

Recepción: 16 de octubre de 2018

Aprobación: 3 de marzo de 2019

HIPERPARATIROIDISMO NUTRICIONAL SECUNDARIO O “COQUERA”: ¿ES EL BIOMARCADOR CTX EL FUTURO PARA SU DIAGNÓSTICO?

SECONDARY NUTRITIONAL HYPERPARATHYROIDISM OR
“COQUERA”: IS THE BIOMARKER CTX THE FUTURE FOR ITS
DIAGNOSIS?

Mario Andrés Villa Ruiz

Magister en Ciencias Veterinarias
Universidad de la Salle.
(Bogota DC, Colombia)
docvilla@yahoo.com

Juanita Rico Almanza

MSc. En Bienestar, producción y salud animal
Universidad de la Salle.
(Bogota DC, Colombia)
juanitaricodmv@gmail.com

Resumen

La importancia del calcio en muchos procesos metabólicos es conocida, y su importante relación con la salud y las bajas tasas de supervivencia han sido reportadas. En Colombia, el hiperparatiroidismo secundario nutricional por deficiencias de calcio, está reportado y ha sido reconocido desde hace décadas como patología con signos clínicos que se hacen evidentes tardíamente y puede comenzar con signos leves como claudicaciones intermitentes, pero solo pacientes con cambios severos son evaluados por desmineralización, principalmente en huesos de la cabeza. Esto genera un gran impacto por pérdida de animales por problemas musculoesqueléticos. Adicional a esto, múltiples factores nutricionales y de manejo en la producción equina en el país, pueden afectar la absorción y el metabolismo de calcio, exacerbando la incidencia de la enfermedad. Y aunque se realizan pruebas diagnósticas, solo confirman el cuadro avanzado y no se han estudiado pruebas para un diagnóstico temprano de resorción, antes que las lesiones avancen. El objetivo es entender la enfermedad y evaluar la posibilidad diagnóstica del Telopéptido carboxilo terminal del colágeno I (CTX I) en una etapa temprana de la enfermedad disminuyendo su impacto atlético y económico. Se realizó revisión de fuentes impresas y electrónicas, consultando bases de datos y revistas depositadas en Universidades, sin restricción de fecha, con descriptores en todos los idiomas relacionados a la enfermedad y diagnóstico. Y se evaluaron las opciones del uso de CTX en el diagnóstico de problemas de resorción ósea.

Palabras claves: hiperparatiroidismo; Resorción ósea; CTX; osteítis fibrosa; biomarcadores.

Abstract

The importance of calcium in many metabolic processes is well known, and its important relationship to health and low survival rates have been reported. In Colombia, secondary nutritional hyperparathyroidism due to calcium deficiencies is reported and it has been recognized for decades as a pathology with clinical signs that become evident later and may begin with slight signs such as intermittent claudications, but only patients with serious changes are evaluated by demineralization, mainly in the bones of the head. This causes a big impact because of the loss of animals due to muscle-skeletal problems. In addition to this, multiple nutritional and management factors in equine production in the country can affect the absorption and metabolism of calcium, exacerbating the incidence of disease. Although diagnostic tests are performed, they only confirm the advanced condition and no tests have been studied for early diagnosis of resorption, before the lesions progress. The objective is to understand the disease and evaluate the diagnostic possibility of collagen I terminal carboxyl telopeptide (CTX I) during an early stage of the disease, decreasing its athletic and economic impact. A review of printed and electronic sources was carried out, by consulting databases and journals registered in Universities, without date restriction, with descriptors in all languages related to the disease and diagnosis. The options for the use of CTX in the diagnosis of bone resorption problems were evaluated.

Keywords: hyperparathyroidism; bone resorption; CTX; fibrous osteitis; biomarkers.

**HIPERPARATIROIDISMO NUTRICIONAL
SECUNDÁRIO OU “COQUERA”: O
BIOMARKER CTX É O FUTURO PARA O SEU
DIAGNÓSTICO?**

Resumo

Sabe-se a importância do cálcio em muitos processos metabólicos, e sua importante relação com a saúde e baixas taxas de sobrevivência foram relatadas. Na Colômbia, o hiperparatireoidismo nutricional secundário devido a deficiências de cálcio foi relatado por décadas como uma patologia com sinais clínicos que se tornam evidentes tardiamente e podem começar com sinais leves, como claudicação intermitente, mas apenas pacientes com alterações graves são avaliados por desmineralização, principalmente nos ossos da cabeça. Isso gera um grande impacto devido à perda de animais devido a problemas musculoesqueléticos. Além disso, múltiplos fatores nutricionais e de manejo na produção de equinos no país podem afetar a absorção e o metabolismo do cálcio, exacerbando a incidência da doença. E, embora os testes diagnósticos sejam realizados, eles apenas confirmam o quadro avançado e nenhum teste foi estudado para um diagnóstico precoce de reabsorção, antes do progresso das lesões. O objetivo é compreender a doença e avaliar a possibilidade diagnóstica do telopeptídeo carboxil terminal do colágeno I (CTX I) em um estágio inicial da doença, reduzindo seu impacto atlético e econômico. Foi realizada uma revisão das fontes impressas e eletrônicas, consultando bancos de dados e periódicos depositados nas universidades, sem restrição de data, com descritores em todos os idiomas relacionados à doença e diagnóstico. E foram avaliadas as opções para o uso do CTX no diagnóstico de problemas de reabsorção óssea.

Palavras-chave: hiperparatireoidismo; Reabsorção óssea; CTX; osteíte fibrosa; biomarker.

**HYPERPARATHYROIDIE NUTRITIONNELLE
SECONDAIRE OU «COQUERA» : LE
BIOMARQUEUR CTX EST-IL LE FUTUR POUR
SON DIAGNOSTIC ?**

Résumé

L'importance du calcium dans plusieurs processus métaboliques est bien connue, et sa relation importante avec la santé et ses taux de survie faibles ont été rapportés. En Colombie, l'hyperparathyroïdie nutritionnelle secondaire due à des carences en calcium est signalée et reconnue depuis des décennies comme une pathologie dont les signes cliniques se manifestent avec du retard et peuvent commencer par des signes légers comme des claudications intermittentes, mais seulement chez les patients qui subissent de graves changements, la déminéralisation est effectuée principalement au niveau des os de la tête. Ceci provoque un impact important en raison de la perte d'animaux due à des problèmes muscle-squelettiques. D'autre part, de multiples facteurs nutritionnels et de gestion de la production équine dans le pays peuvent affecter l'absorption et le métabolisme du calcium, en exacerbant ainsi l'incidence de la maladie. Et même si des tests diagnostiques sont effectués, ils ne confirment que le pronostic avancé et aucun test n'a été étudié pour un diagnostic précoce de la résorption, avant que les lésions n'évoluent. L'objectif est de comprendre la maladie et d'évaluer la possibilité de diagnostiquer le telopeptide carboxyle terminal de collagène I (CTX I) dans un stade précoce de la maladie, réduisant son impact athlétique et économique. On a révisé les sources imprimées et électroniques, les bases de données de consultation et les revues déposées dans les universités, sans restriction de date, avec des descripteurs dans toutes les langues liées à la maladie et au diagnostic. Les options pour l'utilisation du CTX dans le diagnostic des problèmes de résorption osseuse ont été évaluées.

Mots-clés: hyperparathyroïdie; résorption osseuse; CTX; ostéite fibreuse; biomarqueurs.

