de la arteria renal. El nervio vago es responsable de la inervación parasimpática (König y Liebich, 2011). Los nervios simpáticos que inervan los riñones son derivados del plexo celíaco mesentérico y, de aquí, corren a lo largo de las arterias renales. Las sinapsis pueden localizarse dentro de los ganglios nerviosos mayores de los ganglios nerviosos menores (artico-renales) en el interior de las partes periféricas del plexo (Dyce et al., 2012).

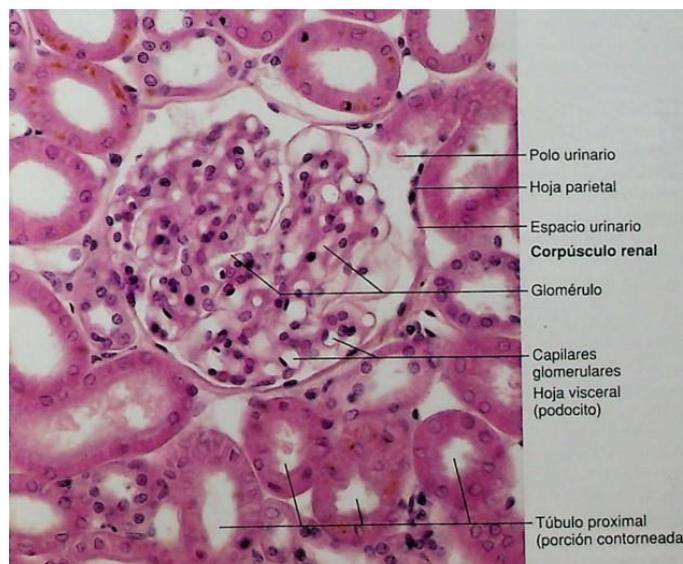


**Figura 2.** Molde de corrosión de un riñón del perro. La pelvis renal y el uréter se encuentran rellenos de plástico amarillo. Nótese las indentaciones en la pelvis que corresponden con las crestas de las papilas renales. Las ramificaciones de la arteria renal (rojo) son claramente visibles (Dyce et al., 2012).

### 2.1.2 HISTOLOGÍA RENAL

Las unidades funcionales del riñón son las nefronas y se componen del corpúsculo renal, el túbulo proximal, el asa de Henle y el túbulo distal. En el perro existen aproximadamente 400.000 nefronas. El número de nefronas se fija al nacer en la mayoría de los mamíferos, aunque la nefrogénesis puede continuar durante varias semanas después del nacimiento en caninos (Maxie, 2007).

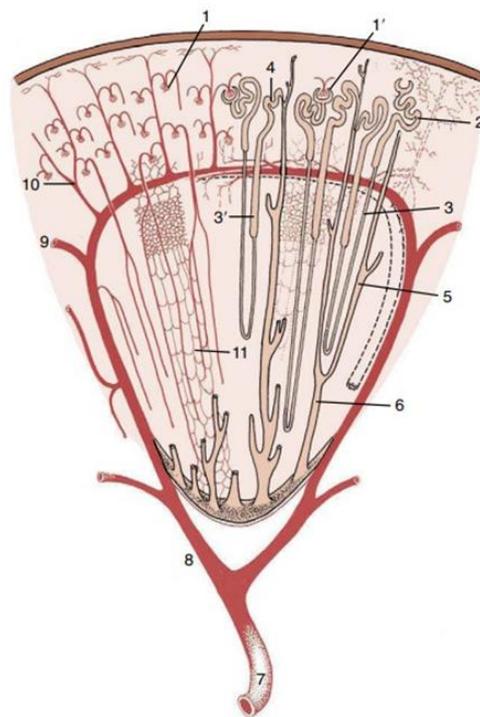
El glomérulo y la cápsula de Bowman conforman el corpúsculo renal (Dyce et al., 2012). Cada corpúsculo renal se ubica en la cortical, es esférico y varía de tamaño dependiendo de la especie (Figura 3). Corresponde con la primera parte de la nefrona y es donde tiene lugar el filtrado de la sangre. El glomérulo, estrictamente definido, se compone de una red capilar u ovillo capilar glomerular, su membrana glomerular, una capa de tejido epitelial que lo recubre y mesangio a modo de relleno (Dellman, 1994). La cápsula glomerular o cápsula de Bowman, rodea el glomérulo y está formada por una capa visceral y otra parietal. La capa visceral de la cápsula glomerular corresponde con una capa de tejido epitelial que recubre la superficie externa de los capilares glomerulares fenestrados y está formada por una capa continua de células, similares a pulpos envolviendo a los capilares, también llamados podocitos. Esta capa se continúa con la capa parietal en el polo vascular del corpúsculo renal. La capa parietal está formada por un epitelio plano simple revistiendo una gruesa membrana basal. La luz existente entre las dos capas epiteliales se llama espacio urinario o espacio de Bowman. La cápsula glomerular se abre en el túbulo contorneado proximal, en el polo urinario del corpúsculo renal, situado en el lado opuesto al polo vascular (Dellman, 1994). Componentes del plasma pasan a través de los poros endoteliales, membrana basal glomerular y ranuras de filtración, generadas entre las prolongaciones podocitarias, para llegar a ser el filtrado del espacio urinario de la cápsula glomerular (Dellmann, 1994). Los capilares glomerulares están sustentados por células mesangiales, que poseen capacidad defensiva y le dan estructura al glomérulo. El mesangio constituye la parte central de la estructura del glomérulo y se localiza del mismo lado de la membrana basal glomerular donde están las células endoteliales, formadas por células mesangiales con forma irregular y largas prolongaciones celulares (Dellmann, 1994; Redondo, Masot, Gázquez, Franco y Soler, 2007).



**Figura 3.** Imagen obtenida con microscopio óptico de un corpúsculo renal y su entorno cortical más cercano (Bruel et al., 2012).

Adyacente al polo urinario se encuentra el aparato yuxtaglomerular, cuya función es el control de la tensión renal. Está integrado por la mácula densa del túbulo contorneado distal, las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente, y por el mesangio extraglomerular (Redondo et al., 2007).

El túbulo contorneado proximal está situado en el laberinto cortical, comienza en el polo urinario del corpúsculo renal con un cambio brusco del epitelio. Pasa de un epitelio plano simple, como es el de la capa parietal del corpúsculo renal, a un epitelio cúbico simple. La superficie apical del epitelio está recubierta por microvellosidades, formando un borde continuo similar a un cepillo. Los bordes laterales de las células epiteliales se caracterizan por poseer prolongaciones interdigitales complejas. Además, la superficie basal de las células posee destacados pliegues membranosos con prolongaciones de células adyacentes que se incrustan en los pliegues. Numerosas y largas mitocondrias se localizan en el citoplasma de las prolongaciones laterales, situadas muy cerca de la membrana celular. Las invaginaciones de la membrana y la alineación de las mitocondrias dan lugar a las estriaciones basales, disposición típica de células de transporte muy activas (Dellman, 1994).



**Figura 4.** Dibujo esquemático de un lobo renal. 1, glomérulo; 1', corpúsculo renal; 2, túbulo contorneado proximal; 3, extremo descendente de la nefrona; 3', extremo ascendente; 4, túbulo contorneado distal; 5, túbulo colector; 6, ducto papilar; 7, arteria renal; 8, arteria interlobular; 9, arteria arqueada; 10, arteria interlobulillar; 11, plexo capilar (Dyce et al., 2012).

El túbulo contorneado proximal pasa a ser túbulo recto proximal en la zona de los rayos medulares (Figura 4). El túbulo recto proximal forma la primera parte del

asa de la nefrona, denominada asa de Henle, y se hace referencia a él como la rama gruesa descendente y posee todavía muchas de las estructuras del túbulo contorneado, aunque en una forma menos desarrollada. Sus células y microvellosidades son cortas, su membrana celular basolateral está menos desarrollada y su aparato endocítico está disminuido. El túbulo recto proximal se adentra cierta distancia en la médula renal y pasa a ser un túbulo delgado. Esta transición generalmente suele ser brusca, cambiando de un epitelio cúbico a otro plano simple. En el perro, el cambio tiene lugar en la región corticomédular, de esta manera, el riñón del perro carece de banda externa (Dellman, 1994).

El túbulo delgado comienza en el límite de la banda interna y externa de la médula externa, desciende un tramo variable por el interior de la medular, dependiendo del tipo de nefrona, realiza un viraje de vuelta, asciende por la medular y finaliza en el límite de la medular interna y externa. El túbulo delgado forma la rama descendente delgada y la rama ascendente delgada del asa de la nefrona (asa de Henle). Éste está revestido por un epitelio plano simple, el cambio de un epitelio plano simple a un epitelio cúbico simple se da en los dos extremos del segmento delgado. Las diferencias entre varias partes del segmento delgado pueden ser determinadas únicamente por microscopía electrónica e incluye diferencias en la altura de los epitelios, la amplitud de la membrana celular apical y basolateral, el número de mitocondrias y la complejidad de las uniones estrechas, todo ello relacionado con diferencias funcionales en toda su longitud (Dellman, 1994).

El túbulo recto distal comienza en el límite de la medular interna y externa, asciende a través de las dos bandas de la medular externa, penetra en los rayos medulares de la cortical, pasa por el polo vascular del corpúsculo renal correspondiente a la misma nefrona y termina un poco más lejos con el comienzo del túbulo contorneado distal. El túbulo recto distal da lugar a la rama gruesa ascendente del asa de la nefrona (asa de Henle). Como el túbulo recto distal pasa por su glomérulo de origen, se forma un grupo especializado de células epiteliales en su pared denominado mácula densa (Dellman, 1994).

El túbulo contorneado distal es mucho más corto que el túbulo contorneado proximal, y por eso, se ven escasas siluetas del túbulo contorneado distal en el laberinto cortical. Los túbulos contorneado y recto distales están revestidos por un epitelio cúbico simple. Las células de estos túbulos carecen de un borde en cepillo de microvellosidades bien desarrollado (Dellman, 1994).

Los tubos conectores arqueados (túbulos conectores) se localizan en el laberinto cortical y conectan uno o varios túbulos contorneados distales al tubo colector en los rayos medulares. Aunque se han identificado distintos tipos celulares en ciertas especies, en general, estos tubos arqueados tienen una estructura que es transitoria entre los dos túbulos que conectan y, por eso, no es fácil distinguirlos (Dellman, 1994).

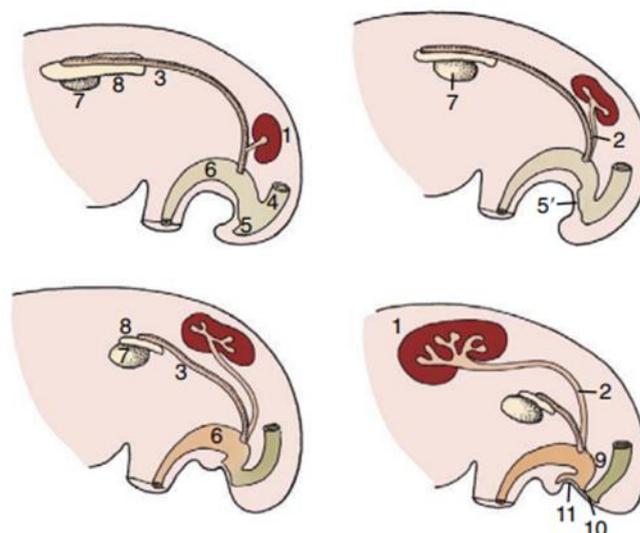
El tubo colector (túbulo colector recto) recoge el contenido tubular procedente de varias nefronas. Los tubos colectores se extienden desde los rayos medulares, pasan a través de la medular interna y externa y después de fusionarse varias veces, se abren como tubos papilares en el vértice de la papila (o en el borde de la

cresta renal). Los tubos colectores están revestidos principalmente por un epitelio cúbico simple (Dellman, 1994).

### 2.1.3 EMBRIOLOGÍA RENAL

Desde el punto de vista embriológico, una nefrona se define como un sistema canalicular de túbulos que también incluye la cápsula de Bowman, que se desarrolla del tejido metanéfrico inducido por la yema ureteral (König y Liebich, 2011). El riñón de los mamíferos se desarrolla a partir de tres estructuras embrionarias que se suceden en el tiempo y en el espacio: el pronefros, el mesonefros y el metanefros. De estos tres elementos, que derivan del mesodermo intermedio, únicamente persiste el metanefros, que dará origen al riñón definitivo (Kalfa et al., 2010). El metanefros da origen al blastema metanéfrico. La formación del riñón definitivo se debe a una interacción entre la yema ureteral y el blastema metanéfrico. La yema ureteral penetra en el blastema y, debido a los efectos inductores recíprocos entre ambas estructuras, se desarrolla la futura pelvis. Posteriormente, producto de varias divisiones celulares, se generan los cálices. Cada rama calicial procedente de la yema está recubierta por tejido metanéfrico, del que se originan las nefronas (Rousset-Rouviere y Tsimaratos, 2010). El sistema colector renal se deriva de la yema ureteral (conducto metanéfrico), un divertículo del conducto mesonéfrico, y consta del uréter, la pelvis, los cálices y los conductos colectores (Figura 5) (Maxie, 2007).

Las nefronas se desarrollan a partir del blastema metanéfrico y se adhieren a los extremos en crecimiento (ampollas) del sistema colector. El túbulo urinífero consta de la nefrona y túbulo colector. Los cálices renales son los recesos en forma de copa de la pelvis que encierran masas cónicas de pirámides medulares. El vértice de una pirámide se denomina papila y su punta está fenestrada con conductos colectores (Maxie, 2007).



**Figura 5.** Desarrollo del metanefros a partir de dos primordios (cordón metanéfrico y

yema ureteral). Nótese la involución gradual del mesonefros. 1, Metanefros; 2, yema ureteral (futuro uréter); 3, ducto mesonéfrico (deferente); 4, recto; 5, cloaca; 5', membrana cloacal; 6, seno urogenital; 7, gónada; 8, resto del mesonefros (futuro epidídimo); 9, septo (tabique) uorrectal; 10, membrana anal; 11, membrana urogenital (Dyce et al., 2012).

