



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

**DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y  
CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS  
EN EL PERRO Y EL GATO  
(REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A :**

**Ilse Liliana Rondero Ramírez**

Asesor: M. en C. Ismael Hernández Ávalos  
Coasesor: MVZ Agatha Elisa Miranda Cortés



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, autoriza al alumno: **Rondero Ramírez Ilse Liliana**  
Con número de cuenta: **30416728-7** a presentar el Trabajo de Tesis:

**"DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS EN EL PERRO Y EL GATO (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)"**

Bajo la asesoría del: **MC. Ismael Hernández Avalos**  
Para obtener el título de: **Médica Veterinaria Zootecnista**

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FECHA DE RECEPCION DEL TRABAJO	VOTO APROBATORIO FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>MVZ. Rubén Trejo Rodriguez</u>	<u>19/MARZO/2013</u>	<u>[Firma]</u>
<b>VOCAL</b>	<u>MVZ. Blanca Rosa Moreno Cardenti</u>	<u>19/MARZO/2013</u>	<u>[Firma]</u>
<b>SECRETARIO</b>	<u>MC. Ismael Hernández Avalos</u>	<u>20/MARZO/2013</u>	<u>[Firma]</u>
<b>1er SUPLENTE</b>	<u>MVZ. Rosario Arvizu Venegas</u>	<u>20/MARZO/2013</u>	<u>[Firma]</u>
<b>2do SUPLENTE</b>	<u>MVZ. José Felipe Morales Cabral</u>	<u>21/MARZO/2013</u>	<u>[Firma]</u>

Atentamente notificamos su participación en la revisión y evaluación del trabajo para que en un plazo no mayor a 30 días hábiles emita su VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 15 de marzo de 2013

L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
JEFA DEL DEPARTAMENTO

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

Este formato deberá ser entregado original y 3 copias con firmas originales en tinta negra, sin tachaduras y enmendaduras.

HHA/pm

## **Agradecimientos**

### **A mis padres**

En primer lugar gracias por darme el regalo más precioso que es la vida, por el apoyo que me brindaron a lo largo de mi existir, y por el esfuerzo que hicieron para proporcionarme una carrera.

### **Al amoroso**

Gracias por tu apoyo incondicional, por acompañarme a la búsqueda de libros, por las sugerencias que me hiciste, por las múltiples veces que me ayudaste a enumerar la bibliografía y sobre todo por estar a mi lado siempre que lo necesitaba.

### **A mis gordas**

A los seres más maravillosos de este mundo que he conocido Rayita y Pelusita, que por su nobleza y compañía me enseñaron el amor hacia los animales.

### **A mi asesor y coasesora**

Gracias por haber aceptado asesorar el proyecto de mi tesis, sobre todo conociendo su extensión, por sus múltiples horas invertidas en la revisión de mi escrito, por sus observaciones, sugerencias y por su infinita paciencia.

### **A mis sinodales**

Muchísimas gracias por haber dedicado una parte de su tiempo y hacer a un lado sus actividades personales para leer mi tesis y mostrarme las respectivas correcciones.

## Índice de contenido

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN .....	2
3. JUSTIFICACIÓN.....	3
4. OBJETIVO GENERAL .....	4
5. OBJETIVOS PARTICULARES .....	4
6. MATERIALES Y MÉTODOS .....	5
7. RESULTADOS .....	6
Capítulo I .....	6
Características generales de la <i>diabetes mellitus</i> en caninos y felinos.....	6
7.1.1 Definición.....	6
7.1.2 Etiología .....	6
7.1.3 Factores predisponentes .....	7
7.1.4 Anatomía, Histología y Fisiología del Páncreas.....	11
7.1.5 Características generales de la Insulina.....	16
7.1.6 Fisiopatología de la <i>diabetes mellitus</i> .....	22
Capítulo II .....	26
Clasificación de la <i>diabetes mellitus</i> .....	26
7.2.1 Tipos de <i>diabetes mellitus</i> .....	26
7.2.2 <i>Diabetes mellitus</i> insulino dependiente (DMID).....	28
7.2.3 <i>Diabetes mellitus</i> no insulino dependiente (DMNID).....	29
7.2.4 <i>Diabetes mellitus</i> transitoria.....	32
Capítulo III .....	35
Detección y diagnóstico .....	35
7.3.1 Anamnesis .....	35
7.3.2 Exploración física.....	35
7.3.3 Pruebas de laboratorio .....	45
Capítulo IV .....	60
Tratamiento.....	60
7.4.1 Comunicación con el propietario .....	60
7.4.2 Esterilización.....	61
7.4.3 Insulinoterapia.....	62

7.4.4 Hipoglucemiantes.....	83
7.4.5 Ejercicio .....	87
7.4.6 Alimentación .....	88
7.4.7 Nuevas alternativas de Tratamiento .....	95
Capítulo V.....	98
Control.....	98
7.5.1 Seguimiento de los signos clínicos.....	98
7.5.2 Control de la glucosuria .....	99
7.5.3 Revisión de la curva seriada de glucemia .....	100
7.5.4 Control de fructosamina sérica.....	103
7.5.5 Control de la hemoglobina glicosilada.....	104
7.5.6 Revisión de situaciones que alteran el control de pacientes diabéticos donde el tratamiento no ha resultado eficaz.....	105
7.5.7 Investigación de las causas que provocan un control inadecuado en el paciente diabético .....	106
Capítulo VI.....	109
Complicaciones y enfermedades relacionadas con la <i>diabetes mellitus</i> .....	109
7.6.1 Hipoglucemia .....	109
7.6.2 Cataratas .....	110
7.6.3 Uveítis .....	111
7.6.4 Retinopatía diabética .....	112
7.6.5 Neuropatía diabética.....	113
7.6.6 Nefropatía diabética .....	113
7.6.7 Hipertensión sistémica .....	114
7.6.8 Cetoacidosis .....	114
7.6.9 <i>Diabetes mellitus</i> hiperosmolar no - cetósica.....	132
7.6.10 Pronóstico de la <i>diabetes mellitus</i> .....	134
8. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....	135
9. CONCLUSIONES .....	137
10. BIBLIOGRAFÍA.....	139