INTRODUCCIÓN

El Hiperparatiroidismo Nutricional Secundario (HNS), conocido como "coquera" o supuesta inflamación de la nariz, que en Colombia se consideraba era producida por muermos o catarros mal curados o por el polen del pasto *pará* (Caballero, 1906), también llamado osteítis fibrosa, es una enfermedad reconocida, reportada y muy bien descrita por patólogos y clínicos desde hace décadas atrás (Von Recklinghauser, citado en Krook y Lowe, 1964; Villafañe y Luque, 1980); y, aunque se ha reportado repetidamente en la práctica veterinaria (Maidana, Avalos y Cáceres, 2014), ha sido subestimado durante años en Colombia y Suramérica, y sigue siendo una enfermedad antigua pero presente (Stewart, Liyou y Wilson, 2010; Agudelo et al., 2015).

A pesar de los reportes de casos, existen muy pocas publicaciones de carácter investigativo, muy probablemente porque se considera una enfermedad del tercer mundo (Toribio, 2010), y porque solo suele ser motivo de consulta cuando la deformación facial es muy evidente (Ospina, Doncel y Verjan García, 2014).

Sus orígenes y variables clínicas se han descrito y la causa confirmada es una deficiencia crónica de calcio, ya sea por bajo suministro de este o por otras alteraciones que afectan su homeostasis (Swartzman, Hintz, y Schryver, 1978; Villafañe y Luque, 1980; Blaney Gartner y McKenzie, 1981).

Es muy importante destacar que, con frecuencia, el primer signo clínico es una cojera insidiosa y variable (Varnell, 1860) y el veterinario no enfatiza en que esta enfermedad causa claudicación aunque se reporta en los textos (Toribio, 2010; Ross y Dyson, 2010), y no se tiene en cuenta que se pueden ver estadios diferentes a la de osteodistrofia fibrosa con abombamiento de los huesos de la cabeza.

Teniendo en cuenta los estadios de desarrollo de la patología y que se producen claudicaciones y otros problemas musculoesqueléticos, y estos problemas son un motivo frecuente de consulta en veterinaria de equinos y son los primeros causantes de pérdida de caballos de alto nivel en el mundo y tanto su diagnóstico como manejo son de alta complejidad y costo (Egenvall, Bonnett, Olson, Penell y Emanuelson, 2006) y que en Colombia desde hace más de 30 años (Villafañe y Luque, 1980) se han reportado casos de origen nutricional y con alteraciones del aparato locomotor relacionadas con la enfermedad en equinos (David, Cohen y Nachreiner, 1997; Agudelo *et al.*, 2015), se debe considerar la influencia que tienen estos desbalances sobre el desarrollo y posterior desempeño atlético en los equinos e inclusive su relación con la mortalidad en pacientes hospitalizados (Vinocur, Brass, Depra, Da Cas y Silva, 1999; Maidana *et al.*, 2014; Lyle-Dugas, Giguère, Mallicote, MacKay y Sánchez, 2016).

El problema de esta enfermedad es un diagnóstico temprano, ya que las pruebas hasta ahora disponibles

El Hiperparatiroidismo Nutricional Secundario (HNS), conocido como "coquera" o supuesta inflamación de la nariz

A diferencia de otras especies, se tiene en cuenta que en el equino más del 75 % del calcio es absorbido en el tracto digestivo

no han logrado ser concluyentes y prácticas de realizar para un diagnóstico y manejo oportuno de la patología (Toribio, 2011).

Se considera prioritario en nuestro medio, el estudio y evaluación de métodos diagnósticos que permitan la detección y prevención de esta enfermedad que está impactando gravemente la producción equina de nuestro país. Por esto, se realizó una revisión panorámica de fuentes impresas y electrónicas, consultando las bases de datos en MEDLINE, DOAR, PLOS ONE, SCOPUS, SciELO, DIALNET Y WOS, y en las revistas depositadas en la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de la Salle, sin restricción de fecha o idioma, con los descriptores relacionados a la enfermedad y su diagnóstico. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio y se revisaron documentos primarios y secundarios, seleccionando 29, ordenando y priorizando en el diagnóstico, y luego según el aporte histórico y de contextualización del problema y ante la deficiencia de estudio e investigación sobre la enfermedad, se complementó la búsqueda con la lectura y rastreo de bibliografía referenciada en los artículos.

Marco teórico

En el equino, los niveles y requerimientos de calcio varían mucho entre las diferentes edades y estados fisiológicos (Berlin y Aroch, 2009), y se

alteran fácilmente con la actividad física (Restrepo, Méndez, Triana, Cardona y Orozco, 2010). Muchos procesos celulares dependen del calcio como regulador (Toribio, 2011), siendo necesario para la coagulación, la función neuromuscular, la contracción muscular, la activación enzimática, la secreción hormonal, la división celular y la estabilidad de membrana. Hace parte de la muerte celular con la producción de radicales libres, la liberación de citoquinas, la activación de proteasas y la apoptosis (Toribio, 2011). También se ha reportado la relación del calcio sanguíneo y el aumento de la paratohormona (PTH) con el pronóstico en pacientes hospitalizados (Lyle-Dugas *et al.*, 2016; Hurcombe *et al.*, 2009).

Sabemos que el calcio se encuentra en tres compartimientos, pero el 99 % está en los huesos como hidroxapatita y el 1 % en tejidos blandos y líquido extracelular (Toribio, 2010). La albumina transporta el calcio dependiendo de su carga y la homeostasis depende de tres sistemas (renal, digestivo y óseo) y tres hormonas (PTH, calcitonina y calcitrol) (Hurwitz, 1996; Toribio, Kohn, Chew, Sams y Rosol, 2001). También, se han estudiado otras moléculas, genes y factores que están involucrados en el metabolismo del calcio (De Behr *et al.*, 2003).

A diferencia de otras especies, se tiene en cuenta que en el equino más del 75 % del calcio es

absorbido en el tracto digestivo (Meyer y Coenen, citado en Kienzle y Zorn, 2006; Toribio, 2011), principalmente a nivel del intestino delgado (Cehak *et al.*, 2012). De ahí que sea muy importante cuando se afecta su disposición o absorción en la dieta (Vitti *et al.*, 2008), el principal factor que altera su biodisponibilidad es la relación concentrado/forraje dependiente de la relación calcio/fósforo en los cereales (Meyer *et al.*, citados en Kienzle y Zorn, 2006). También, los fitatos y oxalatos de los forrajes afectan su absorción en gran proporción (Van Doorn, Everts, Wouterse y Beynen, 2004; Hintz, Schryver, Doty, Lakin y Zimmerman, 1984; Meyer y Coenen, citado en Kienzle y Zorn, 2006).

Se destaca también que, en los equinos, el uso de los glucocorticoides disminuye la absorción de calcio y aumenta la resorción ósea, siendo esto de gran importancia, ya que es un tipo de medicamento que se usa habitualmente en diferentes trastornos médicos (Glade, Krook, Schryver y Hintz, 1982).

La excreción del calcio se hace principalmente en los riñones, por sudor, leche, materia fecal y en los fetos, y la reabsorción renal se da en los túbulos proximales (casi el 65 a 70 %) en el asa de Henle y en los túbulos distales (Hall, 2011), la excreción fraccional es alta (5 a 10 %) y las pérdidas endógenas o gasto, están entre 20 y 25

mg/Kg/día (Toribio, 2011).

Homeostasis del calcio

La homeostasis del calcio depende de la PTH, la cual tiene una vida media de 5 a 10 minutos en sangre (Klein, 2013). Un descenso en la concentración de calcio ionizado aumenta la secreción de PTH, incrementando la reabsorción en el riñón, la síntesis de calcitrol y la resorción ósea, aumentando la excreción urinaria de fósforo (Toribio, 2010).

La calcitonina responde a la hipercalcemia en 2 a 4 minutos, secretada en altos niveles por la tiroides y regresa a sus valores normales en menos de 20 minutos. Esto hace pensar que es muy importante para la homeostasis del calcio, pero la información aún es muy limitada (Rourke, Kohn, Levine, Rosol y Toribio, 2009).