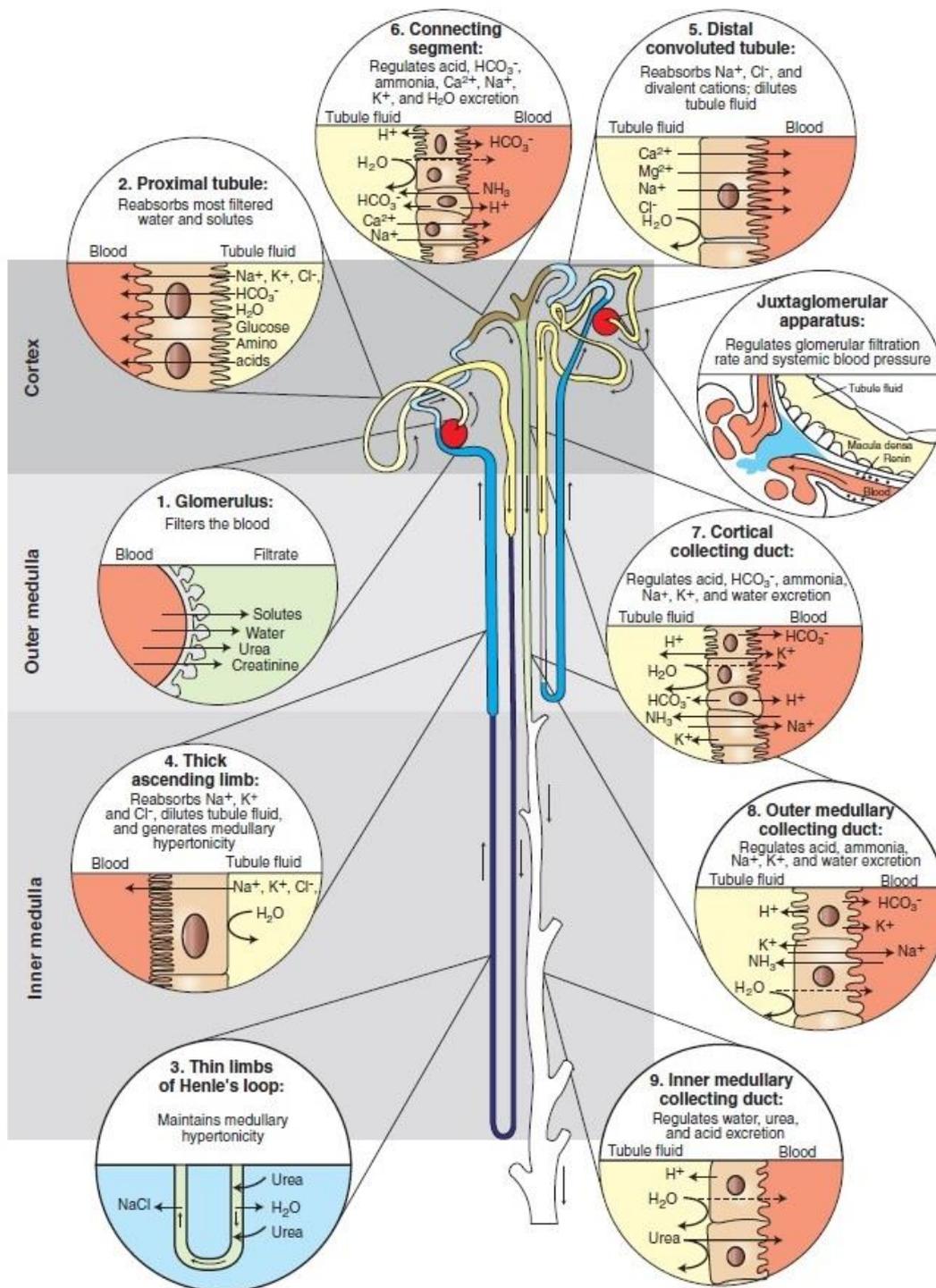
#### 2.1.4 FISIOLÓGÍA RENAL

Los riñones tienen varias funciones, vitales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Dentro de las principales funciones se encuentra la regulación del volumen de sangre y volumen de líquido extracelular, regulación de la presión arterial sistémica, mantenimiento del hematocrito, regulación del equilibrio ácido-base y concentraciones plasmáticas de electrolitos, minerales y eliminación de productos de desecho metabólicos. Dentro de otras funciones vitales se encuentran la producción de una variedad de hormonas (eritropoyetina, renina, prostaglandinas), incluido el metabolismo de la vitamina D a su forma activa, 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH) 2D3) (Bartges y Polzin, 2011).

Los requisitos esenciales para que se mantenga una función renal normal son la perfusión adecuada de sangre, manteniendo una presión superior a 60 mmHg, que se posea tejido renal funcional adecuado y eliminación de orina de las vías urinarias hacia el exterior (Maxie, 2007). El primer paso en la función renal es la filtración de la sangre por el glomérulo, red compacta de capilares que retiene los componentes celulares y las proteínas plasmáticas de peso medio y alto, formando un líquido casi idéntico al plasma en lo que a composición de agua y electrolitos se refiere. Este líquido es el filtrado glomerular y el proceso de su formación se denomina filtración glomerular. La tasa de filtración glomerular (TFG) es un parámetro clínicamente útil para la evaluación de la función renal. La pared capilar glomerular constituye una barrera para las fuerzas que favorecen o impiden la filtración de la sangre. La mayor parte del ultrafiltrado formado en el glomérulo debe reabsorberse por los túbulos renales en lugar de excretarse por la orina. La proporción de reabsorción y secreción de las sustancias filtradas varía en los diferentes segmentos del túbulo renal (Figura 6). Por lo general, el túbulo proximal reabsorbe la mayor parte del ultrafiltrado. Al menos el 60% de la mayoría de las sustancias filtradas se reabsorben a este nivel (Klein, 2014).

La regulación de la presión arterial es otra función que desempeñan los riñones, principalmente en la regulación a largo plazo de la presión arterial, al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de factores o sustancias vasoactivas, como la renina, que dan lugar a la formación de productos vasoactivos, como la angiotensina II (Guyton y Hall, 2006). La angiotensina II hace aumentar directamente la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector (Klein, 2014). Por otro lado, la aldosterona es una hormona mineralocorticoide secretada por la corteza adrenal cuya liberación es estimulada por la presencia de hipotensión sistémica, a través de la activación del sistema renina-angiotensina. La aldosterona actúa sobre las células del segmento conector tubular y sobre las

células principales del conducto colector, aumentando la reabsorción de sodio que a su vez conduce a una mayor reabsorción de agua, aumentando así la volemia (Tabla 1). A nivel celular, la aldosterona estimula la actividad del Na-K-ATPasa y aumenta la probabilidad de apertura de los canales de sodio de la membrana plasmática apical, aumentando así la reabsorción de sodio (Klein, 2014).



**Figura 6.** Ilustración esquemática de las funciones de los diferentes fragmentos que componen la unidad funcional renal (Klein, 2014).

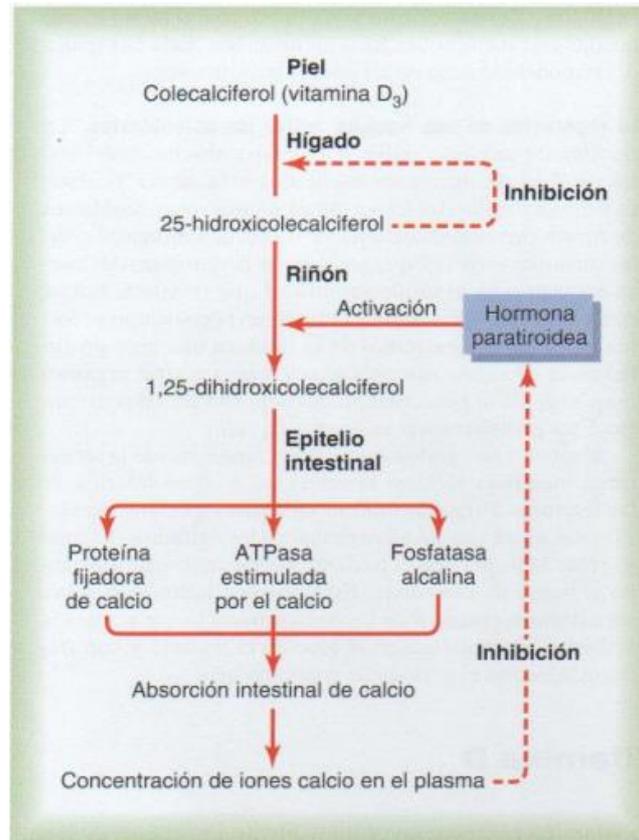
**Tabla 1.** Hormonas que regulan la reabsorción tubular (Guyton y Hall, 2006).

<b>HORMONA</b>	<b>LUGAR DE ACCIÓN</b>	<b>EFFECTOS</b>
Aldosterona	Túbulo y conducto colector	Aumenta reabsorción de NaCl, H <sub>2</sub> O, aumenta secreción de K
Angiotensina II	Túbulo proximal, asa ascendente gruesa de Henle/túbulo distal, túbulo colector	Aumenta reabsorción de NaCl, H <sub>2</sub> O, aumenta secreción de H
Hormona antidiurética	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	Aumenta reabsorción de H <sub>2</sub> O
Péptido natriurético auricular	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	Disminuye reabsorción de NaCl
Hormona paratiroidea	Túbulo proximal, rama ascendente gruesa del asa de Henle/túbulo distal	Disminuye reabsorción de PO <sub>4</sub> , aumenta reabsorción de Ca

Los riñones contribuyen a la regulación ácido-básica junto a los pulmones y otros amortiguadores del medio interno. Cumplen con la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal. Los riñones son el único medio por el cual se eliminan ciertos tipos de ácidos, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que genera el metabolismo de las proteínas (Guyton y Hall, 2006).

Dentro de las funciones renales también se encuentra la secreción de eritropoyetina, que estimula la producción de eritrocitos. Los riñones son responsables normalmente de la mayor parte de la eritropoyetina secretada a la circulación (Guyton y Hall, 2006).

Por otro lado, los riñones producen la forma activa de la vitamina D o 1,25 dihidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcitriol), mediante la hidroxilación de esta vitamina en la posición número uno. El calcitriol es esencial para el depósito normal de calcio en el hueso y la reabsorción de calcio en el aparato digestivo (Figura 7) (Guyton y Hall, 2006).



**Figura 7.** Activación de la vitamina D3 para formar 1,25-dihidroxicolecalciferol y efecto de la vitamina D en el control de la concentración plasmática del calcio (Guyton y Hall, 2006).

## 2.2 ASPECTOS ANATOMO/FISIOLÓGICOS DE LA GLÁNDULA PARATIROIDEA Y HOMEOSTASIS DEL CALCIO Y FÓSFORO

### 2.2.1 ANATOMÍA GLÁNDULA PARATIROIDEA

Las glándulas paratiroideas se desarrollan a partir del epitelio de las bolsas faríngeas tercera y cuarta. Las glándulas paratiroideas de la cuarta bolsa faríngea habitualmente están rodeadas por tejido tiroideo y por eso se denominan glándulas paratiroides internas, mientras que las que se originan en la tercera bolsa faríngea se llaman glándulas paratiroideas externas (König y Liebich, 2011). En el perro, existe una glándula paratiroidea interna en la parte media del lóbulo de la glándula tiroides, y una glándula paratiroidea externa en el polo craneal o en la mitad craneal de la glándula tiroides (König y Liebich, 2011).

Las glándulas paratiroideas se encuentran rodeadas por una densa red capilar y son alimentadas por pequeñas ramas de arteria carótida común. Las venas desembocan en la vena yugular. Por otro lado, los vasos linfáticos se dirigen a los nódulos linfáticos cervicales profundos (König y Liebich, 2011). Además, las glándulas se encuentran inervadas por el sistema nervioso autónomo. Las fibras simpáticas se originan en el ganglio cervical craneal y llegan al órgano por la túnica

adventicia de las arterias. Las parasimpáticas provienen del nervio laríngeo caudal o recurrente (König y Liebich, 2014).

### **2.2.2 HISTOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA GLÁNDULA PARATIROIDEA**

La mayoría de los animales domésticos tienen cuatro pares de glándulas paratiroides que se suelen localizar en los extremos de los dos lóbulos de la tiroides. Las células paratiroides que están en proceso activo de secreción hormonal se denominan células principales, mientras que las células inactivas o degeneradas, se denominan células oxífilas (Klein, 2014).

Las glándulas paratiroides desempeñan un papel fundamental en la homeostasis mineral ósea a través de su secreción de hormona paratiroidea (PTH) (Chandran y Wong, 2019). El papel principal de la PTH es mantener los niveles normales de calcio y de fósforo en la sangre. Lo realiza induciendo un incremento de la absorción de calcio por el intestino, la resorción de calcio de los huesos por medio de la activación de los osteoclastos, ya que el tejido óseo más importante de esta hormona es el depósito lábil del hueso. Además, provoca disminución de la eliminación de calcio por la orina. Actúa directamente sobre los túbulos proximales del riñón para inhibir la reabsorción de fosfatos y estimular la reabsorción de calcio (Dellmann, 1994). También participa en la activación de la vitamina D en el riñón, gracias a lo cual interviene en el proceso de absorción del calcio desde el intestino (Klein, 2014). La PTH es la principal responsable de la homeostasis del calcio, y los cambios en la absorción renal del calcio también son importantes en el control de su metabolismo (Klein, 2014).

La secreción de PTH está controlada por las concentraciones de calcio libre (ionizado) en la sangre, de tal manera que los niveles bajos de calcio estimulan la secreción de PTH y los altos la inhiben. Ambas acciones están mediadas por el AMPc. La epinefrina estimula la secreción de PTH a través de los receptores beta adrenérgicos. El sueño también afecta la secreción de PTH, los valores más elevados se producen justo después de despertarse (Klein, 2014).

La calcitonina, es una hormona producida por las células de la glándula tiroidea, que también se encuentra involucrada en el metabolismo del calcio. La calcitonina contrarresta los efectos de la PTH porque produce hipocalcemia e hipofosfatemia. El control de su secreción se realiza a través de las concentraciones elevadas de calcio, que producen un incremento de su secreción. En situaciones de hipercalcemia, se inhibe la síntesis de PTH y la calcitonina se convierte en la responsable del restablecimiento de las concentraciones normales de calcio (Klein, 2014).

La vitamina D es importante en la absorción intestinal del calcio. El descenso en la concentración de calcio estimula la secreción de PTH, lo que a su vez promueve la síntesis de vitamina D activa y un aumento de la absorción intestinal de calcio. El fosfato también regula el metabolismo de la vitamina D. La PTH y el fosfato controlan la síntesis de la 1,25-vitamina D (Klein, 2014).

### 2.2.3 METABOLISMO CALCIO/FÓSFORO

El control del metabolismo del calcio y fosfato es importante porque estos iones desempeñan un papel crucial en múltiples procesos fisiológicos. Es importante en varias reacciones intracelulares, incluidas la contracción muscular, la actividad de las células nerviosas, la liberación de hormonas mediante exocitosis y la activación de numerosas enzimas. Además, tiene un rol en la coagulación de la sangre, en el mantenimiento de la estabilidad de las membranas celulares y adhesión entre las células. También es importante en la integridad estructural de los huesos y los dientes (Klein, 2014).

El calcio es un electrolito del medio interno que, al igual que otros electrolitos importantes, se encuentra muy regulado para ser mantenido dentro de un estrecho intervalo de referencia. Alrededor del 50% de las concentraciones de calcio total son calcio ionizado, aproximadamente el 40% está unido a proteínas (albúmina y una pequeña cantidad de globulinas) y menos del 10% forma complejos con aniones, como el bicarbonato o el citrato. Las concentraciones de calcio circulante se encuentran bajo el control de cuatro factores principales: la PTH, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), la vitamina D y la calcitonina (Ettinger, Feldman y Cote, 2021).

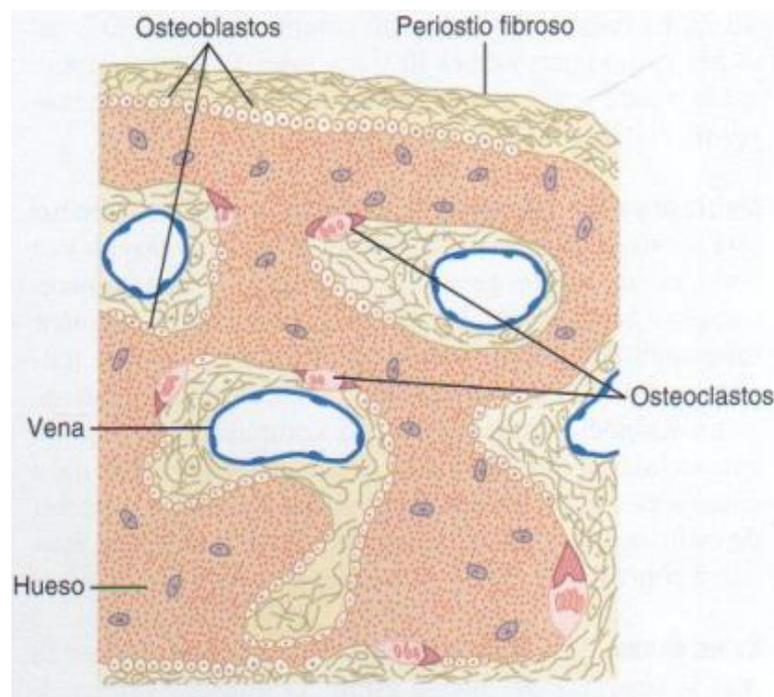
El fosfato inorgánico de la sangre sirve como fuente de fosfato, que es importante para las estructuras de los huesos y los dientes, y también funciona como un sistema tampón de H<sup>+</sup> en la sangre. El fosfato orgánico es una parte importante de la célula, ya que se encuentra en la membrana plasmática y en los componentes intracelulares, como los ácidos nucleicos, el adenosina trifosfato y el adenosina monofosfato (Klein, 2014).