## Índice de tablas

Tabla 1. Principales causas de <i>diabetes mellitus</i> en el perro y el gato .....	7
Tabla 2. Riesgo de <i>diabetes mellitus</i> en diferentes razas caninas .....	9
Tabla 3. Acciones de la insulina.....	20
Tabla 4. Factores hormonales que intervienen en el metabolismo de la insulina .....	21
Tabla 5. Guía para la elaboración de la historia clínica para el diagnóstico de polidipsia y poliuria en el perro .....	37
Tabla 6. Diagnósticos diferenciales de los principales signos de la <i>diabetes mellitus</i> en el perro y el gato.....	39
Tabla 7. Incidencia de signos clínicos en perros diabéticos.....	43
Tabla 8. Signos en 104 gatos con <i>diabetes mellitus</i> .....	43
Tabla 9. Causas de hiperglucemia en los perros y gatos .....	47
Tabla 10. Alteraciones en la química sanguínea en perros .....	50
Tabla 11. Alteraciones en la química sanguínea en gatos .....	50
Tabla 12. Anomalías clinicopatológicas observadas frecuentemente en los perros y gatos con <i>diabetes mellitus</i> sin complicaciones .....	52
Tabla 13. Ventajas y desventajas de la fructosamina sérica.....	55
Tabla 14. Insulinas utilizadas para el control de la <i>diabetes mellitus</i> .....	66
Tabla 15. Cambios de la dosis de insulina en función de la curva de glucosa.....	77
Tabla 16. Tipos de hipoglucemiantes utilizados en perros y gatos .....	84
Tabla 17. Necesidades energéticas en caninos .....	91
Tabla 18. Necesidades energéticas en felinos .....	92
Tabla 19. Recomendaciones nutricionales para perros y gatos diabéticos.....	92
Tabla 20. Alimentos comerciales para perros y gatos diabéticos.....	93
Tabla 21. Manejo de la fructosamina en pequeñas especies .....	103
Tabla 22. Pautas para la interpretación de las concentraciones sanguíneas de hemoglobina glicosilada y fructosamina sérica en perros y gatos diabéticos .....	105
Tabla 23. Causas del manejo inadecuado de la insulina .....	106
Tabla 24. Estimación del porcentaje de deshidratación .....	125
Tabla 25. Elección de la composición del fluido en cetoacidosis diabética.....	126
Tabla 26. Protocolo de administración de insulina en cetoacidosis diabética.....	126
Tabla 27. Administración de electrolitos en cetoacidosis diabética.....	127
Tabla 28. Tratamiento de pacientes con cetoacidosis diabética .....	130
Tabla 29. Parámetros que deben ser monitorizados en perros y gatos con cetoacidosis diabética .	131

## Índice de figuras

Figura 1. Aparato digestivo en el perro.....	12
Figura 2. Anatomía del páncreas.....	13
Figura 3. Páncreas de un perro (vista dorsal).....	13
Figura 4. Sección histológica de un páncreas de gato.....	15
Figura 5. Representación de un islote de langerhans.....	15
Figura 6. Composición de un islote de langerhans.....	16
Figura 7. Estructura de la insulina.....	17
Figura 8. Síntesis, procesamiento y almacenamiento de la insulina.....	18
Figura 9. Fisiopatología de la <i>diabetes mellitus</i> .....	23
Figura 10. Cambio vacuolar en un islote de langerhans en un paciente diabético.....	30
Figura 11. Cataratas bilaterales en canino.....	40
Figura 12. Gato con postura plantígrada y palmígrada.....	41
Figura 13. Signos clínicos de la <i>diabetes mellitus</i> .....	44
Figura 14. Tiras reactivas para identificación de glucosa en orina.....	53
Figura 15. Pasos a seguir ante la sospecha clínica de <i>diabetes mellitus</i> .....	59
Figura 16. Potencia de Insulina.....	67
Figura 17. Medición de hiperglucemia de un perro.....	72
Figura 18. Glucómetro portátil para uso humano.....	73
Figura 19. Curva de glucosa ideal.....	75
Figura 20. Guía para la interpretación de una curva de glucemia.....	80
Figura 21. Protocolo para el tratamiento con glipizida.....	86
Figura 22. Técnica de punción de la oreja para medir las concentraciones de glucemia para uso en casa.....	101
Figura 23. Técnica de corte de uña para medición de glucosa en perros.....	102
Figura 24. Fases de investigación del manejo inadecuado de pacientes diabéticos.....	107
Figura 25. Catarata secundaria a una uveítis en un gato.....	110
Figura 26. Catarata diabética en un gato macho.....	110
Figura 27. Uveítis en un gato macho.....	111
Figura 28. Retinopatía por cambios en la irrigación sanguínea.....	112
Figura 29. Metabolismo de los ácidos grasos dentro del hepatocito.....	115
Figura 30. Producción de cuerpos cetónicos.....	116



## Índice de gráficas

Gráfica 1. Edad de manifestación de <i>diabetes mellitus</i> en caninos .....	8
Gráfica 2. Curva de glucosa con corta duración de insulina .....	81
Gráfica 3. Curva de glucosa con resistencia de insulina .....	82
Gráfica 4. Curva de glucosa con efecto Somogyi .....	82