El calcitrol o Vit D es producido en la piel y activado en el hígado y el riñón, aumenta la absorción intestinal del calcio y la reabsorción renal de calcio y fósforo. Por esto, sus efectos son dependientes del consumo en la dieta de calcio (Harmeyer y Schlumbohm, 2004). La vitamina D estimula la producción de proteína en las células de la mucosa intestinal, que ayudan con el transporte del calcio a la célula y a la sangre (Klein, 2013).

Las causas de hipocalcemia en el equino suelen estar relacionadas con condiciones clínicas primarias que afecten sus niveles normales en sangre

Desordenes del calcio en el equino. Hipocalcemia

Las causas de hipocalcemia en el equino suelen estar relacionadas con condiciones clínicas primarias que afecten sus niveles normales en sangre, como cólico, enterocolitis, sepsis, endotoxemia, después de carreras de enduro, en casos de preñeces avanzadas, durante la lactancia y transporte, rabdomiólisis, golpe de calor, hipoparatiroidismo, ingestión de oxalatos, toxicosis por cantaridina y enfermedad hepática, entre otras. (Schoeb y Panciera, 1978; Blaney *et al.*, 1981; Toribio, 2010).

El signo del aleteo diafragmático sincrónico se observa en varias de estas patologías y muy frecuentemente en caballos con pérdida de electrolitos por sudoración durante ejercicio intenso (Schryver, Hintz y Lowe, 1978). En los casos donde se presenta alcalosis, la “hipocalcemia aumenta” por baja disponibilidad del calcio ionizado, aumentando el aleteo diafragmático (Mansmann, Carlson, White y Milne, 1974). Otros signos de hipocalcemia como la tetania y las convulsiones debido a la excitabilidad celular y la hipomotilidad o el íleo que se observa por casi cualquier situación que reduzca el calcio extracelular y afecte la contractibilidad del músculo liso, se reportan con frecuencia dependiendo de la patología primaria (Toribio, 2010).

Los otros signos que se reportan en la hipocalcemia pueden estar relacionados con otros sistemas o igualmente con la excitabilidad neuromuscular. También, se reportan casos de hipocalcemia por toxicidad

por tetraciclinas o bicarbonato (Toribio, 2010).

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo se reporta en caballos que han presentado signos de hipocalcemia (Couetil, Sojka y Nachreiner, 1998; Hudson *et al.*, 1999), que al realizar las mediciones en sangre presentan hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia y baja concentración de PTH. Las causas de hipotiroidismo se han reportado relacionadas con tumores o bajos niveles de magnesio en la sangre y se reporta en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis o endotoxemia, donde se presenta hipocalcemia y aumento de la PTH (Toribio, Kohn, Capen y Rosol, 2003; Toribio, Kohn, Hardy y Rosol, 2005).

Hiperparatiroidismo primario

En el hiperparatiroidismo como principio, se da el aumento en la producción de PTH y puede no responder al *feedback* negativo de los iones de calcio y, por ende, la reabsorción renal de calcio y la resorción ósea, teniendo como resultado final la pérdida de hueso cortical. Las causas reportadas en equinos de hiperparatiroidismo primario son el resultado de adenomas o hiperplasia tiroidea (Toribio, 2010). La elevada concentración de PTH en sangre acompañada de hipercalcemia, hipofosfatemia y hiperfosfatemia, son los hallazgos de laboratorio y clínicamente se pueden reportar los hallazgos de osteodistrofia fibrosa como ensanchamiento de los huesos faciales, cojeras, baja

El de origen renal se reporta en humanos y caninos, pero no en equinos, por su particular metabolismo y absorción

condición corporal, dificultad respiratoria y de la masticación (David *et al.*, 1997; Frank, Hawkins, Couetil y Raymond, 1998; Agudelo *et al.*, 2015).

Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario (HS) es producto de una excesiva producción de PTH en respuesta a las alteraciones de la homeostasis del calcio y fósforo. Con frecuencia, se reportan el HS de origen renal y el de origen nutricional. Este se reporta y se observa clínicamente con mayor casuística que las alteraciones anteriores o puede estar asociado a algunas de ellas (Toribio, 2011).

El de origen renal se reporta en humanos y caninos, pero no en equinos, por su particular metabolismo y absorción. El de origen nutricional, en cambio y por el mismo metabolismo, se reporta con mucha frecuencia en equinos (Ronen, Van Heerden y Van Amstel, 1992).

Las dietas ricas en fósforo o bajas en calcio o ambas, pueden desencadenar la patología de HNS (Viñafañe *et al.*, 1980; Vinocur *et al.*, 1999).

Hipercalcemia maligna

La hipercalcemia maligna o asociada a problemas tumorales se ha reportado en humanos y otras especies animales, incluyendo el equino, secundario a la producción de la proteína relacionada con la PTH, y por esto es llamada Pseudohiperparatiroidismo. Esto debido a la producción de esta proteína por las células tumorales que la secretan y producen hipercalcemia (Fix y Miller, 1987; Mair, Yeo y Lucke, 1990).

Toxicidad por Vitamina D

Esta toxicidad se reporta mundialmente por diferentes autores y por diferentes

orígenes, principalmente por el consumo de vitaminas D2 y D3 en las plantas que las contienen y en ocasiones por iatrogenias con la suplementación parenteral de compuestos de las vitaminas D (Toribio, 2011).

Sus signos clínicos estarán relacionados con las fallas en los órganos que se calcifiquen como consecuencia del aumento de las vitaminas de este grupo (Toribio, 2010).

Hiperparatiroidismo nutricional secundario

La llamada osteítis fibrosa fue descrita en 1891 por von Recklinghausen, pero anteriormente en 1851 se reportó el caso de un potro con alteraciones óseas severas en mandíbula y huesos del cráneo y posteriormente Haubner en 1854, reportó que todos los huesos sin excepción mostraban signos de la enfermedad, pero en mayor proporción los huesos planos (citados en Krook y Lowe, 1964). Más adelante, en 1925, se estableció una relación con la glándula paratiroidea, como causa primaria de la alteración ósea en humanos y el hiperparatiroidismo se relacionó con la hipocalcemia como causa secundaria en los años 40, aunque desde los años 30 se reportaba que la hipocalcemia era resultado del bajo consumo de calcio, con alto, bajo o normal consumo de fósforo (Krook y Lowe, 1964). En Colombia, el médico veterinario José Caballero reportó lo que sería la enfermedad en su compendio práctico de medicina veterinaria: «las coqueras o inflamación en la nariz secundarias a catarros mal tratados o muermos y que también se manifestaban en animales que se alimentaban por largo tiempo con pasto llamado “pará” por el polen que bota esta espiga y que generaba la inflamación» (Caballero, 1906 pg 35 a 36). Y ya como HNS en equinos en Colombia fue por primera vez reportado en la Sabana de

Bogotá en 1980 (Villafañe y Luque, 1980), y aunque se sigue observando y diagnosticando frecuentemente, solo es motivo de consulta cuando la deformación facial es muy evidente (Ospina *et al.*, 2014). El término de osteítis fibrosa para las lesiones óseas en el hiperparatiroidismo nutricional secundario, fue usado por primera vez en 1910 por Jost (Krook y Lowe, 1964).

Etiología, patogenia y signos

El HNS es conocido como coquera, enfermedad del salvado, enfermedad del molinero, osteodistrofía fibrosa, osteítis fibrosa, “*bighead*” y osteoporosis equina, y pueden afectar a uno o varios animales en una finca (Stewart *et al.*, 2010).

Anecdóticamente, se observaba que las dietas altas en salvado estaban relacionadas con la presentación de la enfermedad, hasta que en 1956 se demostró que la relación calcio/fósforo en el salvado era el mayor ingrediente en la dieta de animales con HNS. Ya desde 1909, se concluía que el suministro de calcio en la dieta trataba y prevenía el hiperparatiroidismo nutricional (Ingle, citado en Krook y Lowe, 1964).