La gran mayoría (99%) del calcio corporal está en el hueso en forma de cristales de hidroxiapatita, que contiene calcio, fosfato y agua. El espacio intracelular es el segundo depósito de calcio más importante en el organismo (Klein, 2014). El reservorio más pequeño de calcio reside en el líquido extracelular (LEC), pero es el más importante para el control fisiológico de las concentraciones de calcio en la sangre. Comprende el calcio intersticial, el calcio plasmático y una pequeña, pero importante, parte del depósito de calcio óseo (0.5%). El reservorio de calcio soluble del hueso permite acceder a la gran reserva de calcio óseo. La regulación de los niveles de calcio se produce controlando su movimiento entre el LEC y tres órganos corporales: el hueso, el tracto gastrointestinal y los riñones (Klein, 2014).

Los riñones también son útiles como vías de excreción del calcio. La mayor parte del calcio que pasa a los riñones se reabsorbe, con una pérdida neta del 2% aproximadamente, porcentaje que se corresponde con la absorción neta de calcio a través del tracto GI (Klein, 2014). En condiciones normales, cerca del 90% del calcio filtrado glomerular se reabsorbe en los túbulos proximales, asas de Henle y en la porción inicial de los túbulos distales. Más adelante, en las zonas finales de los túbulos distales y en las iniciales de los túbulos colectores, la reabsorción del 10% restante es muy selectiva y depende de la concentración del ion en la sangre (Guyton y Hall, 2006). Cuando la concentración de calcio en sangre disminuye, la reabsorción renal es intensa, de manera que apenas se pierde calcio por la orina. Por el contrario, incluso pequeños incrementos de la concentración sanguínea de

calcio iónico provocan un gran aumento de la excreción del ion. La excreción renal de fosfato está controlada por un mecanismo de rebosamiento. Este mecanismo consiste en que cuando la concentración de fosfato en el plasma es menor de un valor crítico de aproximadamente 1 mmol/l, se reabsorbe todo el fosfato del filtrado glomerular y no se pierde nada de fosfato con la orina. Sin embargo, por encima de este valor crítico, el ritmo de pérdida de fosfato es directamente proporcional a cada fracción adicional de aumento. Así, el riñón regula la concentración de fosfato en el LEC a través de la modificación del ritmo de excreción de fosfato, dependiendo de la concentración plasmática de este y según la velocidad de filtración de fosfato en los riñones (Guyton y Hall, 2006).

El receptor sensible a calcio (RsCa, también llamado receptor-sensor de calcio), que es el responsable de asegurar que las concentraciones de calcio circulante se mantienen dentro de un rango limitado, es un receptor acoplado a la proteína G presente en las glándulas paratiroides, los riñones, el cartílago y el hueso. Las interacciones entre el RsCa y la PTH, puede derivar directa o indirectamente en diversos efectos en el esqueleto, el tracto gastrointestinal y los riñones, para mantener las concentraciones de calcio dentro de un estrecho rango de referencia (Ettinger et al., 2021).



**Figura 8.** Actividad osteoclástica y osteoblástica en el mismo hueso (Guyton y Hall, 2006).

La regulación más importante del metabolismo del calcio entre el hueso y el LEC implica la porción soluble del primero. Los cristales amorfos y el calcio soluble, que es la fuente de intercambio inmediato de iones con la sangre, se localizan entre los osteoblastos, que siguen los trayectos de los canales vasculares, y los

osteocitos, que se localizan en zonas más profundas del hueso. Estos dos tipos celulares presentan proyecciones citoplasmáticas que interaccionan íntimamente a través de uniones celulares estrechas. Para que el calcio óseo alcance la sangre, debe atravesar la barrera membranosa creada por los osteoblastos y osteocitos. También se produce movimiento del calcio desde el hueso estable hasta el LEC, pero tiene escaso impacto en la regulación aguda de las concentraciones de calcio sanguíneas. El proceso de remodelación ósea ocurre de manera continua e implica la descomposición de los cristales de hidroxiapatita por los osteoclastos y la mineralización de la matriz orgánica por cristales de hidroxiapatita. Si un animal está sujeto a cambios prolongados que afectan al metabolismo del calcio, un retraso en el intercambio del calcio óseo puede tener un impacto significativo en el metabolismo de este (Klein, 2014).

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) ha sido identificado como el principal factor regulador del metabolismo del fósforo. Las acciones biológicas FGF-23 tienen lugar en distintos órganos: riñón, glándula paratiroidea, plexo coroideo e hipófisis, siendo el riñón el órgano diana más importante. Se considera la principal hormona fosfática, ya que reduce la reabsorción tubular de fósforo y aumenta su eliminación renal, y es además contrarreguladora de la vitamina D, ya que reduce los valores de calcitriol (1,25(OH) 2D3) al disminuir su producción y aumentar su catabolismo (Arenas, 2020).

A nivel óseo, FGF-23 influye en la mineralización por mecanismos indirectos, mediante el control de los niveles séricos de fósforo y de calcitriol. A nivel renal, en el túbulo proximal, se lleva a cabo la principal acción del FGF-23, se inhibe la expresión de cotransportadores sodio-fosfato tipo II, disminuyendo así la reabsorción tubular de fósforo e incrementando su eliminación (Sanchez-Gonzalez, Salanova y Ruano, 2011). A su vez, los niveles séricos de calcitriol se muestran como uno de los más importantes reguladores de la producción de FGF-23, siendo estimulada su secreción de una forma directa y dependiente de la dosis la secreción de FGF-23 por el osteoblasto. Este sistema permite mantener la fosfatemia dentro de unos márgenes estrechos. En aquellas situaciones en las que se produzca un incremento de los niveles de calcitriol, y por tanto de la absorción gastrointestinal del fósforo, el estímulo de la producción del FGF-23 por parte del osteoblasto favorecerá la fosfatemia, impidiendo la aparición de hiperfosfatemia (Sanchez-Gonzalez et al., 2011).

Es una hormona fosfática que mitiga la retención de fósforo temprano en el curso de la enfermedad renal crónica, pero también parece inhibir la actividad de la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal, contribuyendo potencialmente a la disminución de los niveles de calcitriol (Gutiérrez et al. 2005). Por otro lado, el FGF-23 regula la secreción de PTH. Varios estudios in vivo e in vitro han demostrado que FGF-23 tiene un efecto directo inhibitorio sobre la PTH. Al igual que con el calcitriol, los niveles de PTH séricos influyen en la regulación del FGF-23. La PTH puede estimular la secreción de FGF-23 por parte del osteoblasto. La PTH actuaría como estimulador de la producción de FGF-23 ante la hipercalcemia causada por hipersecreción de PTH. El incremento de FGF-23 aumentaría la eliminación renal del fósforo, evitando el daño tisular al impedir la potencial aparición de calcificación extraósea causada por la peligrosa asociación de hipercalcemia e hiperfosfatemia (Sanchez-Gonzalez et al., 2011).

## **2.3 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

### **2.3.1 CONCEPTO**

La enfermedad renal crónica es la forma más común de daño renal en perros y gatos. Es definida como cualquier anomalía estructural y/o funcional de uno o ambos riñones que ha estado continuamente presente durante tres meses o más (Bartges y Polzin, 2011). Sucede cuando el número de nefronas funcionales disminuye de forma irreversible, pero a menudo no aparecen signos clínicos marcados hasta que el número de nefronas funcionales se reduce al 70-75%. De hecho, las concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrolitos y los volúmenes normales de los líquidos corporales pueden mantenerse hasta que el número de nefronas funcionales se reduzca por debajo del 20-25% de lo normal (Guyton y Hall, 2006).

Los riñones pierden la capacidad de mantener adecuadamente las funciones de excretar productos de desecho, regular la homeostasis de electrolitos, agua y ácido-base, tampoco se logra degradar ciertas las hormonas ni sintetizar hormonas endocrinas. Consecuentemente se produce retención de solutos nitrogenados, trastornos de líquidos y desequilibrio electrolítico y ácido-base, y el fracaso de la producción de hormonas, factores que constituyen el síndrome de la enfermedad renal crónica (Chew y Dibartola, 2011).

Existe una prevalencia menor de ERC que ocurre en perros jóvenes debido a la aparición de enfermedad renal congénita, la mayor prevalencia es en perros geriátricos (Bartges y Polzin, 2011).

### **2.3.2 CAUSAS**

#### **2.3.2.1 CONGÉNITAS**

Las enfermedades congénitas renales se asocian de forma frecuente a amiloidosis, pero también se suelen asociar a enfermedades renales familiares de perros y gatos que se describen en la tabla 2. (Chew y dibartola, 2011). Se encuentran presentes al nacer y pueden estar determinadas genéticamente o resultar de exposición a factores ambientales adversos durante el desarrollo. En muchas enfermedades renales familiares de los perros, se cree que los riñones son normales al nacer, pero sufren deterioro estructural y funcional en etapas tempranas de la vida. La edad de inicio de la enfermedad renal familiar suele ser de 6 meses a 5 años, con muchos animales presentando la patología antes de los 2 años de edad (Chew y Dibartola, 2011).

La enfermedad renal familiar en caninos que se encuentra con mayor frecuencia es la displasia renal. Esta patología tiene características morfológicas que son bastante similares entre razas e incluyen una corteza pequeña y firme, con fibrosis intersticial, dilatación tubular y atrofia, glomeruloesclerosis e infiltrados celulares minerales e inflamatorios (Hoskins, 1993).

**Tabla 2.** Enfermedades renales congénitas y familiares en los caninos (Hoskins, 1993).

Raza	Enfermedad	Causa	Manifestación clínica
Airedale Terrier	Displasia	Desconocida	FRC
Basenji	Síndrome de Fanconi	Familiar (desconocido)	PU, glucosuria, FRA
Beagle	Agenesia unilateral Displasia Riñones poliquísticos	Familiar (desconocido) Desconocida Familiar (auto rec)	Asintomático FRC FRC
Boxer	Displasia	Desconocida	FRC
Bulldog	Displasia	Desconocida	FRC
Bull terrier	Glomerulopatía	Familiar (auto dom)	Proteinuria, FRC
Shar pei Chino	Amiloidosis	Familiar (desconocido)	Proteinuria, FRC
Chow Chow	Displasia	Familiar (desconocido)	FRC
Cocker Spaniel	Glomerulopatía	Familiar (auto rec)	Proteinuria, FRC
Collie	Glomerulopatía	Desconocida	FRC
Doberman pinscher	Agenesia unilateral Glomerulopatía	Familiar (desconocido) Familiar (desconocido)	Asintomático Proteinuria, FRC
Gran danés	Displasia	Desconocido	FRC
Lhasa apso	Displasia	Familiar (desconocido)	FRC
Caniche miniatura	Riñones poliquísticos	Desconocida	FRC
Schnauzer miniatura	Displasia Síndrome de Fanconi	Familiar (desconocido) Desconocida	FRC PU, glucosuria, FRA
Pekines	Agenesia unilateral Displasia	Desconocida Desconocida	Asintomático FRC
Samoyedo	Glomerulopatía	Familiar (dom ligada a X)	Proteinuria, FRC
Shih tzu	Displasia	Familiar (auto rec)	FRC
Yorkshire terrier	Displasia	Desconocida	FRC

\*Auto= autosómica; rec= recesiva; dom= dominante

\*FRC= falla renal crónica; PU= poliuria; FRA= falla renal aguda

El término displasia renal se refiere al desarrollo desorganizado del parénquima renal causado por diferenciación anormal y está caracterizado por figuras histológicas inapropiadas para la edad del animal, que llevan a una degeneración renal progresiva y a una temprana FRC (Tabacchi et al., 2004). El

diagnóstico se basa en los hallazgos microscópicos de luz de glomérulos inmaduros/fetales y túbulos primitivos en los riñones de animales jóvenes o adultos. Los cambios compensatorios observados con mayor frecuencia son la hipertrofia y la hiperplasia de los túbulos y glomérulos, y los cambios secundarios incluyen lesiones inflamatorias y fibrosis (Hoppe y Karlstam, 2000). Las principales evidencias clínicas son las de la enfermedad renal crónica caracterizada por poliuria, polidipsia, letargia, apetito reducido, pérdida de peso y vómitos. Los animales también pueden presentar deshidratación, anemia, ulceraciones orales y halitosis. Un resultado frecuente es el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (Brum, Juliano, Souza, Fleury y Damasceno, 2008).

### **2.3.2.2 ADQUIRIDAS**

Por otro lado, las enfermedades renales adquiridas se asocian a:

1. Nefritis tubulointersticial crónica de causa desconocida (diagnóstico patológico más común).
2. Pielonefritis crónica (puede ser difícil de distinguir histológicamente de la nefritis tubulointersticial crónica).
3. Glomerulonefritis crónica (puede ser difícil de distinguir histológicamente de la nefritis tubulointersticial crónica).
4. Nefropatía hipercalcémica.
5. Uropatía obstructiva crónica (hidronefrosis).
6. Progresión tras insuficiencia renal aguda (IRA).
7. Toxicidad crónica (p. ej., asociada a alimentos, fármacos, toxinas ambientales).
8. Neoplasia.
9. Hipertensión sistémica primaria.  
(Chew y Dibartola, 2011).

La detección temprana y confirmación de muchos de estos trastornos es un desafío y requiere una evaluación cuidadosa de los pacientes con una aplicación juiciosa de las herramientas de diagnóstico según se indica, incluidas pruebas de la función renal, análisis de orina, imágenes del sistema urinario, pruebas serológicas para detección de enfermedades predisponentes, cultivos de orina y biopsia renal (Bartges y Polzin, 2011).

### **2.3.3 SIGNOS CLÍNICOS**

La investigación de la ERC puede iniciarse por los problemas clínicos presentes, tales como poliuria y polidipsia, signos relacionados con la uremia, palpación renal anormal, y en menor medida, edema o ascitis. La poliuria y la polidipsia pueden ser las primeras anomalías observadas por los propietarios observadores de perros y gatos. La nocturia puede ser lo primero que noten los perros cuando despiertan a sus propietarios para poder orinar afuera durante la noche. Normalmente perciben un incremento en el consumo de agua, suele identificarse por signos indirectos como bebedero continuamente vacío o beber de lugares inusuales (inodoro, charcos), o a veces puede malinterpretarse la poliuria como incontinencia o polaquiuria porque el animal está orinando en la casa, cuando

nunca lo hizo en el pasado (Pineda Martos y López Villalba, 2020; Chew y Dibartola, 2011).

Si no se reconocen la poliuria y la polidipsia, los signos inespecíficos de uremia pueden ser las primeras anomalías que detecta el propietario (Chew y Dibartola, 2011). Algunos ejemplos son la pérdida de peso, la pérdida de apetito, el apetito caprichoso y la aparición de signos digestivos, como vómitos ocasionales o estreñimiento (Pineda Martos y López Villalba, 2020). Los vómitos son frecuentes en perros urémicos y se asocian a la estimulación de la zona de activación de los quimiorreceptores por las toxinas urémicas. Además, el aumento de la hiperacidez gástrica, secundaria a la disminución de la TFG y reducción de la eliminación de la gastrina, que suele derivar en la presencia de gastroenteritis con hemorragia. La degradación de la urea a amoníaco por la ureasa bacteriana, que sucede en el tracto gastrointestinal puede contribuir a muchos de estos signos. La ERC de moderada a grave puede provocar estomatitis urémica caracterizada por ulceraciones orales, particularmente localizadas en la mucosa bucal y la lengua. Se aprecia coloración pardusca de la superficie dorsal de la lengua secundario a necrosis y se suele dar desprendimiento de la porción anterior de la lengua. Se suele evidenciar aliento urémico en estos pacientes. Las membranas mucosas también pueden volverse secas. La mala higiene bucal y las enfermedades dentales pueden exacerbar la aparición y gravedad de la estomatitis urémica (Bartges y Polzin, 2011).