## Índice semántico

AA	Aminoácidos
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALT	Alanino amino transferasa
ASINS	Actividad similar a la insulina no suprimible
AST	Aspartato Amino Transferasa
CAD	Cetoacidosis diabética
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
DALA	Diabetes autoinmune latente del ser humano en adultos
DM	Diabetes mellitus
DMID	Diabetes mellitus insulino dependiente
DMNID	Diabetes mellitus no insulino dependiente
EM	Energía metabolizable
FAS	Fosfatasa alcalina sérica
FFA	Ácidos grasos libres no esterificados
GH	Hormona del crecimiento
GHB	Hemoglobina glicosilada
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1	Péptido 1 similar al glucagón
IAPP	Polipéptido amiloide de los islotes
MS	Materia seca
NAABS	Autoanticuerpos antiinsulina natural
NPH	Protamina neutral Hagedorn

PZI	Insulina protamina Zinc
RIA	Radioinmunoensayo
T3	Triyodotironina
T4	Tiroxina
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides

## 1. RESUMEN

El presente trabajo se realizó con el objetivo de elaborar una investigación documental referente al diagnóstico, tratamiento y control de la *diabetes mellitus* en canideos y felinos; orientada al clínico dedicado a estas especies. En la cual se revisaron diversos libros, artículos, y tesis de distintos autores para conformar un solo texto donde se reúnen los datos más sobresalientes y actualizaciones sobre este tema. Esta enfermedad se define como un trastorno metabólico multifactorial, caracterizada por una manifestación primaria de hiperglucemia persistente que se presenta como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa en la producción de insulina por las células beta pancreáticas, o de un impedimento a la acción de la insulina en los tejidos periféricos; cuyos signos principales son polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. En donde los perros más afectados tienen entre 7 y 12 años de edad y predomina en hembras en una proporción de 2:1 respecto a los machos, usualmente se presenta como diabetes tipo I o insulino dependiente, mientras que en gatos la prevalencia es entre los 9 y 11 años y se presenta predominantemente en los machos castrados como diabetes tipo II o no insulino dependiente. En ambas especies en algunas ocasiones puede aparecer como diabetes tipo III o transitoria. Para su diagnóstico es necesario una anamnesis y exploración física completa que nos refieran sus principales signos, además se debe de complementar con análisis de laboratorio como hemograma, química sanguínea, general de orina, hemoglobina glicosilada o fructosamina sérica para la confirmación de la sospecha clínica. Cuyo tratamiento y control está enfocado en los siguientes puntos fundamentales: comunicación con el propietario, esterilización, insulino terapia, hipoglucemiantes, ejercicio y alimentación de prescripción, para evitar futuras complicaciones. Al final de la investigación se cumplió con el objetivo estipulado al principio.

## 2. INTRODUCCIÓN

El primer registro de la enfermedad *diabetes mellitus* corresponde al papiro encontrado por George Ebers en 1873, fechado hacia el 1.500 a.C. donde se habla de enfermos que adelgazan, tienen hambre continuamente, que orinan en abundancia y se sienten atormentados por una enorme sed. El término *diabetes* fue utilizado por primera vez en el siglo I d.C. y significa “correr a través” esta frase hace referencia a la orina, mientras que la palabra *mellitus* significa “miel” refiriéndose a la glucosa. Al respecto la interpretación conjunta de estas dos palabras es “orina de miel”, pero no se supo hasta el siglo XVIII que el sabor dulce de la orina de los diabéticos dependía de la presencia de glucosa.<sup>1,2</sup>

Posteriormente Langerhans descubrió en 1869 los pequeños islotes en el páncreas, sin embargo los primeros estudios que relacionaron al páncreas con el metabolismo de los carbohidratos fueron realizados por Joseph Von Mering y Oscar Minkowsky en 1889 cuando mostraron que al realizar la pancreatectomía en los perros se producían signos similares a aquellos característicos de la *diabetes mellitus*. Como consecuencia se postuló la existencia de una hormona hipotética por parte de los islotes a la que se le dio el nombre de “insulina”. Esta palabra proviene del latín “ínsula” que hace referencia a dichos islotes.<sup>3,4</sup>

Años más tarde Frederick G. Bantín y Charles H. Best fueron los que lograron demostrar en forma determinante la existencia de esta hormona en 1921. Estos investigadores tuvieron la idea de ligar el conducto excretor pancreático de un perro, provocando la autodigestión de la glándula. Después, exprimiendo lo que quedaba de este páncreas obtuvieron un líquido que, inyectado en una perra diabética de nombre "Marjorie", conseguía reducir en dos horas una glucemia: habían descubierto la insulina. Por sus investigaciones estos dos investigadores ganaron el premio Nobel de medicina en 1923.<sup>3,4</sup>

Tiempo después en 1954 Frederick Sanger dilucidó la estructura de la insulina, por lo cual recibió el premio nobel de medicina en 1955.<sup>1</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la *diabetes mellitus* es una enfermedad altamente conocida y difundida en los diferentes niveles culturales de nuestra población en mayor o menor medida; esto significa un reto para el clínico de caninos y felinos, ya que debe estar superiormente informado y no solo poseer el conocimiento básico, además de que debe de romper con los mitos y creencias ya preestablecidos; por ejemplo que todos los diabéticos requieren de inyecciones de insulina o que los diabéticos no pueden consumir ningún tipo de azúcar.

Existe una gran cantidad de literatura relacionada con esta enfermedad, ya que engloba a diversas ciencias como fisiología, endocrinología, patología, nutrición, entre otras. Pero todos lo citan desde su área proporcionándonos un rompecabezas de la enfermedad. Los libros de clínicas para caninos y felinos sintetizan toda la información haciéndola más útil para el clínico, sin embargo entre una y otra publicación dejan aspectos sin desarrollar o que dan por entendido que el lector lo sabe de antemano.

Como Melián C. en el: Manual de endocrinología de pequeños animales (2008)<sup>5</sup>, no explica el protocolo para la utilización de insulina o como Feldman E. en: Endocrinología y reproducción de perros y gatos (2000)<sup>6</sup> que detalla cada punto de la enfermedad pero deja a un lado el manejo del animal y la comunicación con el propietario. Algo similar sucede como Nelson R. en: Medicina interna de pequeños animales (2010)<sup>7</sup> donde se limita a una pequeña tabla para explicar el diagnóstico de la enfermedad; entre otros ejemplos.