Los caballos alimentados con bajos niveles de calcio, altos niveles de fósforo o ambos, pueden desarrollar el HNS (Krook y Lowe, 1964; Stewart *et al.*, 2010; Toribio, 2010). Inclusive, las gramíneas en suelos ricos en fósforo pueden aumentar los niveles de fósforo absorbido y desencadenar la patología (Maidana *et al.*, 2014).

Un alto número de problemas musculoesqueléticos se originan en las primeras semanas de vida y se

desarrollan en los primeros meses y años de crecimiento, antes de iniciar el trabajo y se relacionan con desequilibrios en la relación calcio/fósforo, pero en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas solo se observan al momento de iniciar el entrenamiento (Knight *et al.*, 1986; Pastoret *et al.*, 2007; Verwilghen *et al.*, 2009).

El desbalance con hipocalcemia y/o hiperfosfatemia estimula la secreción de PTH, y el aumento de PTH aumenta la resorción ósea con mayor actividad de los osteoclastos, pérdida de densidad ósea y la disminución de densidad ósea permite la acumulación de matriz ósea no mineralizada (osteodistrofía fibrosa). Por su lento desarrollo, los mecanismos homeostáticos mantienen normales los niveles de calcio en la sangre (Toribio, 2011).

Los caballos tienen condiciones casi únicas en el metabolismo del calcio, como son los altos niveles séricos de calcio total e ionizado, la mala regulación de la absorción intestinal, la alta excreción fraccional de calcio en la orina, las bajas concentraciones séricas de calcitrol (Harmeyer y Schlumbohm, 2004) y un alto punto fijo de calcio sérico (considerado como el valor en el cual se estimula la producción de PTH) (Toribio, Kohn, Sams, Capen y Rosol, 2003), así como la inhabilidad para usar el oxalato de calcio (Blaney *et al.*, 1981). Todo esto predispondría a las patologías relacionadas con el calcio.

Es una enfermedad más frecuente en países subdesarrollados y se puede manifestar por agrandamiento de los huesos faciales, sonidos respiratorios

Anecdóticamente, se observaba que las dietas altas en salvado estaban relacionadas con la presentación de la enfermedad

altos y cojeras, y está asociada a forrajes con altos niveles de oxalatos que se unen al calcio de la dieta y forman el oxalato de calcio, insoluble en el pH alcalino del intestino del equino (Swartzman *et al.*, 1978; Blaney *et al.*, 1981).

El primer signo es una cojera insidiosa y cambiante (Varnell, 1860) con rigidez, debilidad muscular, temores y movimiento tambaleante. Algunos animales prefieren galopar a trotar. Pero aunque la cojera es el signo inicial, los cambios más severos se ven en los huesos del cráneo con inflamación (Krook y Lowe, 1964; Clarke, Roeder y Dixon, 1996; David *et al.*, 1997; Agudelo *et al.*, 2015) y todavía veterinarios consideran que la presencia de claudicación o signos musculoesqueléticos o neurológicos antes de deformación ósea en la cabeza es una presentación inusual de HNS (Little, Redding, Spaulding, Dupree & Jones, 2000).

Aparte de los signos comentados anteriormente, se pueden desarrollar aumentos de tamaño en las fisis y deformación de los miembros en animales jóvenes y la deformación hacia la lámina dura de los dientes molares y premolares, que puede conllevar a problemas de masticación, pérdida de piezas dentarias o fracturas espontáneas. Se pueden presentar obstrucciones de las vías aéreas y disnea (Toribio, 2010), y hay estudios de cómo la influencia de los desbalances de calcio y PTH afectan el desarrollo y posterior desempeño atlético (Vinocur *et al.*, 1999; Maidana *et al.*, 2014) y perjudican la mortalidad o supervivencia de los pacientes hospitalizados (Kamr *et al.*, 2015; Lyle-Dugas *et al.*, 2016).

Diagnóstico.

El diagnóstico se ha basado en la historia y el examen clínico, y se ha confirmado con hallazgos de laboratorio (David *et al.*, 1997; Agudelo *et al.*, 2015). Se esperaría hipocalcemia e hiperfosfatemia, pero frecuentemente estos valores se encuentran normales. Adicionalmente, la medición del calcio ionizado es mejor para el diagnóstico, pero es más difícil el procesamiento de la muestra (Ronen *et al.*, 1992). Sin embargo, por el lento desarrollo de la enfermedad, los mecanismos homeostáticos mantienen normales los niveles de calcio en la sangre (Toribio, 2011), y la interpretación de los parámetros óseos parece ser difícil si no se asocia con otros parámetros (De Behr *et al.*, 2003).

La fosfatasa alcalina puede estar aumentada, pero se puede encontrar normal (Furtado y Strauch, 2015).

Para analizar la excreción fraccional de calcio y fósforo en los casos de HSN, se debe tener en cuenta que el resultado de la excreción fraccional de calcio es baja y la de fósforo es alta (Frank *et al.*, 1998; Toribio, 2010). La excreción fraccional de calcio no refleja el balance real del calcio tanto por los cristales de calcio en la vejiga, como por la alta eliminación de calcio en la orina del caballo.

La excreción fraccional de fósforo se calcula determinando las concentraciones de creatinina y fósforo en muestras de orina y sangre colectadas a la vez, y se aplica la fórmula:

$$\frac{\text{Concentración urinaria de fósforo}}{\text{Concentración sérica de fósforo}} \times \frac{\text{Concentración sérica de creatinina}}{\text{Concentración urinaria de creatinina}} \times 100$$

El primer signo es una cojera insidiosa y cambiante (Varnell, 1860) con rigidez, debilidad muscular, temores y movimiento tambaleante

El rango de referencia es entre 0 % y 0,5 %, valores más altos se relacionan con la enfermedad (Coffman, citado en David *et al.*, 1997). Se debe tener en cuenta que los cambios temporales en la dieta pueden fácilmente generar alteraciones en los valores (Lepage *et al.*, 1998; Toribio, 2011).

Se ha estandarizado la técnica para medir la PTH y la paratohormona intacta (PTH_i) y relacionarla con el diagnóstico (Benders, Junker y Wensing, 2001; Lacitignola, De Luca, Santovito, Di Comite y Crovace, 2018). Los niveles de PTH en suero son una prueba importante para evaluar un paciente sospechoso de hiperparatiroidismo, se mide de dos formas la porción terminal C de la PTH por inmunoensayo y en ensayo inmunoradiométrico o quimioluminiscencia de dos sitios para PTH intacta (Roussel, Lin, Strait y Modransky, 1987).

Los valores de PTH en animales de potrero en el inmunoensayo para la porción terminal C, fueron 0.27 ng/ml a 0.92 ng/ml y para animales consumiendo grano de 0.61 a 1.25 ng/ml, pero este análisis medía tanto la PTH intacta como sus metabolitos (Roussel *et al.*, 1987).

Para la prueba de quimioluminiscencia, se tuvo en cuenta que la vida media es de menos de 4 minutos en humanos (Segre citado en Mundy y Guise, 1999) o entre 5 y 10 minutos (Klein, 2013), y se obtuvieron valores del rango 0.25 a 2.0 pmol/L de PTH intacta en animales sanos. Benders (2001) reportó valores de PTH_i de 117 pmol/L, en un caso de HSN teniendo como rango normal de 1,6 a 7,2 pmol/L. La medición de PTH en el momento adecuado teniendo en cuenta el ritmo circadiano y la época del año, puede tener un valor que se puede relacionar mejor con la enfermedad (Azarpeykan *et al.*, 2016). Sin olvidar

que en enfermedades infecciosas que producen hipocalcemia puede estar aumentada (Toribio *et al.*, 2001).