A nivel del sistema nervioso central se puede observar letargo, debilidad y otros signos neurológicos como entorpecimiento mental, mediado centralmente en pacientes urémicos, asociado a la encefalopatía urémica que se desarrolla (Chew y Dibartola, 2011). A nivel de piel y subcutáneo se suelen encontrar deshidratados, con pérdida de elasticidad de la piel y sequedad de las membranas mucosas. Por otro lado, se ha reportado la osteodistrofia fibrosa, la cual se manifiesta con signos más notorios en perros jóvenes en crecimiento con uremia, siendo a nivel de los huesos del cráneo donde se evidencia la llamada mandíbula de goma (Chew y Dibartola, 2011).

### **2.3.4 DIAGNÓSTICO**

Para reconocer y diagnosticar la ERC normalmente se requiere la consideración de evidencias procedentes de múltiples fuentes diagnósticas. Generalmente se sospecha de la existencia de ERC sobre la base de una función renal reducida con base en la evaluación de marcadores de enfermedad renal. Pueden reconocerse marcadores de enfermedad renal de evaluaciones bioquímicas séricas, hematológicas, análisis de orina o estudios de imagen (Bartges y Polzin, 2011).

Tradicionalmente, el diagnóstico de la ERC estaba basado en la demostración de azoemia, asociada a la pérdida de capacidad de concentración de la orina. Por lo cual el diagnóstico no se obtenía hasta que ya se habían perdido 3/4 partes de la masa renal funcional, disminuyendo mucho las posibilidades de alterar el curso de la enfermedad una vez identificada. Por ello, resulta fundamental diagnosticar la ERC lo antes posible, ya que existe una relación directa entre la severidad de la ERC y

supervivencia. En la práctica clínica los indicadores indirectos de la TFG más utilizados son la creatinina y la urea (Cortadellas, 2010).

### CREATININA/UREA

La creatinina es una molécula pequeña (113 Daltons) que procede de la ciclación de la fosfocreatina y la creatina a nivel del músculo esquelético, que es donde se encuentra el 95 % de la creatina del organismo. La creatinina se filtra libremente a través del glomérulo sin que existan fenómenos de reabsorción ni secreción tubular. A pesar de que en el entorno clínico se considera que la concentración sérica de creatinina es el indicador indirecto más fiable de la TFG, este parámetro presenta importantes limitaciones como marcador de la TFG. En estadios iniciales de enfermedad renal, descensos importantes en la TFG se acompañan de cambios leves en la concentración de creatinina. Mientras que en estadios avanzados, pequeños cambios en la TFG provocan grandes cambios en los niveles de creatinina. Por otra parte, la concentración de esta molécula puede verse influenciada por diversos factores extrarrenales (Braun, Lefebvre y Watson, 2003).

La urea se sintetiza en el hígado a partir del amoníaco derivado del catabolismo de los aminoácidos procedentes de las proteínas exógenas. La urea se excreta casi exclusivamente a través de los riñones, ya que aunque las bacterias intestinales degradan cantidades relativamente importantes de la misma en amoníaco, éste se recicla en el hígado, donde se sintetiza de nuevo la urea. En los riñones, la urea se filtra libremente a través del glomérulo y se reabsorbe en los túbulos, aumentando o disminuyendo su reabsorción en función del flujo de orina. A pesar de que los niveles de urea aumentan con la disminución de la TFG, su concentración en sangre puede verse afectada por diversos factores extrarrenales (Cortadellas y Fernandez-del palacio, 2012).

Para aumentar la sensibilidad y especificidad de la creatinina y la urea como indicadores de la TFG es aconsejable que ambos parámetros se determinen a la vez, y en concomitancia con la densidad urinaria. En cualquier caso, una vez descartados los factores no renales que pueden influir en el resultado, un incremento en la concentración de estos parámetros implica que por lo menos se ha perdido un 75% de la masa renal funcional (Cortadellas y Fernandez-del Palacio, 2012).

### SDMA

Se ha desarrollado en la última década un marcador funcional más preciso para la TFG. La dimetil arginina simétrica (SDMA por su sigla en inglés) forma parte de la familia de argininas metiladas, las cuales se derivan de la metilación intranuclear de L-arginina y se hallan en el sistema circulatorio después de procesos proteolíticos. De esta familia de argininas, la SDMA, es excretada a través del sistema renal y a diferencia de la creatinina no se ve afectada por el nivel de masa muscular. Un aumento en la concentración de SDMA ha demostrado que se correlaciona con la disminución de la TFG. Un incremento en este marcador puede ser detectado cuando un mínimo de 25-40% de la función renal está afectada, llevando a un diagnóstico temprano de disfunción renal (Londoño, 2022; Coyne, Szlosek, Clements, McCrann y Olavessen, 2020).

### HEMOGRAMA

Es común la presencia de anemia normocítica normocrómica no regenerativa con variabilidad en su severidad, según la gravedad de la ERC. La causa principal

de la anemia es por la secreción inadecuada de eritropoyetina en los riñones dada la disminución de la masa funcional renal, pero se considera que el origen de la anemia es multifactorial (King, Giger, Diserens y Nagode, 1992). A nivel de glóbulos blancos se puede observar neutrofilia madura y linfopenia (Pineda Martos y López Villalba, 2020; Chew y Dibartola, 2011).

## ANÁLISIS DE ORINA

La densidad urinaria (DU) o peso específico de la orina es el cociente entre el peso de un determinado volumen de orina y uno igual de agua destilada. La DU determina el grado de concentración de la orina y, por tanto, la capacidad de los túbulos renales para concentrar o diluir la misma. En animales con ERC se produce una pérdida progresiva de la capacidad de concentrar la orina. Aproximadamente, esto ocurre cuando se pierden 2/3 de la masa renal funcional, de modo que esta alteración precede a la aparición de azotemia y remarca la importancia del análisis de orina en el diagnóstico de la ERC. La DU normal es mayor de 1.030 en el perro, este parámetro debe interpretarse teniendo en cuenta la edad y estado de hidratación del paciente, la existencia de enfermedades concomitantes, la concentración de urea y creatinina, la existencia de glucosuria y la posible administración de fármacos o fluidos (Cortadellas y Fernández-del Palacio, 2012).

## PROTEINURIA

Debido a los cambios adaptativos que llevan a la hiperfiltración glomerular, los pacientes con ERC desarrollan proteinuria. La magnitud de la proteinuria está correlacionada con el aumento de la disfunción renal y esta magnitud está directamente relacionada con el pronóstico. Antes de hacer un análisis de diagnóstico y pronóstico del nivel de proteinuria, es imperativo que un análisis del sedimento de la orina y cultivo microbiológico descarte causas post renales de proteinuria debida a procesos inflamatorios en el sistema urinario caudal. Una vez realizado el diagnóstico de proteinuria, el cociente de proteína/creatinina urinaria (UPC, por su sigla en inglés) debe ser medido (Londoño, 2022).

## RADIOGRAFÍAS Y ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Las técnicas de diagnóstico por imagen, principalmente radiografía y ecografía, aportan una valiosa información a la evaluación diagnóstica de los pacientes con ERC. Por una parte, las radiografías simples permiten evaluar la forma, tamaño, opacidad y posición de los riñones. Por otra parte, estudios de contraste como la urografía excretora pueden ayudar a la evaluación de la funcionalidad renal (Cortadellas y Fernández-del Palacio, 2012). La ecografía abdominal es una modalidad que ha sido adoptada para la evaluación rutinaria de pacientes diagnosticados con enfermedad renal. La ventaja de esta modalidad sobre las radiografías incluye la evaluación del parénquima renal que puede detectar enfermedades quísticas, tumores intra o perirrenales, infartos y dilatación de la pelvis renal y el sistema urinario inferior. En muchos casos la causa de ERC no puede ser identificada con ninguna modalidad de imagenología, pero puede descartar muchas enfermedades que pueden ser corregidas quirúrgicamente y tener el potencial de mejorar la función renal (Londoño, 2022).

## PRESIÓN ARTERIAL

Se ha documentado ampliamente la existencia de la hipertensión arterial sistémica en perros y gatos asociada a enfermedades renales. Los animales

hipertensos pueden permanecer asintomáticos durante meses o años, hasta que aparecen los signos clínicos relacionados con los órganos diana, que son aquellos con una vascularización tisular arteriolar importante (sistema cardiovascular, sistema nervioso central, sistema urinario y los ojos). En pacientes con ERC la hipertensión arterial sistémica contribuye a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, no se ha demostrado que una elevación sostenida de la presión arterial produzca daño estructural renal en ausencia de una nefropatía preexistente. La hipertensión sistémica, probablemente secundaria en perros con enfermedad renal, puede resultar en proteinuria, glomeruloesclerosis, atrofia glomerular y glomerulitis proliferativa. Las lesiones arteriales renales hipertensivas pueden causar lesiones tubulares renales, degeneración y fibrosis intersticial (Cortadellas y Fernández-del Palacio, 2012; Bacic et al., 2010).

### **2.3.5 PRONÓSTICO**

Los perros con ERC suelen tener una pérdida progresiva de la función renal y mueren a causa de complicaciones de la enfermedad, dentro de meses a pocos años desde el diagnóstico, dependiendo de la severidad de la patología. Los factores a ser considerados para establecer los pronósticos para los pacientes con ERC incluyen, factores individuales del paciente, como la edad, raza, entre otros. Además, depende de la gravedad de insuficiencia renal intrínseca, la naturaleza de la enfermedad renal, la tasa de progresión de la disfunción renal con o sin terapia, severidad y duración de los signos clínicos y complicaciones de la uremia (Bartges y Polzin, 2011). En general, en el perro la enfermedad evoluciona de modo rápido, y la supervivencia en animales con azotemia moderada oscila entre los 6 a 12 meses (Cortadellas, 2010).

## **2.4 HIPERPARATIROIDISMO RENAL SECUNDARIO**

### **2.4.1 CONCEPTO**

El hiperparatiroidismo secundario se ha visto como una complicación frecuente en la ERC, teniendo muchas peculiaridades patogénicas que aún no están completamente definidas y comprendidas. Las consecuencias clínicas del hiperparatiroidismo secundario en la ERC son variadas y abarcan anomalías óseas y minerales (Chandran y Wong, 2019). El hiperparatiroidismo secundario renal es una endocrinopatía común asociada con la ERC. Un hiperparatiroidismo nutricional secundario, estimula a la glándula paratiroides por la hipocalcemia inducida por la baja ingesta de calcio y/o el exceso fósforo, ambos reversibles por una dieta con efectos terapéuticos y luego la ingesta adecuada de calcio, equilibrada por un adecuado ingesta de fósforo (Krook y Whalen, 2010). La osteodistrofia renal se puede observar en perros de cualquier edad, aunque la mayoría de los casos notificados se han producido en perros jóvenes con ERC (Davis, 2015).

Es importante distinguir entre un trastorno primario de las glándulas paratiroides en el que hay una producción desregulada y excesiva de PTH, como en el caso del hiperparatiroidismo primario, y situaciones en las que las glándulas

paratiroides responden secundariamente a un estímulo como la malabsorción o insuficiencia renal, y reacciona aumentando la secreción de PTH. Estas últimas formas de hiperparatiroidismo se conocen colectivamente como hiperparatiroidismo secundario (Chandran y Wong, 2019). El hiperparatiroidismo terciario se refiere al estado hipercalcémico en el que, después de un hiperparatiroidismo secundario de larga duración, las glándulas paratiroides estimuladas asumen un papel cuasi autónomo similar al que se observa en el hiperparatiroidismo primario (Chandran y Wong, 2019).

#### 2.4.2 FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los cuales el deterioro de la función renal da como resultado un aumento de la secreción de PTH implican múltiples interacciones entre bucles de retroalimentación positiva y negativa que sirven para mantener la homeostasis del calcio y el fósforo dentro de los estrechos límites necesarios para las funciones fisiológicas vitales (Davis, 2015). Se considera que la PTH y los metabolitos de la vitamina D son los reguladores más importantes del metabolismo del calcio, mientras que la PTH y FGF23, una proteína reguladora recientemente identificada, son los reguladores más importantes del metabolismo del fósforo (Davis, 2015).

El factor de crecimiento de fibroblastos-23 genera una disminución de los niveles de calcitriol, uno de los primeros cambios identificables que ocurre en el desarrollo de hiperparatiroidismo renal secundario (Bartges y Polzin, 2011). La reducción del calcitriol da como resultado una disminución de la absorción intestinal de calcio, incluso si se ingieren grandes cantidades de calcio en la dieta. Los precursores de vitamina D en forma de ergocalciferol (vitamina D2) que se deriva de plantas, o el colecalciferol (vitamina D3) que se deriva de fuentes animales se consumen en la dieta como forraje o presa (Davis, 2015). En esta etapa de hiperfosfatemia, la disminución continua de vitamina D y la hipocalcemia contribuyen a aumentar los niveles de ARNm de PTH y la síntesis de PTH (Chandran y Wong, 2019).

La PTH es la encargada de restaurar la normocalcemia por tres mecanismos principales. Primero, dado que el 99% del calcio corporal, así como el 80 al 85% del fosfato corporal total se almacena como cristales de hidroxiapatita en el hueso, la secreción de PTH estimula la resorción osteoclástica de la matriz ósea, liberando así iones de calcio y fósforo en el LEC de los osteocitos y osteoblastos. En segundo lugar, la PTH actúa sobre las células del túbulo proximal renal para aumentar la reabsorción de calcio, y junto con el FGF-23, promueve una mayor excreción renal de fósforo. En tercer lugar, la PTH estimula el aumento de la producción renal de calcitriol a partir de calcidiol al aumentar la actividad de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, lo que mejora la absorción intestinal del calcio de la dieta. Sin embargo, a medida que la enfermedad renal empeora, quedan muy pocas células del túbulo proximal renal para producir calcitriol y excretar fósforo, y se produce un círculo vicioso en el que la resorción ósea libera calcio pero también fósforo, que se suma a la hiperfosfatemia existente, lo que lleva a un aumento de la secreción de PTH. La estimulación prolongada de las células principales de la glándula paratiroidea produce hiperplasia de la glándula paratiroidea en gatos, perros y humanos (Davis, 2015).

### 2.4.3 SIGNOS CLÍNICOS

La osteodistrofia renal u osteodistrofia fibrosa es una complicación derivada del hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica, que puede estar presente desde etapas tempranas. La osteodistrofia es un trastorno osteopénico con proliferación de tejido conjuntivo fibroso, más evidente en los huesos mandibular y maxilar, que suele afectar a animales jóvenes y es menos frecuente en animales mayores (De Almeida Freitas, Fernandes Porto, Dos Santos Filho y Pereira Paiva, 2017).

Aunque es poco común, las manifestaciones clínicas de la osteodistrofia renal han sido bien documentadas en perros, que van desde pérdida ósea leve, focal o generalizada, hasta osteodistrofia fibrosa, en la que el hueso desmineralizado se reemplaza por tejido conectivo fibroso. La osteodistrofia renal afecta preferentemente a las mandíbulas en los perros, y debido a que los huesos se vuelven excesivamente maleables, la afección se conoce como "mandíbula de goma". Se ha informado que los perros jóvenes con hiperparatiroidismo secundario renal desarrollan con frecuencia hinchazón ósea y distorsión del cráneo y mandíbulas, debido al reemplazo fibroso del hueso desmineralizado (osteodistrofia hiperostótica), mientras que los perros mayores suelen presentar mandíbula de goma pero sus huesos no se encuentran hinchados (osteodistrofia isostótica) (Davis, 2015).

### 2.4.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de hiperparatiroidismo renal secundario se basa en los hallazgos clínicos, evidencia radiográfica de marcada desmineralización esquelética, evidencia de laboratorio de insuficiencia renal crónica, concentración de PTH sérica marcadamente elevada, hiperfosfatemia y concentración de calcio sérico de baja a normal. Las lesiones esqueléticas, pueden ser menores o graves, estando muy extendidas en el hiperparatiroidismo secundario, aunque no se distribuyen uniformemente. El hueso alveolar y la lámina dura dentada se afectan de manera temprana, y el hueso esponjoso del maxilar y la mandíbula son especialmente vulnerables. Los huesos largos del esqueleto axial son menos afectados (Weller, Cullen y Dagle, 1985). En la osteodistrofia renal, el análisis de la biopsia ósea de la cresta ilíaca es actualmente el estándar de oro para diagnosticar y clasificarla (Segev, Meltzer y Shipov, 2016).