Por esa razón surge la necesidad de integrar los puntos más sobresalientes de cada uno de los diversos autores, en un mismo texto que sirva para orientar al clínico de caninos y felinos al diagnóstico, tratamiento y control de esta enfermedad. Donde se puntualize de manera detallada los aspectos que otros autores dejan a un lado, pero que son fundamentales para la atención del paciente diabético.

#### **4. OBJETIVO GENERAL**

- Realizar una investigación documental actualizada referente al diagnóstico, tratamiento y control de la *diabetes mellitus* en caninos y felinos.

#### **5. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Consultar diversas publicaciones y organizar la información sobre el tema de diagnóstico, de tratamiento y de control de la *diabetes mellitus* en caninos y felinos.
- Analizar la información obtenida para proporcionar conclusiones pertinentes de la investigación.
- Actualizar los métodos de diagnóstico, tratamiento y control de la *diabetes mellitus* en el perro y el gato e integrarlos en un solo documento.
- Procurar el bienestar del propietario manteniendo el bienestar de la mascota diabética por medio de la calidad de vida que ofrece un diagnóstico, tratamiento y control eficiente.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

Tomando en cuenta los objetivos y de acuerdo al método científico, el presente trabajo se realizó por medio de la investigación bibliográfica de las fuentes más relevantes de la Medicina Veterinaria y Zootecnia, en especial para el apoyo de la actividad clínica en pequeñas especies. La información obtenida fue a partir de las siguientes fuentes:

- Libros
- Artículos de revistas especializadas
- Memorias de Congresos
- Memorias de Diplomados
- Bases de datos
- Tesis sobre el tema
- Internet

En todos los casos, las fuentes fueron provenientes de centros de información como las bibliotecas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán campo 4 y de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, así como de la biblioteca central de ciudad universitaria. Además de sitios web enfocados a investigación científica como EISEVIER, el buscador Scirus, entre otras páginas especializadas en medicina veterinaria.

### **Método**

Consistió en llevar a cabo una serie de procedimientos consecutivos, los cuales se mencionan a continuación:

- Selección del tema
- Planeación del trabajo
- Acopio de la información
- Redacción de la tesis



## **7. RESULTADOS**

### **DESARROLLO DE LA TESIS**

#### **Capítulo I**

##### **Características generales de la *diabetes mellitus* en caninos y felinos**

###### **7.1.1 Definición**

Es un trastorno metabólico multifactorial, producido por la enfermedad del páncreas endócrino, y es más frecuente en animales de compañía. Está caracterizada por una manifestación primaria de hiperglucemia persistente que se presenta como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa en la producción de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos, o de un impedimento a la acción de la insulina en los tejidos periféricos. Es una enfermedad pero involucra muchos factores que afectan a varios procesos metabólicos, sus signos principales son polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. La incidencia es similar en perros y gatos con una frecuencia publicada de 1 por cada 100 y 1 por cada 500 individuos respectivamente.<sup>5,6,9,8,10</sup>

###### **7.1.2 Etiología**

Existen diversos factores que influyen para el desarrollo de la enfermedad, así como diferentes etiologías. En la tabla 1 se muestran las más comunes dependiendo de la especie.

Tabla 1. Principales causas de *diabetes mellitus* en el perro y el gato<sup>1,5,6,9,10</sup>

Perro	Gato
Genético Pancreatitis Obesidad Hiperfunción corticosuprarrenal	
Exceso de hormona de crecimiento inducida por diestro	Acromegalia
Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Hiperadrenocorticismo	Acetato de megestrol
Infección	Glucocorticoides administrados durante un proceso infeccioso
Insuficiencia renal Cardiopatía Hiperlipidemia Amiloidosis de islotes	

En la tabla se muestra que existen muchas causas que originan *diabetes mellitus*, y que pueden incluir desde factores genéticos hasta los farmacológicos, por ello se dice que es una enfermedad multifactorial, ya que intervienen diversas causas para que esta se desarrolle. Sin embargo, también puede apreciarse que entre los perros y los gatos existen factores en común que participan en el desarrollo de la enfermedad.

### 7.1.3 Factores predisponentes

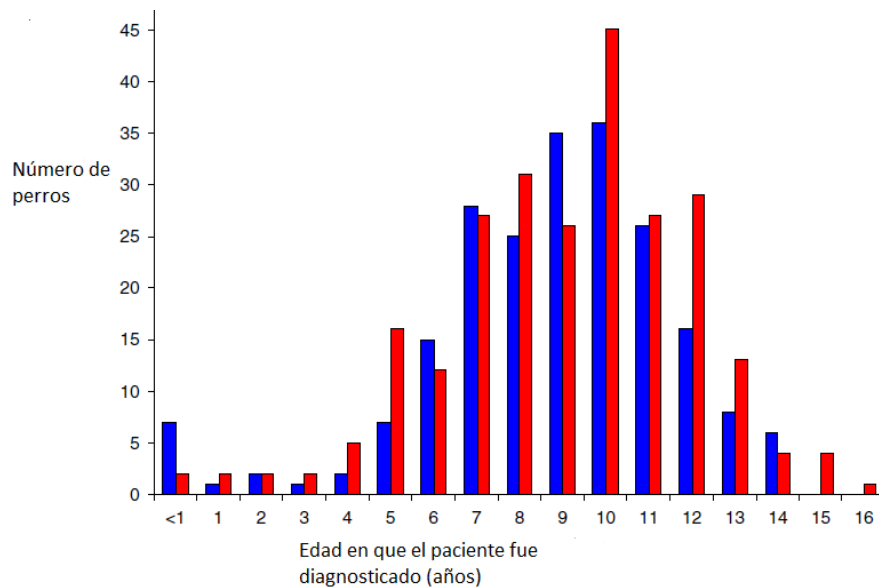
#### Perros

Los perros más afectados tienen entre 4 y 14 años, con incidencia máxima entre los 7 y 12 años de edad, la enfermedad predomina en hembras en una proporción de 2:1 y con frecuencia se diagnostica en periodo de diestro (1-2 meses después del celo), este aspecto se verá con más detalle en el siguiente capítulo dentro del subtema *Diabetes mellitus*

transitoria. Se ha sugerido una predisposición genética a favor de la diabetes por asociaciones familiares y por el estudio del árbol genealógico del keeshond.<sup>5,6,11,12,13,14</sup>