Los cambios radiográficos pueden estar presentes dependientes del tiempo de evolución. En estudios controlados, se observó radio lucidez progresiva, moteado miliar y pérdida progresiva de la lámina dura dental (Krook y Lowe, 1964). La densidad ósea puede verse normal (Furtado y Strauch, 2015) o disminuida, pero para tener evidencia radiográfica debe haber una disminución mayor al 30 % de la densidad ósea normal (Toribio, 2010). En el metacarpo se ha observado rugosidad endóstica, estrías lineales radio-lúcidas en la corteza y trabeculación gruesa del hueso esponjoso en la cavidad medular (Krook y Lowe, 1964; Stewart *et al.*, 2010). Los signos clínicos se pueden observar más de 14 semanas antes de los cambios radiológicos.

También, se intentó la biopsia de hueso en las costillas para hacer un análisis cuantitativo de los minerales en el equino (Cooper, Topliff, Freeman, Collier y Balch, 2001), pero estas pruebas no han tenido desarrollo con relación a esta patología. Adicionalmente, se está evaluando la posibilidad de medir los isotopos del calcio en sangre y orina de humanos, para el diagnóstico de osteoporosis de manera más pronta, menos invasiva y libre de radiación, pero son necesarios otros estudios en humanos y más aún en equinos (Eisenhauer *et al.*, 2019).

Ante la falta de una prueba “Gold” estándar y de una prueba que dé un diagnóstico temprano y confiable para HSN, se hizo necesaria la búsqueda de una opción, planteándose los biomarcadores (comunicación personal, 13 de agosto, Toribio 2016). Pensando

Los cambios radiográficos pueden estar presentes dependientes del tiempo de evolución

en un diagnóstico temprano de otros problemas óseos en los animales a riesgo se ha evaluado el Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I, (utilizado en humanos como indicador de resorción ósea) (Romero, Manrique y Rodríguez, 2012) y su relación con la osteocalcina, como indicador de formación ósea (Lepage *et al.*, 1998; Jackson *et al.*, 2005; Carstanjen *et al.*, 2005; Pastoret *et al.*, 2007). Se ha probado que los propéptidos como el telopéptido aminoterminal (N) y carboxiterminal (C), son liberados durante el proceso de resorción ósea y se consideran de los más útiles en la práctica clínica humana (Romero *et al.*, 2012).

En veterinaria y en equinos, se han estudiado en caballos jóvenes y se ha visto al aumento de CTX-I como indicador potencial del desarrollo del sistema esquelético asociado al ejercicio (Billinghurst, Brama, Van Weeren, Knowlton y McIlwraith, 2003), también se ha usado para evaluar la resorción patológica y la evolución después del tratamiento antiresorción (Delguste *et al.*, 2007; Delguste *et al.*, 2008; Hussein, Ishihara, Menendez y Bertone, 2014). Se han evaluado otros biomarcadores como los índices de concentración de hidroxiprolina y la relación de excreción urinaria de deoxipiridinolina/creatinina, considerados también aminoácidos que son liberados en la degradación del colágeno en grandes cantidades, pero que se encuentran en otros tejidos (Inoue *et al.*, 2008).

El Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP o CTX-I), denominado y medido de las dos formas de acuerdo con las pruebas diagnósticas desarrolladas y que se pensaba que

medían el mismo metabolito, pero Garnero *et al.* (2001) evidenciaron que los fragmentos del colágeno tipo I ICTP y CTX son diferentes, y aumentaban de acuerdo con la vía de degradación del hueso variando según la patología, siendo el CTX I el más relacionado con el proceso de resorción ósea, como en el caso de mujeres postmenopáusicas. Este metabolito había sido relacionado con daño articular y osteoartritis en humanos (Garnero *et al.*, 2001) y en equinos, pero se observó que el Telopéptido C-terminal del colágeno tipo II (CTX-II) aumenta significativamente con lesión articular y no el CTX I (Frisbie Al-Sobayil, Billinghurst, Kawcak y McIlwraith, 2008).

CTX-I en equinos se ha medido de manera confiable en razas europeas desde hace varios años (Lepage *et al.*, 1998), buscando evaluar el metabolismo durante el desarrollo y su relación con la edad, razas, patologías óseas, como enfermedad articular interfalángica juvenil y osteocondritis (Price *et al.*, 1995; Lepage *et al.*, 1998; Pastoret *et al.*, 2007; Donabedian *et al.*, 2008).

También, se ha venido usando para evaluar la respuesta a terapias que detienen la resorción ósea en equinos con muy buena sensibilidad (Hussein *et al.*, 2014; Hussein *et al.*, 2017).

Desde hace unos años, se está realizando la prueba para el CTX-II en equinos, ya que en ratas y humanos se ha demostrado su aumento temprano en líquido sinovial después de lesiones articulares y su disminución cuando el tratamiento es exitoso (Stoop *et al.*, 2001; Lohmander, Atley, Pietka y Eyre,

Se han evaluado otros biomarcadores como los índices de concentración de hidroxiprolina y la relación de excreción urinaria

2003) y ya se ha validado la prueba para evaluar los niveles en suero equino (Trumble, Brown, Merritt y Billingham, 2007). Pero, toda la evidencia indica que el CTX II está bien relacionado con daño articular y osteoartritis (Bertuglia, Pagliara, Grego, Ricci y Brkljaca-Bottegato, 2016), tanto que ya se usa para diagnóstico rápido en lesión articular (Ma *et al.*, 2017).

La medición de CTX I ha permitido evaluar su relación con patologías musculoesqueléticas y su respuesta a tratamientos de problemas óseos en equinos (Frisbie *et al.*, 2008; Pastoret *et al.*, 2007; Lepage *et al.*, 1998; Hussein *et al.*, 2014), y se considera confiable para evaluar respuesta a medicamentos antitiroideos que favorecen la resorción ósea en humanos (Christy *et al.*, 2014; Tatara, Gołyński, Radzki, Bieńko & Krupski, 2017), aunque aún no se ha usado para la evaluación de enfermedades como el hiperparatiroidismo nutricional secundario, esto se debe a que es una enfermedad más frecuente en países donde no se realizan investigaciones, y a su costo. Sin embargo, se ha encontrado que el costo de las pruebas aprobadas para caballos ya no es tan alto, y se vuelve potencialmente realizable en nuestro medio.

La información que se puede obtener con la historia de manejo y de nutrición de los ejemplares, permite correlacionar los resultados de CTX I con la edad, sexo, estado fisiológico y estado sanitario (Lang, Nielsen y Orth, 2002; Vervuert *et al.*, 2007; Inou *et al.*, 2008).

Discusión

La etiología y los factores predisponentes del hiperparatiroidismo secundario nutricional mencionados, están reunidos en las condiciones geográficas y de manejo de Colombia, y más en zonas como el altiplano Cundiboyacense. Factores como dietas con forrajes con niveles potencialmente dañinos en oxalatos como el kikuyo, pangola y braquiarias (Toribio, 2010), sobreexplotación de tierras con baja fertilización y enmienda, y de alto intercambio catiónico por el tipo de suelos de la región son predisponentes para la presentación de la entidad (Preciado, 2000). Dietas ricas en fósforo y pobres en calcio, insuficiente suministro de sales balanceadas, instalaciones con baja radiación solar, suministro de medicamentos descontrolado como oxitetraciclinas y corticoides, están todos sumando en este desbalance (Toribio, 2010).

La población de equinos principalmente de razas criollas, que inician entrenamiento temprano y de alta exigencia física, hace que las pérdidas en diagnóstico, tratamiento, capacidad atlética y de animales por esta enfermedad, sea muy alta.