En perros con ERC y osteodistrofia renal, el patrón radiográfico clásico es aquel en el que los dientes estructuralmente normales parecen estar "flotando en el espacio" porque el patrón óseo alveolar y trabecular ha sido reemplazado por un estroma homogéneo, en vidrio esmerilado, de radiopacidad reducida. Cuando el hueso desmineralizado es reemplazado por tejido conjuntivo fibroso, los contornos habituales de los huesos maxilofaciales pueden expandirse simétricamente, y algunos pacientes muestran un agrandamiento óseo leve y sutil, mientras que otros pacientes pueden presentar deformidades faciales dramáticas (Davis, 2015).

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

Realizar la descripción y análisis del caso clínico de un canino cachorro con diagnóstico presuntivo de hiperparatiroidismo secundario renal atendido en la clínica privada Veterinaria Capurro (Montevideo, Uruguay).

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Profundizar en el estudio de la patología hiperparatiroidismo secundario renal, haciendo énfasis en los signos clínicos que la caracterizan, causas de su presentación, y herramientas diagnósticas necesarias para realizar el diagnóstico clínico de la enfermedad.
- Realizar el estudio histopatológico de los riñones, para alcanzar el diagnóstico de la enfermedad renal primaria que se sospecha desencadenó la aparición de HPTSR.
- Aportar información relevante sobre el HPTSR, la cual presenta escasa casuística diaria en la clínica, realizando su difícil diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS:

### 4.1 PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO:

El día 15 de marzo de 2020 se presentó a consulta en la Clínica Veterinaria “Capurro”, ubicada en barrio Capurro, Montevideo (Uruguay), un paciente canino raza Bulldog Francés, macho entero, de 8 meses de edad, nacido el 23/08/2019, de color brindle, llamado “Rocky”, registrado en el Kennel Club Uruguayo e identificado con el número de chip “900085000443205”. El motivo de consulta por el cual fue atendido en la clínica fue “dificultad respiratoria y deformidad del cráneo”.

El paciente fue socio de la clínica mencionada desde temprana edad (30 días), donde se le realizaron las primeras consultas de cachorro. Se manejó un esquema sanitario correspondiente a su categoría etaria. El protocolo empleado fue desparasitación con Appryl® (Lab. Sanivet, Uruguay), cuyo principio activo es Pamoato de Pirantel 50 mg, Albendazol 300 mg, Prazicuantel 50 mg, administrado vía oral un comprimido siete días previo a cada vacunación. En cuanto al esquema de vacunación, la primera vacuna administrada a los 45 días de vida fue la Vanguard Plus 5-CV® (Lab. Zoetis, Uruguay) con antígenos contra virus del Distemper, Hepatitis infecciosa canina, Adenovirus tipo 2, Parainfluenza, Parvovirus y Coronavirus. Luego se administraron los refuerzos de la vacunación, a los 21 días como segunda dosis, a los siguientes 21 días la tercera dosis siendo la polivalente junto con leptospira Vanguard Plus 5-CV/L® (Lab. Zoetis, Uruguay) , y posteriormente a los tres meses de edad, se administró la última y cuarta dosis (5-Cv/L) incluido también contra el agente de la Rabia llamada Defensor 1® (Lab. Zoetis, Uruguay).

Referente a la anamnesis ambiental, el paciente vivía en casa con patio y convivía con otra mascota canina. Su alimentación era a base de ración balanceada de calidad super premium Equilibrio puppy® (Sadenir, Uruguay). El análisis garantizado y detalle de los ingredientes de la dieta se especifican en el Anexo 1.

Luego de completado el esquema de vacunación en la clínica veterinaria “Capurro”, el paciente no acudió a consulta en ninguna otra ocasión, no manifestando patologías que hubieran sido notadas por los tutores. Fue llevado a consulta a la clínica veterinaria a los 7 meses de edad, el día 15 de marzo de 2020, ya que los propietarios percibieron que el paciente presentaba deformación en la cabeza de aparición súbita y dificultad respiratoria. Los tutores sospecharon inicialmente que el proceso hubiera sido causado por la picadura de un insecto, siendo el aumento de volumen craneano observado debido a la reacción alérgica correspondiente al insulto (Figura 9).

En el cuestionario de la anamnesis realizado en consulta, no se detectaron anormalidades o cambios en los hábitos del paciente, respecto a descanso, alimentación y juego. Al examen clínico general, el paciente presentaba conformación esquelética sin alteraciones a nivel apendicular y condición corporal 3 de 9 (Asociación mundial de veterinarios de pequeños animales, 2013). Respecto a las constantes fisiológicas, se obtuvo una temperatura de 38.2°C, frecuencia cardíaca de 233 lpm, frecuencia respiratoria de 58 rpm. Las mucosas aparentes se encontraban normocrómicas, con tiempo de llenado capilar de dos segundos y

pliegue cutáneo sin alteraciones. Los ganglios linfáticos no presentaban anomalías a la inspección, ni a la palpación.

Al examen objetivo particular de aparato digestivo, a la inspección de cavidad oral, a nivel de ambos maxilares se observó el aumento de su espesor y la presencia de varias piezas dentales móviles, e incapacidad para lograr la oclusión completa. No se encontraron alteraciones en el resto del aparato gastrointestinal.

Al examen objetivo particular de aparato respiratorio, a la inspección de narinas se apreció secreción mucopurulenta ligera, junto a estenosis leve de estas e hiperqueratosis ligera del plano nasal. A nivel del cráneo se apreció una deformación en el hueso frontal, provocando un aspecto globoso de la región frontal y asimetría facial. Además, se observó una respiración disneica severa, evidenciado clínicamente por el hallazgo de posición ortopneica (figura 9). A nivel de tórax, a la auscultación se notó la presencia de estertores en campos pulmonares.



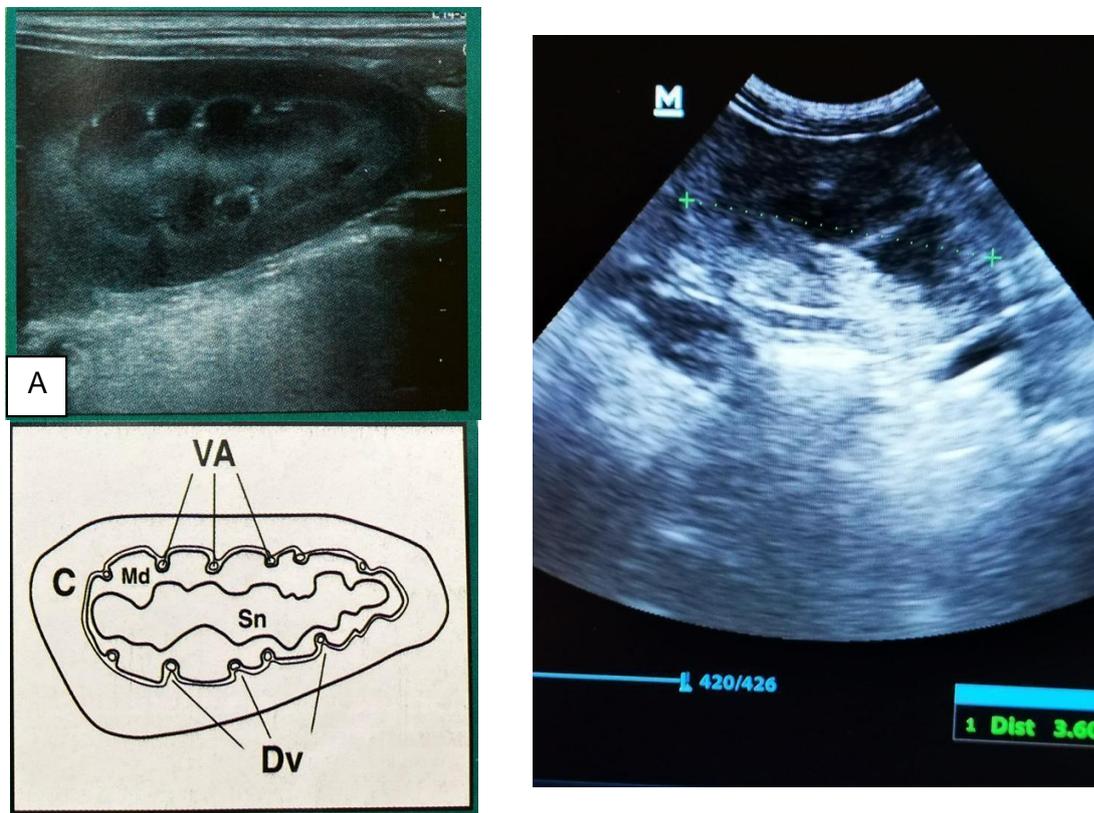
**Figura 9.** “Rocky” con evidente deformación en más a nivel de cráneo y posición ortopneica en el momento de la evaluación clínica (15/03/2020).

Con base en hallazgos clínicos descritos, se planteó la posibilidad de que el proceso se tratara de una reacción anafiláctica a la picadura de insecto, siguiendo el relato de los propietarios y la deformación facial evidenciada. Por otro lado, teniendo en cuenta los signos respiratorios asociados, no se descartó la posibilidad de la presencia de una infección a nivel pulmonar, por los signos evidenciados a nivel de vías respiratorias altas y bajas.

El manejo terapéutico instaurado considerando los diagnósticos presuntivos, fue la administración inyectable subcutánea de dexametasona (Dexamic® 0.2%,

Laboratorio Microsules, Uruguay), a razón 1mg/kg cada 24 horas. Conjuntamente, se administró vía inyectable intramuscular profunda, el antibiótico penicilina G procaínica al 0.2% con dihidroestreptomicina al 0.25% (Estreptopenicilina®, Laboratorio Microsules, Uruguay), a dosis de 20.000 UI/kg cada 24 horas. Se realizaron controles en la clínica veterinaria, a las 24 y 48 horas de realizada la primera consulta, donde se administró el tratamiento inyectable mencionado anteriormente. Con el manejo terapéutico empleado, no se obtuvo una respuesta favorable e incluso se evidenció agravamiento de los signos clínicos.

Se indicaron estudios paraclínicos de laboratorio e imagenología, para profundizar en el diagnóstico. Se realizó la extracción de sangre por venopunción de la vena cefálica derecha, con jeringa de 5 ml y aguja 21G. Se extrajeron 5 ml de sangre que rápidamente se colocaron en un tubo seco y en un tubo EDTA, y se enviaron al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria-Udelar, para su análisis el 20/03/2020. Con la muestra de sangre se realizó hemograma, perfil renal y perfil hepático. Los resultados se detallan a continuación (Tabla 3, 4 y 5).



**Figura 10.** Ecografía abdominal donde se visualiza el parénquima renal. En la imagen A, (Fominaya Garcia, 2010) se muestra un riñón en corte sagital, de aspecto normal, con adecuada relación corticomedular. En la imagen B, se aprecia el riñón izquierdo del caso de estudio, con disminución de tamaño medio renal y disminución de la definición corticomedular.

Se realizó una ecografía abdominal en la clínica veterinaria Capurro a las 48 horas posteriores a la consulta primaria (17/03/2020). En este estudio se evidenció una disminución del tamaño medio renal. La medida tomada riñón izquierdo a nivel longitudinal de polo a polo fue de 3.6 cm (tamaño normal 5.5 cm), asociado también a una pérdida de la definición corticomedular (Figura 10). No se apreciaron otras alteraciones a nivel abdominal.

El día 18/03/2020 se realizó la radiografía de cráneo del paciente en la clínica veterinaria Capurro. Se realizó una proyección latero lateral, pudiendo evidenciar una disminución de radiodensidad a nivel de hueso dental alveolar, hueso maxilar y mandibular. Se observó pérdida de lámina dura periodontal, con piezas dentarias de situadas. Estas imágenes fueron sugerentes de osteopenia por proceso metabólico (Figura 11).

**Tabla 3.** Hemograma, línea blanca, realizado el día 20/03/2020.

<b><u>HEMOGRAMA</u></b>	<b><u>Valor</u></b>	<b><u>Unidad</u></b>	<b><u>Valores de referencia</u></b>
<b><u>Fórmula leucocitaria</u></b>			
<b>Leucocitos</b>	15700.0	/mm <sup>3</sup>	6000.0 - 17000.0 /mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos</b>	1256.0	/mm <sup>3</sup>	1000.0 - 4800.0 /mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos</b>	12580.0	/mm <sup>3</sup>	3000.0 - 11400.0 /mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos en banda</b>	628	/ul	
<b>Monocitos</b>	1256.00	/ul	150.00 - 1350.00 /ul
<b>Eosinófilos</b>	0.00	/ul	100.00 - 750.00 /ul
<b>Basófilos</b>	0.00	/ul	0.00 - 0.00 /ul
<b>Linfocitos %</b>	8.0	%	12.0 - 30.0 %
<b>Neutrófilos %</b>	80.0	%	60.0 - 77.0 %
<b>Neutrófilos en banda %</b>	4.00	%	0.00 - 3.00 %
<b>Monocitos %</b>	8	%	3 - 10 %
<b>Eosinófilos %</b>	0	%	2 - 10 %
<b>Basófilos %</b>	0	%	0 - 0 %

**Tabla 4.** Hemograma, línea roja, plaquetas y frotis sanguíneo (20/03/2020).

<b><u>HEMOGRAMA</u></b>	<b><u>Valor</u></b>	<b><u>Unidad</u></b>	<b><u>Valores de referencia</u></b>
<b><u>Formula roja</u></b>			
<b>ERITROCITOS</b>	3.71	mill/ul	5.50 - 8.50 mill/ul
HEMOGLOBINA	8.2	g/dl	12.0 - 18.0 g/dl
HEMATOCRITO	23.2	%	37.0 - 55.0 %
MCV	62.5	fl	60.0 - 77.0 fl
MCH	22.1	pg	19.5 - 24.5 pg
MCHC	35.3	g/dl	33.0 - 36.0 g/dl
RDW-CV	17.9	%	10.6 - 14.3 %
<b>PLAQUETAS</b>	441000.0	/ul	200000.0 - 900000.0 /ul
MPV	8.3	fl	
Frotis:	Acúmulos de plaquetas, anisocitosis		

**Tabla 5.** Bioquímica sanguínea (20/03/2020).

<b><u>Bioquímica sérica</u></b>	<b><u>Valor</u></b>	<b><u>Unidad</u></b>	<b><u>Valores de referencia</u></b>
<b><u>Perfil Renal</u></b>			
Urea	173.56	mg/dl	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina	3.2	mg/dl	1.0 - 2.0 mg/dl
<b><u>Funcional Hepático Canino</u></b>			
Albúmina	3.5	g/dl	3.1 - 4.2 g/dl
Globulinas	2.63	g/l	
Proteínas Totales	6.1	g/dl	5.4 - 7.6 g/dl
GOT	53	U/l	14 - 51 U/l
GPT	85	U/l	20 - 98 U/l
Fosfatasa Alcalina	632	U/l	17 - 111 U/l
Colesterol	236	mg/dl	150 - 275 mg/dl
Bilirrubina Total	0.1	mg/dl	0.0 - 0.5 mg/dl



**Figura 11.** Radiografía de cráneo en proyección lateral. Se observa disminución de la radiodensidad a nivel de hueso dental alveolar, hueso maxilar y mandibular y pérdida de lámina dura periodontal con piezas dentarias de situadas.