A continuación se muestran la gráfica 1 con la distribución de pacientes diabéticos caninos, basado en la edad en que fue diagnosticado y una tabla en donde se muestra la predisposición genética de algunas razas.

Gráfica 1. Edad de manifestación de *diabetes mellitus* en caninos.<sup>15</sup>



(azul= machos, rojo= hembras), (n=500)

Imagen tomada de Catchpole B; 2005.

Se puede observar en el gráfico que los picos más altos de prevalencia se dan entre los 7 y 12 años. Del mismo modo, también se observa que en la mayoría de las edades la predisposición en hembras sobrepasa la registrada en los machos.

A continuación en la tabla 2 se muestra la probabilidad de algunas razas caninas de presentar *diabetes mellitus*.

Tabla 2. Riesgo de *diabetes mellitus* en diferentes razas caninas<sup>7,8</sup>

Razas con alto riesgo	% de probabilidad de presentar la enfermedad	Razas con bajo riesgo	% de probabilidad de presentar la enfermedad
<b>Terrier australiano</b>	9.39	Pastor alemán	0.18
<b>Schnauzer</b>	5.85	Collie	0.21
<b>Schnauzer enano</b>	5.10	Pastor de Shetland	0.21
<b>Bichón frise</b>	3.03	Golden retriever	0.28
<b>Spitz</b>	2.90	Cocker spaniel	0.35
<b>Fox terrier</b>	2.68	Pastor australiano	0.44
<b>Caniche toy</b>	2.49	Labrador retriever	0.45
<b>Samoyedo</b>	2.42	Doberman pinscher	0.49
<b>Terrier cairn</b>	2.26	Boston terrier	0.51
<b>Keeshond</b>	2.23	Rottweiler	0.51
<b>Maltés</b>	1.79	Basset hound	0.56
<b>Caniche enano</b>	1.76	Setter inglés	0.60
<b>Lhasa apso</b>	1.54	Beagle	0.64
<b>Yorkshire terrier</b>	1.44	Setter irlandés	0.69
		Springer spaniel	0.69

Tabla tomada de Nelson RW; 2007

Esta tabla se muestra en porcentaje de probabilidad de algunas razas para desarrollar *diabetes mellitus*, así entre más alto es el cociente entonces es mayor la probabilidad de presentar esta enfermedad, de manera que en este estudio se encontró que el Terrier australiano es la raza más susceptible, tomando como referencia que aquellos que no tienen una raza definida son los menos susceptibles y se les asignó un valor de cero.<sup>7,8</sup>

Esta gama del riesgo de diabetes entre razas, es una reminiscencia de lo que se ve en la diferentes poblaciones humanas, donde la prevalencia de la enfermedad puede ser muy alto en algunos grupos étnicos originarios de un grupo limitado de genes.<sup>16</sup>

En particular, la diabetes y otras enfermedades autoinmunes son muy frecuentes en una serie de discretas poblaciones humanas, tales como los indígenas del Norte de América, donde se han planteado con carácter excepcional las frecuencias de los alelos HLA de alto riesgo y haplotipos para desarrollar *diabetes mellitus*.<sup>16</sup>

Por otra parte, la *diabetes mellitus* se produce espontáneamente en los perros, donde se cree que tienen un componente autoinmune parecido a la diabetes autoinmune latente del ser humano de los adultos (DALA). Como en la diabetes humana, es probable que los genes del CMH sólo contribuyan con una proporción del total de susceptibilidad genética a la enfermedad.<sup>16</sup>

Así por ejemplo, en un estudio realizado en E.U.A. se encontró que la prevalencia de *diabetes mellitus* en caninos se había incrementado de 19 casos de 10000 individuos en el año 1970, a 64 de 10000 individuos en el año 1999, y actualmente se estima una presentación de 1 por cada 100 individuos en perros y 1 por cada 500 individuos en gatos. Esto sugiere que al igual que en la *diabetes mellitus* en humanos, se ha observado un aumento progresivo en el número de casos reportados anualmente de pacientes diagnosticados con esta enfermedad, no se conoce con exactitud la causa de este incremento; ya que como se mencionó anteriormente existen diversos factores que pueden desencadenar este padecimiento.<sup>17</sup>

### **Gatos**

La *diabetes mellitus* en gatos se ha observado con una prevalencia superior entre los 9 y 11 años (a diferencia de los perros), no obstante, al contrario de lo que sucede en los perros, esta enfermedad se presenta predominantemente en los machos castrados. Sin embargo, en los gatos no parece existir una predisposición racial, aunque en Australia

parecen estar sobrerrepresentados los gatos burmeses con una frecuencia de 1 en 50 individuos.<sup>6,8,18</sup>

Un factor fundamental para el desarrollo de la *diabetes mellitus* en gatos es la obesidad. Así por ejemplo, algunos estudios epidemiológicos reportan que del 27 – 36 % de los gatos están por encima de su peso corporal ideal y se ha encontrado que en esta especie un aumento en el peso corporal de 1 kg conduce a una disminución de la sensibilidad a la insulina en aproximadamente un 30 %.<sup>19</sup>

Similar a lo que ocurre en los seres humanos la obesidad está asociada con otros trastornos médicos incluyendo resistencia a la insulina y por lo tanto a la *diabetes mellitus*.<sup>20,21,22</sup>

#### **7.1.4 Anatomía, Histología y Fisiología del Páncreas**

El páncreas es una glándula anfícrina relacionada estrechamente con el duodeno en la porción dorsal de la cavidad abdominal, hallándose en su mayor parte a la derecha de la línea media. Es amarillento y tiene cierta semejanza con una glándula salival, aunque es más blando y de textura más laxa que la mayoría de ellas, su peso medio es aproximadamente de 350 gramos en perros y gatos. Su origen embrionario es a partir de las evaginaciones dorsal y ventral del endodermo duodenal.<sup>23,24,25</sup> A continuación se muestra un esquema representativo de la ubicación del páncreas.