Recalcando que uno de los primeros signos que se podrían presentar en esta enfermedad es una cojera insidiosa y variable (Varnell, 1860; Krook y Lowe, 1964), y que los problemas musculoesqueléticos y la casuística reportada aumentan significativamente después de los dos años de edad (Salazar, 1999), y son motivo frecuente de consulta y de gastos médicos (Egenvall *et al.*, 2006), y que también a esta edad se da el inicio del proceso de entrenamiento

Recalcando que uno de los primeros signos que se podrían presentar en esta enfermedad es una cojera insidiosa y variable (Varnell, 1860; Krook y Lowe, 1964),

en muchas razas y se vuelven una población a riesgo y en la que se puede tener un mayor impacto si se diagnostican las patologías de manera temprana.

Las pruebas diagnósticas para el HSN son insuficientes, ya que en los reportes de los años 60s, se describió casi en la misma forma en como se conoce actualmente (Krook y Lowe, 1964), los niveles de CTX I se han identificado claramente relacionados con la resorción ósea fisiológica y patológica en equinos, y así se obtienen valores altos en animales jóvenes y estos muestran reducción hasta un nivel basal después de los 720 días que se mantendrá de adulto en estado normal (Lang *et al.*, 2002; Vervuert *et al.*, 2007), por lo cual se considera conveniente evaluar animales mayores de 2 años de edad que puedan mostrar variaciones en los valores de CTX I por causas diferentes al desarrollo y analizar con cautela en animales más jóvenes.

A la fecha, la medición de CTX I se ha usado para evaluar su relación con otras patologías musculoesqueléticas y la respuesta a tratamientos de problemas óseos, considerándola altamente sensible para evaluar la resorción ósea (Lepage *et al.*, 1998; Pastoret *et al.*, 2007; Frisbie *et al.*, 2008; Hussein *et al.*, 2014), pero no para la evaluación de enfermedades como el hiperparatiroidismo secundario nutricional, posiblemente por su costo y por ser una enfermedad considerada de países subdesarrollados, donde no se realiza este tipo de investigación, pero en la que se presenta un alto grado de resorción.

Conclusiones

El hiperparatiroidismo secundario nutricional se presenta y es una patología que está siendo subdiagnosticada o diagnosticada tardíamente, lo cual puede estar relacionado con la alta casuística de claudicaciones en animales jóvenes en nuestro país, y el impacto en la producción de equinos de competencia no se ha dimensionado por la falta de estudio y diagnóstico.

Las pruebas diagnósticas más básicas no se están realizando o se desconocen, y las más avanzadas se deben investigar para encontrar la forma de realizarlas y hacerlas más accesibles en nuestro medio.

Las pruebas actuales de diagnóstico de HNS son dependientes de varios parámetros y exámenes clínicos.

De los biomarcadores estudiados, el más confiable en el estudio de resorción ósea es el CTX I, cuyo valor diagnóstico en patologías óseas equinas ha tenido resultados variables, pero no se ha estudiado en patologías como el hiperparatiroidismo secundario nutricional, donde la resorción ósea es significativa y generalizada. Su medición es considerada una prueba de valor para evaluar la respuesta a tratamientos anti-resorción ósea, lo que apoya la posibilidad de su uso en esta enfermedad.

Se debe realizar el estudio de este biomarcador en animales sanos y animales a riesgo de sufrir HSN, para establecer su valor diagnóstico en una etapa temprana de la enfermedad.

Las pruebas actuales de diagnóstico de HNS son dependientes de varios parámetros y exámenes clínicos.

Referencias

- Agudelo, P., Sánchez, L., García, A., Aguilar, L.C., Jaramillo, C. & Zapata, J. (2015). Hiperparatiroidismo nutricional de origen secundario en 3 yeguas de raza Criollo Colombiano en Antioquia. *Journal of Agriculture and Animal Sciences*, 4(1), 74-82.
- Azarpeykan, S., Dittmer, K. E., Gee, E. K., Marshall, J. C., Wallace, J., Elder, P., ... & Thompson, K. G. (2016). Influence of blanketing and season on vitamin D and parathyroid hormone, calcium, phosphorus, and magnesium concentrations in horses in New Zealand. *Domestic Animal Endocrinology*, 56, 75-84.
- Benders, N. A., Junker, K., & Wensing, T. H. (2001). Diagnosis of secondary hyperparathyroidism in pony using intact parathyroid hormone radioimmunoassay. *The Veterinary Record*, 149, 185-187.
- Berlin, D., & Aroch, I. (2009). Concentrations of ionized and total magnesium and calcium in healthy horses: Effects of age, pregnancy, lactation, pH and simple type. *The Veterinary Journal*, 181(3), 305-311.
- Bertuglia, A., Pagliara, E., Grego, E., Ricci, A., & Brkljaca-Bottegaro, N. (2016). Pro-inflammatory cytokines and structural biomarkers are effective to categorize osteoarthritis phenotype and progression in Standardbred racehorses over five years of racing career. *BMC veterinary research*, 12(1). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27821120>
- Billinghurst, R. C., Brama, P. A. J., Van Weeren, P. R., Knowlton, M. S., & McIlwraith, C. W. (2003). Significant exercise-related changes in the serum levels of two biomarkers of collagen metabolism in young horses. *Osteoarthritis and cartilage*, 11(10), 760-769.
- Blaney, B. J., Gartner, R. J. W., & McKenzie, R. A. (1981). The inability of horses to absorb calcium from calcium oxalate. *The Journal of Agricultural Science*, 97(3), 639-641.
- Caballero, J.M. (1906) *El veterinario en la Hacienda. Compendio práctico de medicina veterinaria* Bogotá, Colombia: Imprenta de la luz librería americana.
- Carstanjen, B., Amory, H., Sulon, J., Hars, O., Remy, B., Langlois, P., & Lepage, O. M. (2005). Serum Osteocalcin and CTX-MMP Concentration in Young Exercising Thoroughbred Racehorses. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 52(3), 114-120.
- Cehak, A., Wilkens, M. R., Guschlbauer, M., Mrochen, N., Schröder, B., Feige, K., & Breves, G. (2012). In vitro studies on intestinal calcium and phosphate transport in horses. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 161(2), 259-264.
- Clarke, C. J., Roeder, P. L., & Dixon, P. M. (1996). Nasal obstruction caused by nutritional osteodystrophia fibrosa in a group of Ethiopian horses. *The Veterinary Record*, 138(23), 568-570.
- Cooper, S. R., Topliff, D. R., Freeman, D. W., Collier, M. A., & Balch, O. K. (2001). Evaluation of bone mineral content in equine cadavers and pregnant mares. *Journal of Equine Veterinary Science*, 21(9), 450-453.
- Couetil L.L., Sojka J.E. & Nachreiner R.F. (1998). Primary hypoparathyroidism in a horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(1), 45-49. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb00496.x>