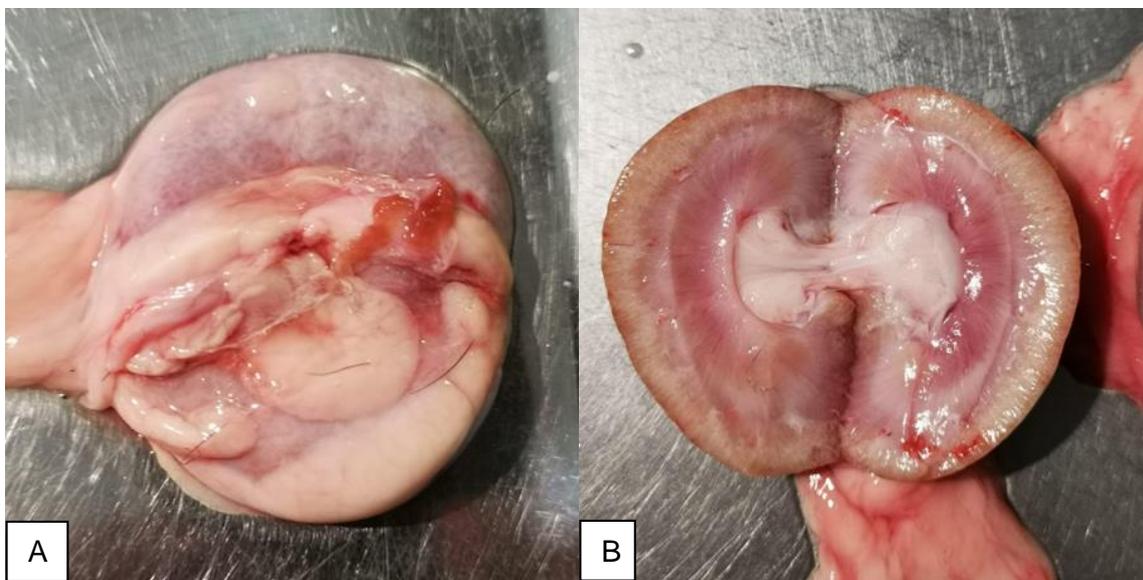
Se realizó el seguimiento del caso de forma continua, durante los 14 días posteriores a la consulta inicial, no evidenciándose respuesta positiva al tratamiento. Durante el periodo mencionado los signos clínicos se fueron agravando, sumándose otros signos como pérdida de peso marcada, vómitos y anorexia. Para el manejo de la nueva signología mencionada, se agregó al tratamiento ya instaurado fluidoterapia con suero fisiológico, a razón de 60 ml/kg/día vía intravenosa una vez al día en forma de mantenimiento. Se administró metoclopramida al 0,5% (Laboratorio Unimedical, Uruguay), vía subcutánea 1 mg/kg cada 24 horas y ranitidina al 2% (Laboratorio Vetanco, Uruguay), vía intramuscular 2mg/kg cada 24 horas. Se empleó el suplemento alimenticio a base de gel Nutri plus® (Laboratorio Virbac, Uruguay), vía oral a razón de dos cucharadas dos veces al día. Se alimentó de forma asistida con alimento casero blando a base de proteína de pollo, carne vacuna y arroz. Con el manejo empleado no se consiguió el éxito deseado, siendo insuficiente el consumo de alimentos respecto a los requerimientos energéticos diarios del paciente. Tampoco se logró el control de los vómitos, ni del decaimiento.

Luego de transcurridas las dos semanas mencionadas, observando el complejo desarrollo de la enfermedad, estado crítico del paciente y la falta de respuesta al tratamiento, junto con el examen clínico general y los exámenes colaterales correspondientes, se arribó al diagnóstico presuntivo de hiperparatiroidismo renal secundario asociado a daño renal crónico, con un pronóstico de reservado a malo.

El paciente se mantuvo durante este último periodo con signos clínicos como disorexia, letargo, vómitos, además de los signos instaurados a nivel óseo en cavidad oral y cráneo. Se fue desarrollando un claro deterioro físico y orgánico, y un

marcado detrimento de la calidad de vida del paciente. Por esto, se tomó la decisión en conjunto con sus tutores y el profesional actuante de realizar la eutanasia compasiva del paciente. El procedimiento fue realizado el día 29/03/2020 en la clínica veterinaria, utilizando como tranquilizante acepromacina al 1% (Laboratorio Holliday, Uruguay), por vía intramuscular a dosis 0.05 mg/kg. Luego de 15 minutos, cuando los efectos sedantes fueron evidentes, se procedió a realizar una vía intravenosa por la cual se administró un anestésico disociativo, ketamina al 5% (Laboratorio Holliday, Uruguay) a dosis de 5mg/kg. Posteriormente, se administró un bolo intravenoso de anestésico general, tiopental sódico al 20% (Laboratorio Crusur vet, Uruguay) para conseguir la sobredosis (150 mg/kg) y paro cardiorrespiratorio.

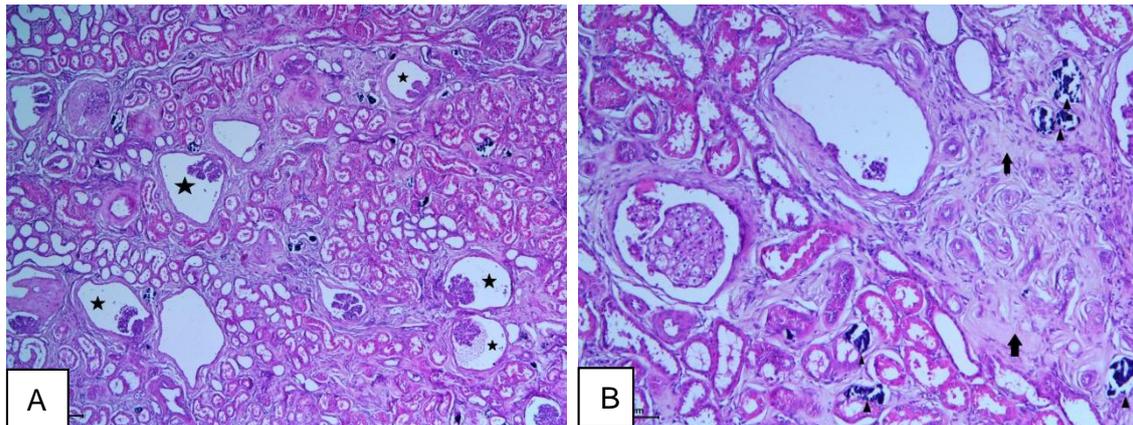
Se realizó la necropsia el mismo día de la eutanasia. En el examen externo del cadáver se evidenciaron alteraciones en el cráneo. Presentaba deformación en más a nivel de los huesos frontales del cráneo. Además, a nivel de cavidad oral se evidenció un severo desplazamiento de las piezas dentales, tanto a nivel mandibular como maxilar. Los huesos mandibulares presentaron una consistencia flexible. Al realizar la apertura de las cavidades, se destacó la alteración de los riñones a nivel macroscópico. Ambos riñones presentaban un color rosa pálido y aspecto gelatinoso (Figura 12, A). A la palpación, ambos riñones presentaban consistencia elástica. El riñón derecho media 3.8cm de largo, 2.8cm de ancho y 1.6cm de espesor. En tanto, el riñón izquierdo media 3.2cm de largo, 2.6cm de ancho y 1.8cm de espesor. Al corte longitudinal por el borde lateral, se observó pérdida de estructura corticomédular severa, y edematización del parénquima (Figura 12, B). Además, se observó edema subcapsular, al retirar la cápsula renal de la corteza. El resto de los órganos abdominales y torácicos no presentó evidentes cambios macroscópicos, y no fueron tomados para realizar anatomía patológica. Se extrajeron muestras de ambos riñones, para ser procesados y analizados por medio de histopatología. El manejo de la muestra para histopatología, fueron colocadas en formol al 10 %, para lograr la fijación del tejido.



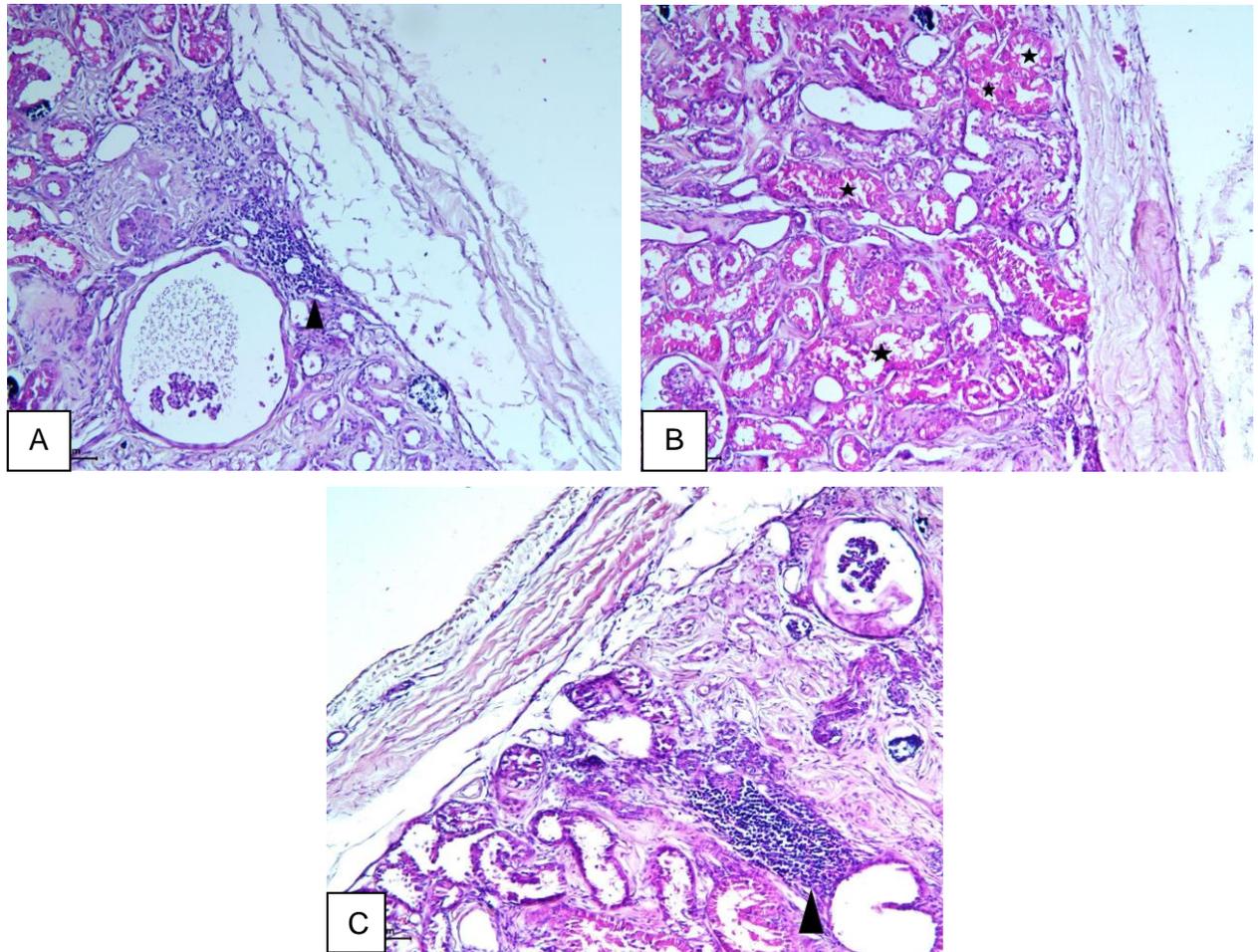
**Figura 12.** Características macroscópicas de los riñones en la necropsia. A) Riñón izquierdo: aspecto edematoso y coloración rosa pálido. B) Corte longitudinal del

riñón derecho: se observa pérdida de la definición cortico-medular, parénquima blanquecino con edematización marcada.

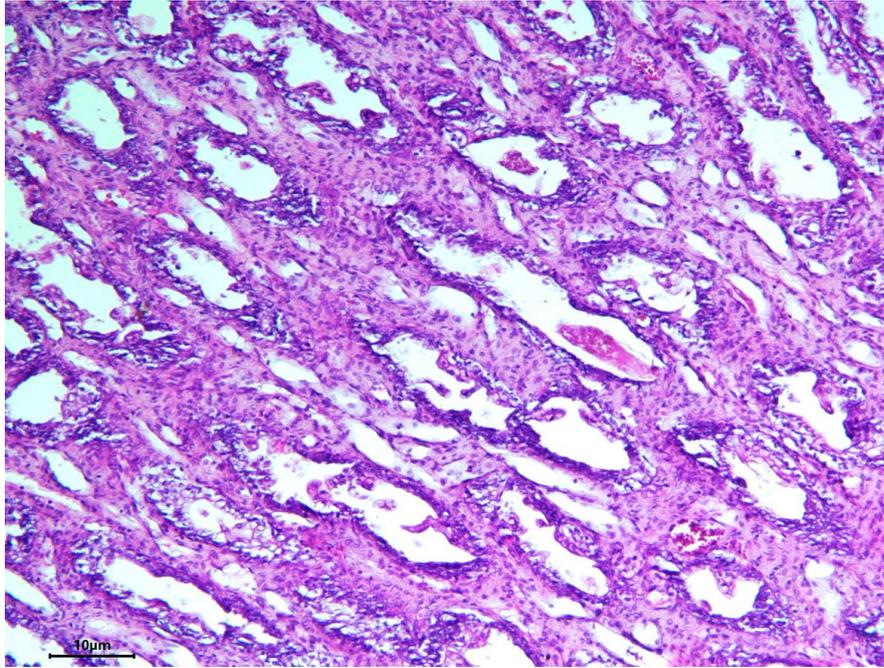
En la histopatología, a nivel de la corteza renal se evidenció disminución generalizada del tamaño glomerular, dado que se observó al espacio urinario dilatado, perdiéndose la relación entre el ovillo capilar y la cápsula glomerular (Figura 13, A). También se evidenció fibrosis intersticial, alteración degenerativa y característica de cronicidad, que se manifiesta como zonas eosinófilas claras entre los túbulos, correspondiente a bandas de colágeno (Figura 13, B). Además, se apreciaron depósitos muy basófilos agrupados, que corresponden con depósitos minerales, asociados al proceso necrótico localizado (Figura 14, A). Se observa necrosis tubular de color eosinofílico (Figura 14. B). A nivel de la cápsula renal, se evidenció la presencia de infiltrado linfocítico subcapsular, engrosamiento de esta con tejido fibroso (Figura 14, C). A nivel medular, se evidenció necrosis generalizada de túbulos renales, donde el citoplasma no se logró distinguir de forma clara del material nuclear, observando pérdida de la integridad de las membranas celulares, vacuolización del citoplasma y pérdida de la definición de los núcleos. Además, se observó desprendimiento del epitelio tubular. (Figura 15 y 16).



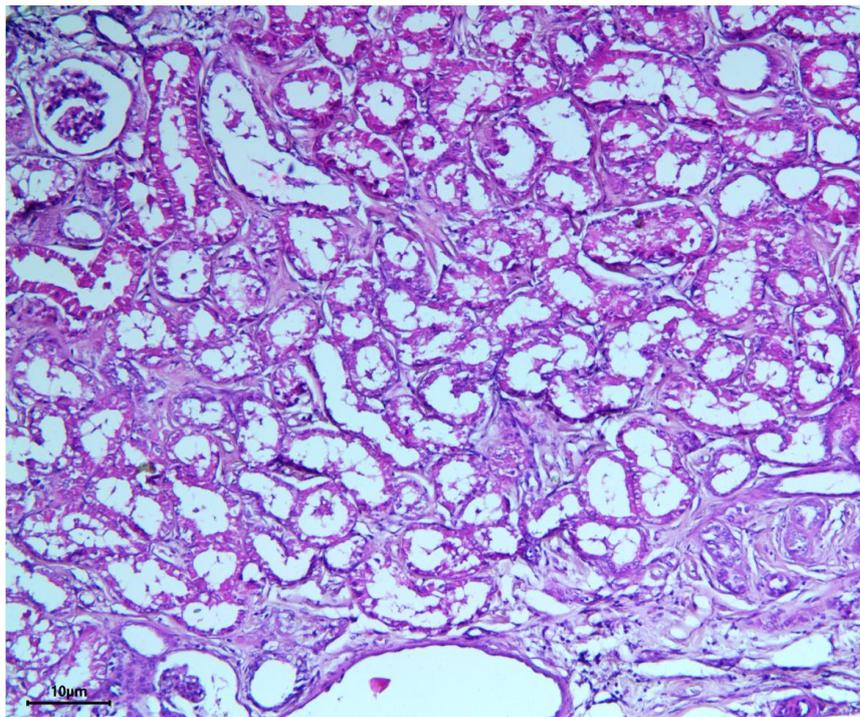
**Figura 13.** Corteza renal. A) 4X, H&E. Se observan glomérulos inmaduros y atróficos, espacio de Bowman dilatados (\*). B) 10X, H&E. Se observa atrofia glomerular, fibrosis intersticial (flecha negra) y depósitos basófilos amorfos (punta de flecha).