Figura 1. Aparato digestivo en el perro<sup>26</sup>

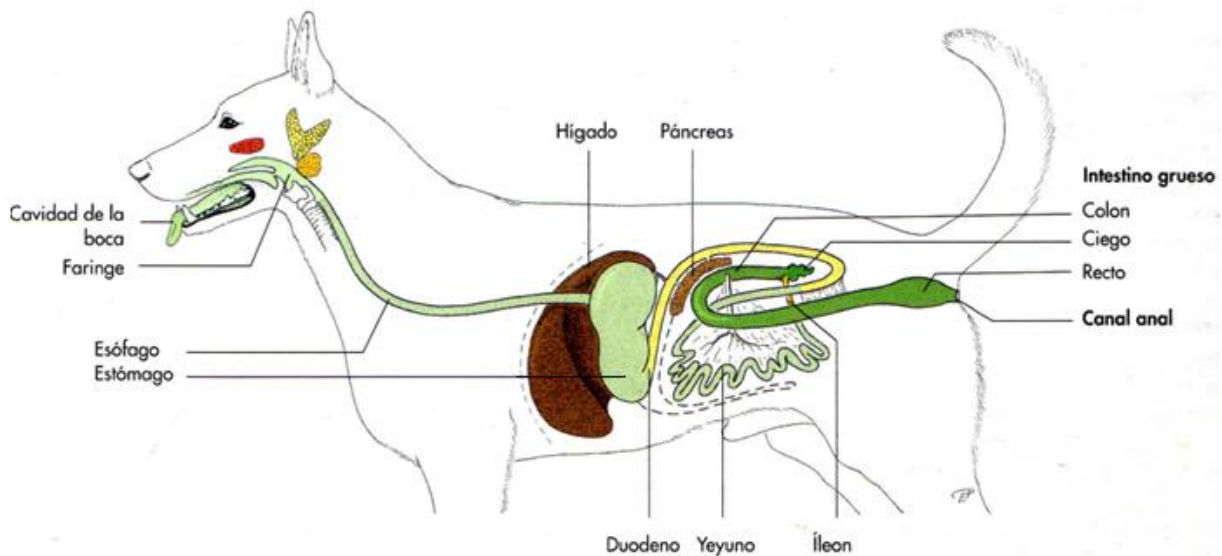


Imagen tomada de Koning HE; 2008

Se considera que consta de manera convencional de un cuerpo y dos lóbulos, su contorno es triangular y presenta para su descripción dos caras, tres bordes y tres ángulos. El páncreas nace de dos primordios que brotan de la porción proximal del duodeno, los cuales se fusionan después. De esta manera, un ducto pancreático mayor drena la porción del páncreas que emerge del primordio ventral y se abre en el duodeno al conducto biliar. Un ducto menor (accesorio) emerge de la porción del páncreas formada por el primordio dorsal y se abre en la cara opuesta del intestino.<sup>24</sup> Las siguientes imágenes ilustran las partes del páncreas citadas anteriormente.