- Christy, A. L., D'Souza, V., Babu, R. P., Takodara, S., Manjrekar, P., Hegde, A., & Rukmini, M. S. (2014). Utility of C-terminal telopeptide in evaluating levothyroxine replacement therapy-induced bone loss. *Biomarker insights*, 9, BMI-S13965.
- David, J.B., Cohen, N.D. y Nachreiner, R., (1997). Equine nutritional secondary hyperparathyroidism. *The Compendium*, 19(12), 1380-1387.
- De Behr, V., Daron, D., Gabriel, A., Remy, B., Dufrasne, I., Serteyn, D. & Istasse, L. (2003). The course of some bone remodelling plasma metabolites in healthy horses and in horses offered a calcium deficient diet. *Journal of Animal Physiology and Animal. Nutrition (Berl.)*, 87(3-4), 149-159.
- Delguste, C., Amory, H., Doucet, M., Piccot-Crezollet, C., Thibaud, D., Garnero, P., ... & Lepage, O. M. (2007). Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. *Bone*, 41(3), 414-421.
- Delguste, C., Amory, H., Guyonnet, J., Thibaud, D., Garnero, P., Detilleux, J., ... & Doucet, M. (2008). Comparative pharmacokinetics of two intravenous administration regimens of tiludronate in healthy adult horses and effects on the bone resorption marker CTX-1. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(2), 108-116.
- Donabedian, M., Van Weeren, P. R., Perona, G., Fleurance, G., Robert, C., Leger, S., ... & Martin-Rosset, W. (2008). Early changes in biomarkers of skeletal metabolism and their association to the occurrence of osteochondrosis (OC) in the horse. *Equine veterinary journal*, 40(3), 253-259.
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Olson, P., Penell, J., & Emanuelson, U. (2006). Association between costly veterinary-care events and 5-year survival of Swedish insured warmblooded riding horses. *Preventive veterinary medicine*, 77(1), 122-136.
- Eisenhauer, A., Müller, M., Heuser, A., Kolevica, A., Glüer, C. C., Both, M., ... & Schrezenmeir, J. (2019). Calcium isotope ratios in blood and urine: A new biomarker for the diagnosis of osteoporosis. *Bone reports*, 10. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2019.100200>
- Fix A.S. & Miller L.D. (1987). Equine adrenocortical carcinoma with hypercalcemia. *Veterinary Pathology*, 24, 190-192.
- Frank N., Hawkins J.F., Couetil L.L. & Raimond J.T. (1998). Primary hyperparathyroidism with osteodystrophia fibrosa of the facial bones in a pony. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 212(1), 84-86.
- Frisbie, D. D., Al-Sobayil, F., Billinghamurst, R. C., Kawcak, C. E. & McIlwraith, C. W. (2008). Changes in synovial fluid and serum biomarkers with exercise and early osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(10), 1196-1204.
- Furtado, C. & Strauch, C. (2015). *Caso clínico de osteodistrofia fibrosa en un equino hembra* (Tesis doctoral, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay).
- Garnero, P., Piperno, M., Gineyts, E., Christgau, S., Delmas, P. D. & Vignon, E. (2001). Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(6), 619-626.

- Glade, M. J., Krook, L., Schryver, H. F., & Hintz, H. F. (1982). Calcium metabolism in glucocorticoid-treated pony foals. *The Journal of nutrition*, 112(1), 77-86.
- Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- Harmeyer, J., & Schlumbohm, C. (2004). Effects of pharmacological doses of vitamin D 3 on mineral balance and profiles of plasma vitamin D 3 metabolites in horses. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89, 595-600.
- Hintz, H. F., Schryver, H. F., Doty, J., Lakin, C., & Zimmerman, R. A. (1984). Oxalic acid content of alfalfa hays and its influence on the availability of calcium, phosphorus and magnesium to ponies. *Journal of Animal Science*, 58(4), 939-942.
- Hudson N.P., Church D.B., Trevena J., Nielsen I.L., Majoy D. & Hodgson D.R. (1999). Primary hypoparathyroidism in two horses. *Australian Veterinary Journal*, 77, 504-5.
- Hurcombe, S. D. A., Toribio, R. E., Slovis, N. M., Saville, W. J., Mudge, M. C., Macgillivray, K., & Frazer, M. L. (2009). Calcium regulating hormones and serum calcium and magnesium concentrations in septic and critically ill foals and their association with survival. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(2), 335-343.
- Hurwitz, S. (1996). Homeostatic control of plasma calcium concentration. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 31(1), 41-100.
- Hussein, H., Ishihara, A., Menendez, M., & Bertone, A. (2014). Pharmacokinetics and bone resorption evaluation of a novel Cathepsin K inhibitor (VEL-0230) in healthy adult horses. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 37(6), 556-564.
- Hussein, H., Dulin, J., Smanik, L., Drost, W. T., Russell, D., Wellman, M., & Bertone, A. (2017). Repeated oral administration of a cathepsin K inhibitor significantly suppresses bone resorption in exercising horses with evidence of increased bone formation and maintained bone turnover. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 40(4), 327-334.
- Inoue, Y., Matsui, A., Asai, Y., Aoki, F., Yoshimoto, K., Matsui, T., & Yano, H. (2008). Response of biochemical markers of bone metabolism to exercise intensity in Thoroughbred horses. *Journal of equine science*, 19(4), 83-89.
- Jackson, B. F., Lonnell, C., Verheyen, K. L. P., Dyson, P., Pfeiffer, D. U., & Price, J. S. (2005). Biochemical markers of bone metabolism and risk of dorsal metacarpal disease in 2-year-old Thoroughbreds. *Equine veterinary journal*, 37(1), 87-91.
- Kamr, A. M., Dembek, K. A., Reed, S. M., Slovis, N. M., Zaghawa, A. A., Rosol, T. J., & Toribio, R. E. (2015). Vitamin D metabolites and their association with calcium, phosphorus, and PTH concentrations, severity of illness, and mortality in hospitalized equine neonates. *PloS one*, 10(6), e0127684.
- Kienzle, E., & Zorn, N. (2006, March). Bioavailability of minerals in the horse. In *Proceedings of the 3rd European Equine Nutrition & Health Congress* (pp. 27-36). Ghent University, Merelbeke, Belgium.
- Klein, B. G. (2013). *Cunningham. Fisiología veterinaria* (5ª ed.). España: Elsevier.
- Knight, D.A., Gabel, A.A., Reed, S. M., Embertson, R. M., Tyznik, W. J., & Bramlage, L. R. (1986).

- Correlation of dietary mineral to incidence and severity of metabolic bone disease in Ohio and Kentucky. *Proceedings of the annual convention of the American Association of Equine Practitioners*, 31, 445-461.
- Krook, L., & Lowe, J. E. (1964). *Nutritional secondary hyperparathyroidism in the horse*. Karger.
- Lacitignola, L., De Luca, P., Santovito, R., Di Comite, M. S., & Crovace, A. (2018). Nutritional secondary hyperparathyroidism in two ponies. *Open veterinary journal*, 8(2), 149-153.
- Lang, K. J., Nielsen, B. D., & Orth, M. W. (2002). Bone metabolism markers in Arabian horses during the first two years of life. *The Professional Animal Scientist*, 18(2), 180-183.
- Lepage, O. M., Hartmann, D. J., Eicher, R., Uebelhart, B., Tschudi, P., y Uebelhart, D. (1998). Biochemical markers of bone metabolism in draught and warmblood horses. *The Veterinary Journal*, 156(3), 169-175.
- Little, D., Redding, W. R., Spaulding, K. A., Dupree, S. H., & Jones, S. L. (2000). Unusual presentation of nutritional secondary hyperparathyroidism in a Paint colt. *Equine Veterinary Education*, 12(6), 297-302.
- Lohmander, L. S., Atley, L. M., Pietka, T. A., y Eyre, D. R. (2003). The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis y Rheumatism*, 48(11), 3130-3139.
- Lyle-Dugas, J., Giguère, S., Mallicote, M. F., MacKay, R. J., & Sanchez, L. C. (2016). Factors associated with outcome in 94 hospitalised foals diagnosed with neonatal encephalopathy. *Equine veterinary journal*, 49(2), 207-210.
- Ma, T. W., Li, Y., Wang, G. Y., Li, X. R., Jiang, R. L., Song, X. P., ... & Gao, L. (2017). Changes in synovial fluid biomarkers after experimental equine osteoarthritis. *Journal of Veterinary Research*, 61(4), 503-508.
- Maidana, L., Avalos, A. y Caceres, L. (2014). Osteodistrofia fibrosa nutricional en equinos criados sobre pastura de *Panicum máximum* variedad *Gatton panic* en la localidad de Boqueron-Alto Paraguay. *Compendio de Ciencias Veterinarias*, 4(1), 30-35.
- Mair, T. S., Yeo, S. P., & Lucke, V. M. (1990). Hypercalcaemia and soft tissue mineralisation associated with lymphosarcoma in two horses. *The Veterinary Record*, 126(5), 99-101.
- Mansmann R.A., Carlson G.P., White N.A. & Milne, D.W. (1974). Synchronous diaphragmatic flutter in horses. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 165(3), 265-270.
- Mundy, G. R., & Guise, T. A. (1999). Hormonal control of calcium homeostasis. *Clinical chemistry*, 45(8), 1347-1352.
- Ospina, J. C., Doncel, B., & García, N. V. (2014). Maxillofacial Fibrous Osteodystrophy in Equine: Case Report. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 7(2), 100-105.
- Pastoret, V., Carstanjen, B., Lejeune, J. P., Farnir, F., Remy, B., Reginster, J. Y., ... y Gabriel, A. (2007). Evaluation of Serum Osteocalcin and CTX-I in Ardenner Horses with Special Reference to Juvenile Interphalangeal Joint Disease. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54(9), 458-463.
- Preciado, A. P. (2000). La estructura ecológica principal de la Sabana de Bogotá. *Sociedad*

Geográfica de Colombia. Martes del planetario, Bogotá. InfTec, 1, 1-37.