**Figura 14.** Cápsula y corteza renal a 10X, H&E. A) Se observa infiltrado inflamatorio linfocítico subcapsular con glomérulo inmadura (punta de flecha). B) Se observa engrosamiento por fibrosis de la cápsula renal y necrosis tubular (\*). C) Abundante infiltrado linfoplasmocítico intersticial subcapsular (punta de flecha).



**Figura 15.** Tejido renal, 10X, H&E. Se observa engrosamiento del intersticio de la médula renal con infiltrado linfocítico y necrosis tubular.



**Figura 16.** Tejido renal. 10X, H&E. Necrosis tubular con desprendimiento del epitelio.

**Anexo 1.****Tabla 6.** Análisis nutricional garantizado del alimento Equilibrio puppies todas las razas.

Humedad (Máx)	10%
Proteína Bruta (Mín)	32%
Grasas (Mín)	20 %
Fibras (Máx)	3%
Materia Mineral (Máx)	7%
Calcio (Máx)	1.3%
Fósforo (Mín)	0.8%
Inulina (Mín)	0.55%
Probiótico (Mín)	1%
Humedad (Máx)	10%
Proteína Bruta (Mín)	32%
Grasas (Mín)	20 %
Fibras (Máx)	3%
Materia Mineral (Máx)	7%
Calcio (Máx)	1.3%
Fósforo (Mín)	0.8%
Inulina (Mín)	0.55%
Probiótico (Mín)	1%

Ingredientes - Carne mecánicamente separada de pollo, Harina de menudos de pollo, Harina de Pescado, Arroz medio grano, Maíz integral molido, Afrecho de gluten de maíz 60, Grasa de pollo (preservada con tocoferol y esencia de romero), Aceite de pescado refinado, Levadura seca de cervecería, Semilla de linaza, Cloruro de potasio, Cloruro de colina, Hexametáfosfato de Sodio, Pulpa de remolacha, Extracto de Yucca schidigera, Probiótico, Inulina, Fosfato dicálcico, Propionato de calcio, Hidrolizado de pollo, Suplemento vitamínico, Suplemento micromineral trans quelatado.

**Tabla 7.** Enriquecimiento vitamínico y mineral del alimento Equilibrio puppies todas las razas.

Vitamina A	20000 UI
Vitamina B12	275 mcg
Vitamina C	200 mg
Vitamina D	2750 UI
Vitamina E	600 UI
Selenio	0.43 mg
Ácido Fólico	1.8 mg
Ácido Pantoténico	27.5 mg
Cobre	25 mg
Cobalto	0.55 mg
Hierro	275 mg
Yodo	3.3 mg
Potasio	5 mg
Manganeso	88 mg
Vitamina B1	25 mg
Vitamina B2	25 mg
Vitamina B6	18 mg
Vitamina H	1.8 mg
Vitamina K	2.2 mg
Vitamina PP	90 mg
Zinc	240 mg

## 5. DISCUSIÓN

El caso clínico expuesto para la redacción de la presente tesis fue de un canino Bulldog francés de 7 meses de edad. El paciente acudió a consulta veterinaria por dificultad respiratoria y deformación facial, de aparición aparentemente súbita. Al examen objetivo general se evidenció aumento de la frecuencia respiratoria y cardiaca, dificultad respiratoria y al examen objetivo particular de digestivo fue donde se observaron piezas dentales móviles y deformación de los huesos del cráneo.

Al momento se instauró tratamiento sintomático para dar manejo a los signos que se asociaron a un proceso anafiláctico, empleando corticosteroides para controlar la aparente reacción inflamatoria desmedida. Debido a los signos respiratorios observados, se comenzó con un tratamiento antibiótico de amplio espectro, por la posibilidad de presentar neumonía por broncoaspiración. La evolución no se consideró positiva luego de instaurado el tratamiento, por lo que se debió ahondar en el proceso diagnóstico realizando estudios colaterales.

Debido a la deformación facial observada, se indicó la realización de una radiografía de cráneo, la cual arrojó resultados compatibles con osteopenia por un proceso metabólico. En ésta se observó disminución de la radiodensidad a nivel de hueso dental alveolar, hueso maxilar y mandibular, y pérdida de la lámina dura periodontal con presencia de piezas dentarias de situadas. Esto coincidió con el reporte de un caso clínico en un cachorro de 6 meses de edad de raza Rhodesian, realizado por Lobetti, Pearson y Jimenes (1996), que presentaba también a nivel de las radiografías de cráneo una apariencia "flotante" de los dientes, con reabsorción del hueso alveolar y la lámina dura. Los huesos del cráneo y de la cavidad nasal tenían un aspecto afelpado y presentaban osteopenia. Estos hallazgos radiográficos, junto con el elevado fosfato sérico, fueron altamente indicativos de osteodistrofia fibrosa debida a hiperparatiroidismo renal secundario en ese caso. Según Tilley y Smith (2008), la manifestación clínica más importante asociada al hiperparatiroidismo renal secundario es la osteodistrofia fibrosa o "mandíbula de goma". La osteodistrofia es poco común en perros y gatos, pero ocurre con mayor frecuencia en pacientes inmaduros, presumiblemente porque el hueso en crecimiento metabólicamente activo es más susceptible a los efectos adversos del hiperparatiroidismo (Bartges y Polzin, 2011).

El diagnóstico diferencial basado en la hinchazón facial, pudo ser el resultado de una inflamación por picadura de insecto, penetración de un cuerpo extraño, traumatismo o neoplasia (Barczak, O'Connell y Mortier, 2020). Pero la radiografía de cráneo ayudó a diferenciar las posibles causas, descartando la posibilidad de haber sido picado por un insecto, al no observarse alteraciones de tejidos blandos. Además, se descartó la posibilidad de sufrir traumatismo por el historial clínico y la ausencia de dolor al examen objetivo general. Por otro lado, los hallazgos de la radiografía no evocaban una neoplasia. La osteopenia severa de la cabeza, especialmente en los huesos maxilares y mandibulares, fue indicativo de enfermedad ósea metabólica, asociado a hiperparatiroidismo renal o nutricional secundario. El perro fue alimentado con una dieta completa para el crecimiento (Equilibrio Puppies), por lo que se excluyó la posibilidad de asociar el proceso a

hiperparatiroidismo secundario nutricional, siendo que además el paciente no tenía anamnesis de presentar signos clínicos gastrointestinales, que pudieran ser compatibles con alteraciones de malabsorción y/o mala digestión. El caso clínico de una Rottweiler de 9 meses presentado por Barczak y colaboradores (2020), reportaron diagnósticos diferenciales similares, en su caso tomando como base los resultados de la tomografía computarizada, la cual les permitió descartar ciertas patologías mencionadas. En nuestro caso, los hallazgos de la radiografía fueron los empleados para arribar al diagnóstico.

Se realizaron estudios de laboratorio de sangre para conocer el estado del medio interno del paciente. Respecto al hemograma, se evidenció a nivel del recuento de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito, valores inferiores a los rangos de referencias. Los hallazgos fueron compatibles con una anemia normocítica, normocrómica. En los estudios solicitados no se estudió el recuento de reticulocitos, empleado para clasificar el tipo de anemia, según su capacidad de regeneración. Los autores Chew y Dibartola (2012), comentan que la anemia no regenerativa es común en enfermedad renal crónica, con grados variables, siendo el grado de anemia dependiente del grado de lesión renal, evaluado por la concentración de creatinina sérica. Según el autor King y colaboradores (1992), las causas de anemia son multifactoriales. Se ha descrito que la anomalía principal está dada por una falla en el funcionamiento de los riñones enfermos para producir eritropoyetina en respuesta a la hipoxia. La deficiencia de eritropoyetina puede verse exacerbada por la presencia de toxinas urémicas que pueden inhibir aún más la eritropoyesis. La uremia puede aumentar la fragilidad de los eritrocitos, lo que induce el desarrollo de hemólisis. Muchas toxinas urémicas han sido estudiadas como posibles causas de la anemia, dentro de las que se encuentra la PTH, que suele desempeñar un papel importante tanto en la inhibición de la hematopoyesis a nivel de la médula ósea, como en la hemólisis. Los sangrados secundarios a la presencia de úlceras orales y gastrointestinales, exacerbado por la presencia de defectos en la función plaquetaria, pueden contribuir al desarrollo de la anemia en la enfermedad renal avanzada. Según Greco (2001), los hallazgos de laboratorio característicos de la enfermedad renal crónica incluyeron azotemia y anemia normocítica, normocrómica, lo que coincide con el caso de estudio en este caso.

En la línea blanca del hemograma, se evidenció una leve neutrofilia tanto en valores relativos como absolutos, y linfopenia únicamente en los valores relativos. En el caso descrito por Tusa y Levy (2022), también se presentó en el conteo completo de células sanguíneas una leucocitosis moderada caracterizada por una neutrofilia madura. En el reporte del caso clínico de Alvarez Silva, Candanosa Aranda, Paredes y Rivera (1994), también se observó en la biometría hemática una leucocitosis ligera con neutrofilia y desviación hacia la izquierda. Lo que describe Lefman y Prittie (2019), sobre los biomarcadores de estrés en animales hospitalizados es que, la presencia de neutrofilia y linfopenia se asocia con un leucograma de estrés, el cual está caracterizado por el hallazgo neutrofilia, linfopenia y también monocitosis y eosinopenia. Por lo tanto, las alteraciones encontradas en este estudio coinciden con un diagnóstico de estrés en perros.

En lo que corresponde a la bioquímica sanguínea, los valores de perfil renal tanto urea como creatinina sérica se presentaron aumentados de forma severa y moderada respectivamente. Las concentraciones de urea y creatinina séricas

aumentan por encima de los valores normales, incrementándose simultáneamente en la enfermedad renal crónica, secundario al mal funcionamiento renal asociado a la patología de base. La disminución de la tasa de filtración glomerular que se asocia a la disminución del parénquima funcional es la responsable del acúmulo de productos de desecho del metabolismo, como es el caso del biomarcador de creatinina sérica (Bartges, 2012). Esto concuerda con los reportes de los casos sobre displasia renal canina de los autores Luke, Kelly, Darke y Gaskell, 1980; Font, Ferrer, Closa y Mascort, 1991; Brum, Juliano, Souza, Fleury y Damasceno, 2008; Tusa y Levy, 2022, en los cuales en todos se obtuvieron valores séricos elevados, tanto de creatinina como de urea. En este caso de estudio, no fue posible realizar la evaluación de la orina, que con seguridad hubiera brindado confirmación de la disfunción renal, por medio de la presencia de isostenuria (Bartges y Polzin, 2011).

En lo que respecta al funcional hepático, la enzima que se encontró severamente por encima de su valor de referencia fue la fosfatasa alcalina. Esta enzima tiene asociación con la presencia de alteraciones óseas. La fosfatasa alcalina se encuentra en la mayoría de los órganos, y en suero canino se han identificado tres isoenzimas, que incluyen la isoenzima del hígado, la del hueso y la inducida por corticosteroides. Se considera importante el valor de la isoenzima proveniente del hueso para determinar la relación entre la actividad de esta enzima en suero y las enfermedades neoplásicas de huesos, así como enfermedades metabólicas y nutricionales (Sanecki, Hoffmann, Hansen y Schaeffer, 1993). En el presente caso la alteración bioquímica se asoció al trastorno óseo, observado clínica y radiográficamente.

Por otro lado, la ultrasonografía abdominal arrojó alteraciones en la definición corticomedular, y el tamaño y longitudinal renal se encontraron disminuidos. Según Bartges y Polzin (2011), la medición de la longitud del riñón es un parámetro ecográfico importante (rango de normalidad 5.5-9.1 cm). En nuestro paciente, las dimensiones renales fueron moderadamente inferiores, lo que coincide con el reporte del caso clínico de Lobetti y colaboradores (2008), donde en el examen de ultrasonido, el riñón izquierdo se encontraba pequeño y con márgenes irregulares, y se observaba con escasa distinción corticomedular, presentando además el parénquima difusamente hiperecogénico. Los hallazgos evidenciados en nuestro caso de estudio, también se pudieron asociar con los casos reportados por Cavallera y colaboradores (2021), de pacientes caninos, en los cuales, en los estudios ecográficos, los riñones se presentaron con tamaño y forma normales o se encontraban un poco más pequeños de lo normal. Además, reportaron en todos los perros que la ecogenicidad de la corteza y la médula estaban aumentadas en varios grados, la definición corticomedular disminuida y no se identificaron lesiones focales del parénquima renal, evidenciándose ectasia leve de la pelvis renal presente en todos los casos, pero en ausencia de urolitiasis. La disminución del tamaño renal puede verse en trastornos congénitos del desarrollo tales como hipoplasia o displasia, así como en enfermedades crónicas, enfermedad renal degenerativa y terminal. Los hallazgos ecográficos concurrentes pueden incluir riñones de forma irregular, cortezas hiperecóticas y disminución de la distinción corticomedular (Bartges y Polzin, 2011).

A nivel de la anatomía patológica, las alteraciones macroscópicas fueron evidentes, con disminución del tamaño promedio de ambos riñones, de color rosa

pálido, con aspecto gelatinoso y consistencia elástica. Estos hallazgos coinciden con un estudio realizado en perros jóvenes con enfermedad renal avanzada, de los autores Lucke y colaboradores (1980), donde se evidenció a nivel macroscópico durante necropsias, la presencia de riñones con un tamaño leve o marcadamente reducido. Además, las cápsulas renales se desprendían con facilidad variable y en la mayoría de los casos las superficies subcapsulares eran finamente granulares o nodulares. Los riñones tenían superficies de corte firmes o gomosas y las cortezas eran irregularmente estrechas y pálidas, mientras que la médula era normal o pálida y fibrosa. Estos hallazgos coinciden con lo encontrado en este presente trabajo de tesis, donde al corte longitudinal los riñones se observaron pálidos a nivel de la corteza y médula, y la cápsula fue fácilmente desprendida. Por otro lado, en el estudio realizado por Ohara, Kobayashi, Tsuchiya, Furuoka y Matsui (2011), se reporta en el análisis macroscópico de los riñones, que ambos eran firmes y de tamaño pequeño con superficie rugosa. En la superficie de corte de los riñones, la relación corticomedular se redujo notablemente.

A nivel microscópico, la estructura glomerular se encontró atrofiada, siendo la gran mayoría glomérulos inmaduros, presentando una dilatación marcada del espacio de Bowman. Además, se evidenciaron alteraciones crónico-degenerativas como necrosis tubular, fibrosis intersticial y capsular, depósitos de minerales en la corteza renal, granulomas inflamatorios e infiltrado linfocítico en el parénquima. Según McKay, Seguin, Ritchey y Levy (2004), en su estudio de dos caninos cachorros, también fue evidente a nivel histológico una marcada dilatación del espacio de Bowman, acompañada de atrofia glomerular. Presentaron a nivel del intersticio fibrosis regional moderada, infiltrado por linfocitos y células plasmáticas. Particularmente en la médula, se evidenció contenido irregular, oscuro basófilo acorde a mineralización. Por otro lado, en el reporte de caso clínico de un Bóxer realizado por los autores Brum y colaboradores (2008), se constató a nivel de la anatomía patológica de los riñones, una cantidad reducida de glomérulos y diferenciación asincrónica de nefronas, caracterizada por la presencia de glomérulos inmaduros. También se presentaron alteraciones degenerativas como moderada fibrosis intersticial cortical difusa. El informe clínico y anatomopatológico presentado en este reporte permitió establecer el diagnóstico de displasia renal de etiología desconocida con intensa osteodistrofia fibrosa, probablemente como resultado de hiperparatiroidismo secundario, al igual que lo sucedido en el caso clínico de "Rocky".