Figura 2. Anatomía del páncreas<sup>24</sup>

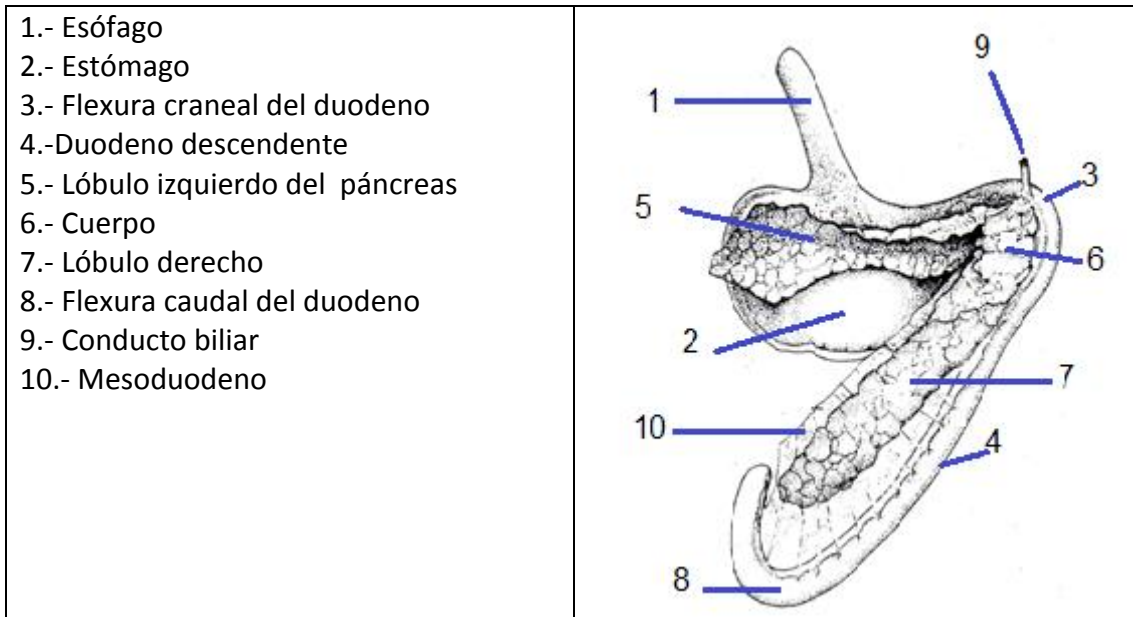


Imagen tomada de Dyce KM;2002

Figura 3. Páncreas de un perro (vista dorsal)<sup>26</sup>

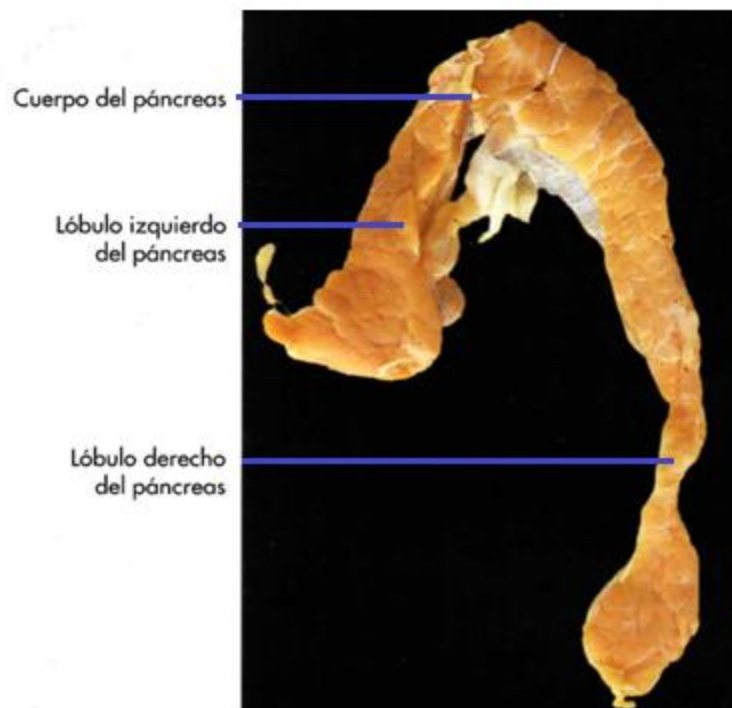


Imagen tomada de Koning HE; 2008



El páncreas está fijado dorsalmente por tejido conectivo y se relaciona principalmente con la cara ventral del riñón y cápsula adrenal del lado derecho, la vena cava posterior, la vena porta, la arteria celiaca y sus ramas, el ligamento gastrofrénico, el saco cecal del estómago, los lóbulos derecho y caudal del hígado y el pliegue gastropancreático.<sup>25</sup>

El aporte de sangre procede de las arterias pancreático – duodenales craneal y caudal, la primera de las cuales se ramifica a partir de la arteria celiaca, y la segunda a partir de la arteria mesentérica craneal. Cada islote tiene una irrigación abundante y la sangre que sale de estos drena en la vena porta. La glándula está inervada por nervios tanto simpáticos como parasimpáticos. Estos nervios derivan de los plexos simpáticos celiaco y mesentérico.<sup>24,25</sup>

El páncreas posee funciones endocrinas y exocrinas, donde ésta última supone el 80 % de la glándula y secreta enzimas digestivas, mientras que el 17 % está formado de vasos sanguíneos y otros tejidos. El 3% restante de la masa pancreática es la parte endócrina de la glándula.<sup>27</sup>

El componente exocrino produce un jugo digestivo que es descargado en la porción proximal del duodeno por medio de los conductos. Este contiene enzimas que desdoblan las proteínas, carbohidratos y lípidos, su secreción se controla en parte por un mecanismo reflejo y en parte por las hormonas gastrointestinales secretina y colecistocinina.<sup>24</sup>

Por otro lado el páncreas endocrino está formado por los islotes de Langerhans, que son pequeñas islas en un “mar” de células acinares secretoras exocrinas. Sin embargo en ellas se han identificado 4 tipos celulares; en estos islotes según sus propiedades de tinción y su morfología se clasifican en: células alfa que secretan glucagón; células beta que secretan insulina; células delta que secretan somatostatina y células f o PP que secretan polipéptido pancreático. De estas las células beta son las más abundantes y representan del 60 al 75% de las células de los islotes.<sup>28</sup>

Los siguientes esquemas muestran la localización y composición de los islotes pancreáticos.