Price, J. S., Jackson, B., Eastell, R., Goodship, A. E., Blumsohn, A., Wright, I., ... & Russell, R. G. G. (1995). Age related changes in biochemical markers of bone metabolism in horses. *Equine Veterinary Journal, 27*(3), 201-207.

Restrepo, C. V., Méndez, J. M. R., Triana, J., Cardona, E. R., & Orozco, C. A. G. (2010). Determinación de los valores fisiológicos del sodio, el potasio y el ion calcio en plasma, con su variación pre y postejercicio, en caballos de paso fino en la sabana de Bogotá. *Revista de Medicina Veterinaria, (20)*, 71-80.

Romero Barco, C. M., Manrique Arijá, S., & Rodríguez Pérez, M. (2012). Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatología Clínica, 8*(3), 149-152.

Ronen N., Van Heerden J., Van Amstel S.R. (1992). Clinical and biochemistry findings, and parathyroid hormone concentrations in three horses with secondary hyperparathyroidism. *Journal of the South African Veterinary Association, 63*, 134-136.

Ross, M. W., & Dyson, S. J. (2010). *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse-E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Rourke, K. M., Kohn, C. W., Levine, A. L., Rosol, T. J., & Toribio, R. E. (2009). Rapid calcitonin response to experimental hypercalcemia in healthy horses. *Domestic animal endocrinology, 36*(4), 197-201.

Roussel, A. J., Lin, Y. C., Strait, J. R., & Modransky, P. D. (1987). Radioimmunoassay for parathyroid hormone in equids. *American journal of veterinary research, 48*(4), 586-589.

Salazar, G. A. M. (1999). *Estudio de la casuística en equinos con afecciones del aparato locomotor, pacientes del Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile durante los años 1976 a 1997*. (Tesis de Pregrado) Universidad Austral de Chile, Chile.

Schoeb, T.R. & Panciera, R.J. (1978). Blister beetle poisoning in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 173*(1), 75-77.

Schryver H.F., Hintz H.F. & Lowe J.E. (1978). Calcium metabolism, body composition, and sweat losses of exercised horses. *American Journal of Veterinary Research, 39*, 245-248.

Stewart, J., Liyou, O. & Wilson, G. (2010). Bighead in Horses – Not an Ancient Disease. *The Australian Veterinary Journal, 29*(1), 55-62.

Stoop, R., Buma, P., Van Der Kraan, P. M., Hollander, A. P., Billinghamurst, R. C., Meijers, T. H. M., ... & Van Den Berg, W. B. (2001). Type II collagen degradation in articular cartilage fibrillation after anterior cruciate ligament transection in rats. *Osteoarthritis and Cartilage, 9*(4), 308-315.

Swartzman, J. A., Hintz, H. F. & Schryver, H. F. (1978). Inhibition of calcium absorption in ponies fed diets containing oxalic acid. *American Journal of Veterinary Research, 39*(10), 1621-1623.

Tatara, M. R., Golyński, M., Radzki, R. P., Bieńko, M., & Krupski, W. (2017). Effects of long-term oral administration of methimazole on femur and tibia properties in male Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy, 94*, 124-128.

Toribio R. E. Disorders of calcium and phosphorus. En: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC, editors. *Equine internal medicine*. St Louis (MO): Saunders/Elsevier; 2010. p. 1277-91.

- Toribio, R. E. (2011). Disorders of calcium and phosphate metabolism in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27(1), 129-147.
- Toribio, R. E., Kohn, C. W., Chew, D. J., Sams, R. A., & Rosol, T. J. (2001). Comparison of serum parathyroid hormone and ionized calcium and magnesium concentrations and fractional urinary clearance of calcium and phosphorus in healthy horses and horses with enterocolitis. *American journal of veterinary research*, 62(6), 938-947.
- Toribio, R.E., Kohn, C.W., Capen, C.C. & Rosol, T.J. (2003). Parathyroid hormone (PTH) secretion, PTH mRNA and calcium-sensing receptor mRNA expression in equine parathyroid cells, and effects of IL-1, IL-6, and TNF-alpha on equine parathyroid cell function. *Journal of Molecular Endocrinology*, 31(3), 609-620.
- Toribio, R. E., Kohn, C. W., Hardy, J., & Rosol, T. J. (2005). Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *Journal of veterinary internal medicine*, 19(2), 223-231.
- Toribio, R. E., Kohn, C. W., Sams, R. A., Capen, C. C., & Rosol, T. J. (2003). Hysteresis and calcium set-point for the calcium parathyroid hormone relationship in healthy horses. *General and comparative endocrinology*, 130(3), 279-288.
- Trumble, T. N., Brown, M. P., Merritt, K. A., y Billinghamurst, R. C. (2007). Serum pre-clinical CTX II (Cartilaps®) assay validation using equine serum. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15, C78-C79.
- Van Doorn, D. A., Everts, H., Wouterse, H., & Beynen, A. C. (2004). The apparent digestibility of phytate phosphorus and the influence of supplemental phytase in horses. *Journal of animal science*, 82(6), 1756-1763.
- Varnell, G. (1860). A peculiar and unusual disease of the osseous tissue in the horse; resembling in many characteristics mollitis ossium, rachitis, osteoporosis and fatty degeneration of bone. *The Veterinarian* 33: 493.
- Vervuert, I., Winkelsett, S., Christmann, L., Bruns, E., Hoppen, H. O., Distl, O., ... & Coenen, M. (2007). Evaluation of the influences of exercise, birth date, and osteochondrosis on plasma bone marker concentrations in Hanoverian Warmblood foals. *American journal of veterinary research*, 68(12), 1319-1323.
- Verwilghen, D., Busoni, V., Gangl, M., Franck, T., Lejeune, J. P., Vanderheyden, L., & Serteyn, D. (2009). Relationship between biochemical markers and radiographic scores in the evaluation of the osteoarticular status of Warmblood stallions. *Research in veterinary science*, 87(2), 319-328.
- Villafañe Arévalo, F. C. M., & Luque, E. (1980). Osteodistrofia fibrosa en caballos: Reporte de un problema. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias (Colombia)*, 3(1), 21-27.
- Vinocur, M., Brass, K.E, Depra, N.M., Da Cas, E. & Silva, C.A.M. (1999). Calcio, fósforo e atividade da fosfatase alcalina no soro de potros puro sangue de corrida sob duas diferentes situações clínicas. *Arq. Fac. Vet. UFRGS, Porto Alegre*, 27(1), 73-80.
- Vitti, D. M. S. S., Furtado, C. E., da Silva Quadros, J. B., Lopes, J. B., da Silva Bueno, I. C., Nozella, E. F., & Godoy, P. B. (2008). Efeitos de diferentes níveis de cálcio dietético na cinética de cálcio e fósforo em eqüinos. *R. Bras. de Zootec.*, 37(3), 478-486.