La presencia de azotemia, anemia, cambios estructurales ecográficos renales, junto con los hallazgos histopatológicos mencionados en el parénquima renal, fueron compatibles con lesiones renales crónicas, que al relacionarlas con la edad del paciente, raza y evolución de la enfermedad fueron acordes con displasia renal. De forma similar, en el reporte de caso sobre lesiones orales asociadas a hiperparatiroidismo renal secundario en una Bulldog inglés, descrito por Headley y colaboradores (2008), se llegó al diagnóstico en base a los hallazgos clínicos, condiciones individuales del paciente, hallazgos radiológicos, ultrasonografía, hemograma, perfil renal, y lesiones macroscópicas y microscópicas obtenidas de los riñones.

En nuestro trabajo de tesis, el trastorno congénito compatible con las lesiones renales descritas fue la displasia renal. El término displasia renal se refiere al

desarrollo desorganizado del parénquima, caracterizado por la presencia de estructuras en el riñón inadecuadas para la etapa de crecimiento del animal (Chew y Dibartola, 2011). Se ha observado predisposición al desarrollo de displasia renal en varias razas caninas, entre ellas el Bulldog (Hoskins, 1993; Segev, 2021). Comentan Álvarez y colaboradores (1994), que después del hombre, el perro es la especie más afectada y existe cierta predisposición a la aparición de displasia renal en las razas Lhasa apso, Shih tzu, Gran danés, Samoyedo, Alaska malamute, Bulldog, King Charles spaniel y Norwegian elkhound.

Los cachorros con displasia renal suelen presentarse como clínicamente normales durante largos períodos de tiempo antes de que se presenten signos de enfermedad renal crónica. La edad de inicio de los signos clínicos varía de 4 semanas a 5 años. Sin embargo, la mayoría de los casos son diagnosticados antes de los 2 años de edad (Greco, 2001). Como en los casos clínicos reportados por los autores Bruder, Shoieb, Shirai, Boucher y Brodie (2010), donde 4 casos de caninos de raza Beagle fueron diagnosticados con displasia renal a las edades de 9 meses, 11 meses, 13 meses y 5 años. De forma similar, fue reportado un caso de displasia renal en un canino de raza Maltes de 12 meses de edad, escrito por los autores De Andrade Oliveira Cruz, Freitas Silva, Lessa Silva y Santiago Alberto Carlos (2019). El momento de presentación de los signos clínicos, asociados a la presencia de displasia renal, varían de semanas a años, dependiendo del estado de la función renal. Los signos clínicos informados, con mayor frecuencia incluyen letargo, inapetencia, vómitos, pérdida de peso, retraso en el crecimiento, poliuria y polidipsia (Tusa y Levy, 2022). Estos hallazgos son compatibles con lo reportado en el presente trabajo de tesis.

El diagnóstico de displasia renal se puede sospechar con base en características individuales del paciente, la historia clínica, los hallazgos del examen físico, los hallazgos de laboratorio y las imágenes diagnósticas, pero es necesaria la histopatología a través de una biopsia renal para llegar al diagnóstico definitivo (Tusa y Levy, 2022). Las lesiones primarias microscópicas de displasia renal incluyen diferenciación asincrónica de nefronas, mesénquima persistente, conductos metanéfricos persistentes, epitelio tubular atípico y metaplasia disontogenética. Comúnmente asociados con estas lesiones, existe una serie de cambios secundarios compensatorios, degenerativos e inflamatorios (Lobetti y colaboradores 1996). La diferenciación asincrónica de nefronas se refiere a la presencia de glomérulos y/o túbulos fetales inmaduros dentro de un riñón maduro (Picut y Lewis, 1987). En nuestro estudio, las nefronas fetales fueron la característica más consistente de displasia renal. Las características morfológicas del trastorno son bastantes similares entre razas e incluyen una corteza pequeña y firme con fibrosis intersticial, dilatación tubular y atrofia, glomeruloesclerosis e infiltrados celulares minerales e inflamatorios (Hoskins, 1993).

Recientemente, se ha propuesto el término “desarrollo renal defectuoso” para reemplazar el término antiguo y a veces mal utilizado “displasia renal” para describir un tipo de enfermedad renal juvenil. La característica histológica dominante del desarrollo renal defectuoso es la presencia y persistencia de glomérulos fetales inmaduros (Cavalera et al., 2018).

En el presente trabajo se consideró que existieron ciertas limitantes, que pudieran haber complementado los datos obtenidos. Lamentablemente, no se determinaron en este caso los niveles séricos de calcio, fósforo y parathormona. Así como tampoco se realizó el conteo de reticulocitos para poder categorizar el tipo de anemia. No fue posible realizar la evaluación de la orina, que hubiera colaborado en confirmar la azotemia renal. De todas formas los hallazgos en este caso son fuertemente indicativos de hiperparatiroidismo secundario renal, ya que, las alteraciones en los distintos estudios se asociaron con dicha patología.

## **6. CONCLUSIONES:**

En el presente trabajo de tesis, se desarrolló el caso clínico de un cachorro Bulldog francés con un diagnóstico de enfermedad renal crónica de origen congénito asociada a la presencia de displasia renal, la cual desencadenó un hiperparatiroidismo renal secundario. El propósito de esta tesis fue brindar información relevante sobre dicha patología y su causa renal.

El hiperparatiroidismo renal secundario es una patología poco frecuente en la clínica de pequeños animales. Resulta ser de gran interés ya que se presenta más comúnmente en pacientes jóvenes, siendo además una patología de mal pronóstico, ya que se da a consecuencia de la enfermedad renal crónica terminal.

Clínicamente esta enfermedad presenta de forma característica la alteración radiológica denominada “mandíbula de goma”, junto a otros signos clínicos y de laboratorio asociados a la uremia. Pero es fundamental poder realizar anatomía patológica de los riñones para poder llegar a la causa primaria del desorden renal.

En este caso, al realizar la histopatología renal se reveló la presencia de lesiones microscópicas compatibles con displasia renal, de origen congénito, dada la raza y edad del paciente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez Silva, A., Candanosa Aranda, E., Paredes, J., y Rivera, G. (1994). Hallazgos clínico-patológicos de dos casos de displasia renal en perros. *Veterinaria México*, 25(4), 363-365.
- Arenas, M. D. (2020). *Alteraciones del metabolismo mineral: Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, FGF-23, Klotho*. Recuperado de <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-alteraciones-del-metabolismo-mineral-calcio-311>.
- Bacic, A., Kogika, M.M., Barbaro, K.C., Iuamoto, C.S., Simoes, D.M.N., y Santoro, M.L. (2010). Evaluation of albuminuria and its relationship with blood pressure in dogs with chronic kidney disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(2), 203-209.
- Barczak, E., O'Connell, E., y Mortier, J.R. (2020). Clinical, CT and ultrasonographic features of renal secondary hyperparathyroidism in a juvenile dog. *Veterinary Record Case Reports*, 8(3), 1-6.
- Bartges, J. (2012). Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 42(4), 669-692.
- Bartges, J., y Polzin, D. (2011). *Nephrology and urology of small animals*. Ames: Wiley-Blackwell
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., y Watson, A.D.J. (2003). Creatinine in the Dog: A Review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32(4), 162-179.
- Bruder, M.C., Shoieb, A.M., Shirai, N., Boucher, G.G., y Brodie, T.A. (2010). Renal dysplasia in Beagle dogs: four cases. *Toxicologic pathology*, 38(7), 1051-1057.
- Brum, K. B., Juliano, R. S., Souza, M.A., Fleury, L.F.F., y Damasceno, A.D. (2008). Renal dysplasia in a Boxer dog: case report. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 60(5), 1084-1088.
- Cavalera, M.A., Gernone, F., Uva, A., D'ippolito, P., Roura, X. y Zatelli, A. (2021). Clinical and histopathological features of renal maldevelopment in boxer dogs: A retrospective case series (1999–2018). *Animals*, 11(3), 1-8.
- Chandran, M., y Wong, J. (2019). Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: An endocrine and renal perspective. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(4), 391-399.
- Chew, D.J., Dibartola, S.P., y Schenck, P.A. (2011). *Canine and Feline Nephrology and Urology* (2ª ed.). St. Louis: Elsevier.

- Cortadellas, O. (2010). *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina*. Zaragoza: Servet.
- Cortadellas, O., y Fernandez-del Palacio, M.J. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. *Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA*, 32(4), 215-223.
- Coyne, M., Szlosek, D., Clements, C., McCrann, D., y Olavessen, L. (2020). Association between breed and renal biomarkers of glomerular filtration rate in dogs. *Veterinary Record*, 187(10), 1-11.
- Davis, E.M. (2015). Oral manifestations of chronic kidney disease and renal secondary hyperparathyroidism: A comparative review. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32(2), 87-98.
- De Almeida Freitas, R., Fernandes Porto, A., Dos Santos Filho, M., y Pereira Paiva, J. (2017). Fibrous osteodystrophy in elderly canine secondary to chronic kidney disease: Case report. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 39(3), 215-220.
- De Andrade Oliveira Cruz, T.N., Freitas Silva, J., Lessa Silva, F., y Santiago Alberto Carlos, R. (2019). Renal dysplasia in a Maltese dog. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47(1), 1-5.
- Dellmann, H.D. (1994). *Histología veterinaria* (2ª ed.). Zaragoza: Acribia.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., y Wensing, C.J.G. (2012). *Anatomía veterinaria* (4ª ed.). Ciudad de México: El Manual Moderno.
- Ettinger, S.J., y Feldman, E.C., Cote, E. (2021). *Tratado de medicina interna veterinaria* (8ª ed.). Zaragoza: Edra.
- Fominya Garcia, H. (2010). *Atlas de ecografía clínica abdominal en pequeños animales*. Buenos Aires: Intermédica.
- Font, A., Ferrer, L., Closa, J.M., y Mascort, J. (1991). Renal dysplasia in a Brie sheepdog. *Journal of Small Animal Practice*, 32, 640-642.
- Foster, J.D. (2016). Update on Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1131-1149.
- Bruel, A., Christensen, E.I., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K., y Geneser, F. (2012). *Geneser Histología* (4ª ed.). Madrid: Panamericana.
- Maxie, G.M. (2007). *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals* (5ª ed., Vol. 1). Edinburgh: Elsevier.
- Greco, D.S. (2001). Congenital and inherited renal disease of small animals. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 31(2), 393-399.

- Gutiérrez, O.M., Mannstadt, M., Isakova, T., Rauh-Hain, J.A., Tamez, H., Shah, A., ... Wolf, M. (2008). Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*, 359(6), 584-592.
- Guyton, A.C., y Hall, J.E. (2006). *Tratado de fisiología médica* (11ª ed.). Madrid: Elsevier.
- Headley, S.A., Veltrini, V., Fuck, E.J., Thomaselli Fuck, E., Everton Curti, C., Mais ... Faria Dos Reis, A.C. (2008). Oral lesions associated with renal secondary hyperparathyroidism in an English bulldog. *Semina: Ciências Agrarias*, 29(2), 407-412.
- Hoppe, A., y Karlstam, E. (2000). Renal dysplasia in boxers and Finnish harriers. *Journal of Small Animal Practice*, 41(9), 422-426.
- Hoskins, J.D. (1993). *Pediatría veterinaria*. Ciudad de México: Interamericana.
- Kalfa, N., Veyrac, C., Dubois, C., Morin, D., López, C., y Averous, M. (2010). Malformaciones congénitas del riñón. *EMC - Urología*, 42(1), 1-21.
- King, L.G., Giger, U., Diserens, D., y Nagode, L.A. (1992). Anemia of Chronic Renal Failure in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6(5), 264-270.
- Klein G. B. (2014). *Cunningham Fisiología veterinaria* (5ª ed.). Barcelona: Elsevier.
- König, H.E., y Liebich, H.G. (2011). *Anatomía de los animales domésticos* (2ªed.). Madrid: Panamericana.
- Krook, L., y Whalen, J.P. (2010). Nutritional secondary hyperparathyroidism in the animal kingdom: Report of two cases. *Clinical Imaging*, 34(6), 458-461.
- Lefman, S.H., y Prittie, J.E. (2019). Psychogenic stress in hospitalized veterinary patients: Causation, implications, and therapies. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(2), 107-120.
- Lobetti, R.G., Pearson, J., y Jimenes, M. (1996). Renal dysplasia in a Rhodesian ridgeback dog. *Journal of Small Animal Practice*, 37(11), 552-555.
- Londoño, L. (2022). *Manual de nefrología crítica en perros y gatos*. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias.
- Luke, V.M., Kelly, D.F., Darke, P.G. G., y Gaskell, C.J. (1980). Chronic renal failure in young dogs—possible renal dysplasia. *Journal of Small Animal Practice*, 21(3), 169-181.
- McKay, L.W., Seguin, M.A., Ritchey, J.W., y Levy, J.K. (2004). Juvenile nephropathy in two related Pembroke Welsh corgi puppies. *Journal of Small Animal Practice*, 45(11), 568-571.

- Ohara, K., Kobayashi, Y., Tsuchiya, N., Furuoka, H., y Matsui, T. (2001). Renal Dysplasia in a Shih Tzu Dog in Japan. *Journal of Veterinary Science*, 63(10), 1127-1130.
- Picut, C.A., y Lewis, R.M. (1987). Microscopic features of canine renal dysplasia. *Veterinary Pathology*, 24(2), 156-163.
- Pineda Martos, C.M., y López Villalba, I. (2020). *Enfermedad renal crónica*. Zaragoza: Servet.
- Redondo, E., Masot, A.J., Gázquez, A., Franco, A., y Soler, F. (2007). *Atlas Práctico de histología veterinaria*. Madrid: Interamericana McGraw-Hill.
- Rousset-Rouvière, C., y Tsimaratos, M. (2010). Malformaciones renales. *EMC - Pediatría*, 45(2), 1-6.
- Sanchez-Gonzalez, M.C., Salanova, L., y Ruano, P. (2011). FGF-23: ¿solo regulador del metabolismo del fósforo o algo más? *Reumatología clínica*, 7(2), 5-7.
- Sanecki, R.K., Hoffmann, W.E., Hansen, R., y Schaeffer, D.J. (1993). Quantification of Bone Alkaline Phosphatase in Canine Serum. *Veterinary Clinical Pathology*, 22(1), 17-23.
- Sarkiala, E.M., Dambach, D., y Harvey, C.E. (1994). Jaw lesions resulting from renal hyperparathyroidism in a young dog: case report. *Journal of Veterinary Dentistry*, 11(4), 121-124.
- Segev, G., Meltzer, H., y Shipov, A. (2016). Does Secondary Renal Osteopathy Exist in Companion Animals? *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(6), 1151-1162.
- Tabacchi, L., Chavera, A.C., Perales, R.C., Sandoval, N.C., Santillan, G.A., Palacios, C.E., y Malca, S.O. (2004). Primer reporte de nefropatía juvenil (displasia renal) en una golden retriever. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 15(2), 179-184.
- Tilley, L.P., y Smith, F.W.K. (2008). *Blackwell's la consulta veterinaria en 5 minutos* (4ª ed.). Buenos aires: Intermédica.
- Tusa, N.V., y Levy, N.A. (2022). Congenital bilateral renal dysplasia in a Cavalier King Charles Spaniel. *Veterinary Record Case Reports*, 10(3), 4-11.
- Weller, R.E., Cullen, J., y Dagle, G.E. (1985). Hyperparathyroid disorders in the dog: primary, secondary and cancer-associated (pseudo). *Journal of Small Animal Practice*, 26(6), 329-341.
- World Small Animal Veterinary Association. (2013). *Body Condition Score*. Recuperado de <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Body-Condition-Score-Dog.pdf>.