Figura 4. Sección histológica de un páncreas de gato<sup>26</sup>

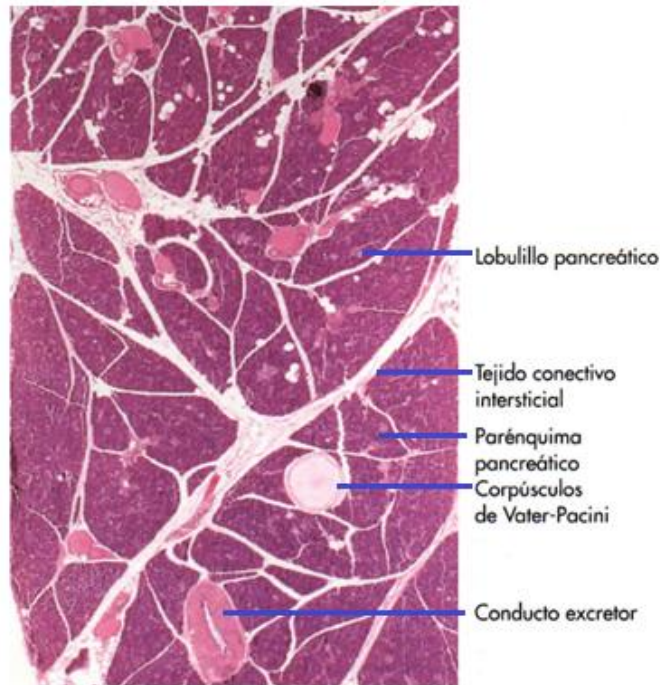


Imagen tomada de Koning HE; 2008

Figura 5. Representación de un islote de langerhans<sup>29</sup>

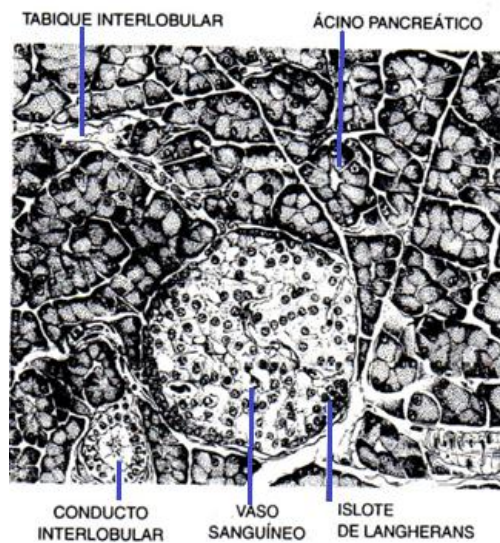


Imagen tomada de Greco DS; 2003

Figura 6. Composición de un islote de langerhans<sup>29</sup>

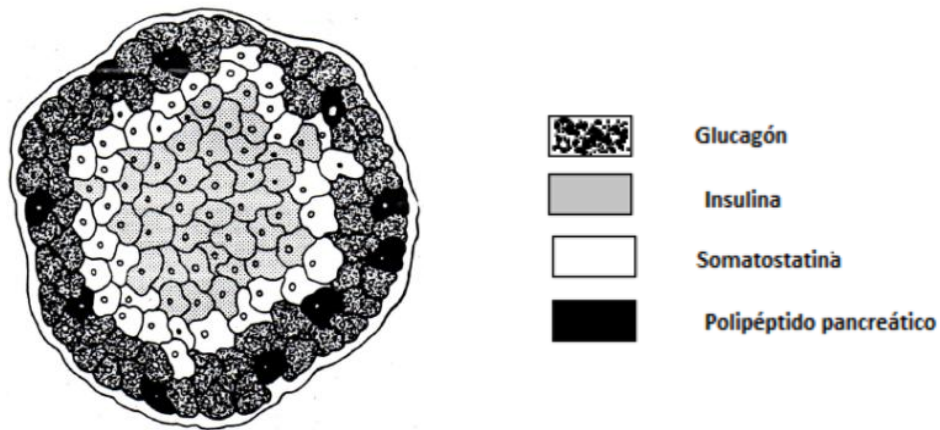


Imagen tomada de Greco DS; 2003

Una disfunción que afecte a cualquiera de estas líneas celulares causa finalmente un exceso o deficiencia de la hormona respectiva en la circulación. En el perro y el gato el trastorno más frecuente del páncreas endócrino es la *diabetes mellitus*, que se produce por una deficiencia completa o parcial de insulina a causa de la secreción insuficiente de las células beta.<sup>8,30</sup>

### 7.1.5 Características generales de la Insulina

La insulina es una proteína formada por dos cadenas, designadas como alfa y beta con 21 y 30 aminoácidos respectivamente, conectados por dos puentes de disulfuro, mientras que la forma monomérica de la hormona se piensa que es la forma activa, la insulina también existe en forma de dímero y hexámero. Aunque hay cierta diferencia en cuanto a la conjugación de aminoácidos entre las especies, estas son pequeñas, por ejemplo en vacas, ovejas, caballos, perros y ballenas solo difieren en las posiciones 8, 9 y 10 de la cadena alfa.<sup>8,30</sup> La figura 8 esquematiza la estructura molecular de la insulina.

Figura 7. Estructura de la insulina<sup>31</sup>

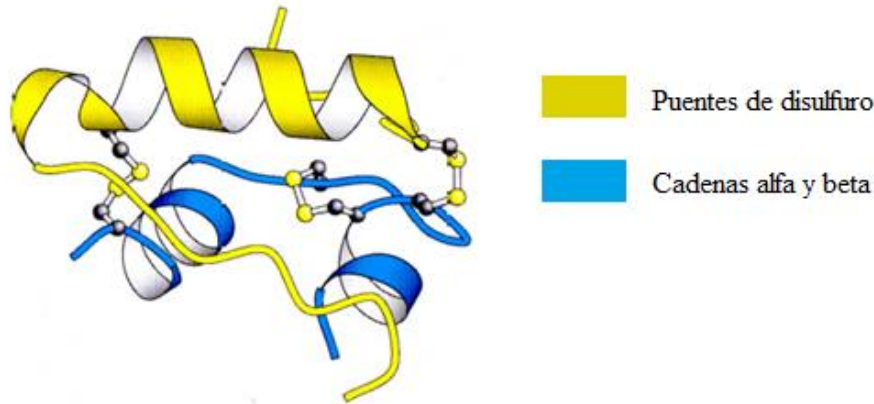


Imagen tomada de Berg JM; 2007

En la imagen se observan dos cadenas de color azul unidas por dos puentes de disulfuro, la cadena alfa además tiene un enlace disulfuro.

La síntesis de insulina es similar a la de otras hormonas peptídicas, se inicia con la formación de una preproinsulina polipeptídica lineal dentro del retículo endoplásmico rugoso, un pequeño fragmento del péptido se retira para formar la proinsulina que esta enrollada y los fragmentos terminales se unen por uniones disulfuro. La proinsulina después es transferida al aparato de Golgi, en donde se procesa y se empaca en gránulos que contienen insulina y péptido C interconectante.<sup>9</sup> A continuación se muestra un esquema para visualizar este proceso.

Figura 8. Síntesis, procesamiento y almacenamiento de la insulina <sup>32</sup>

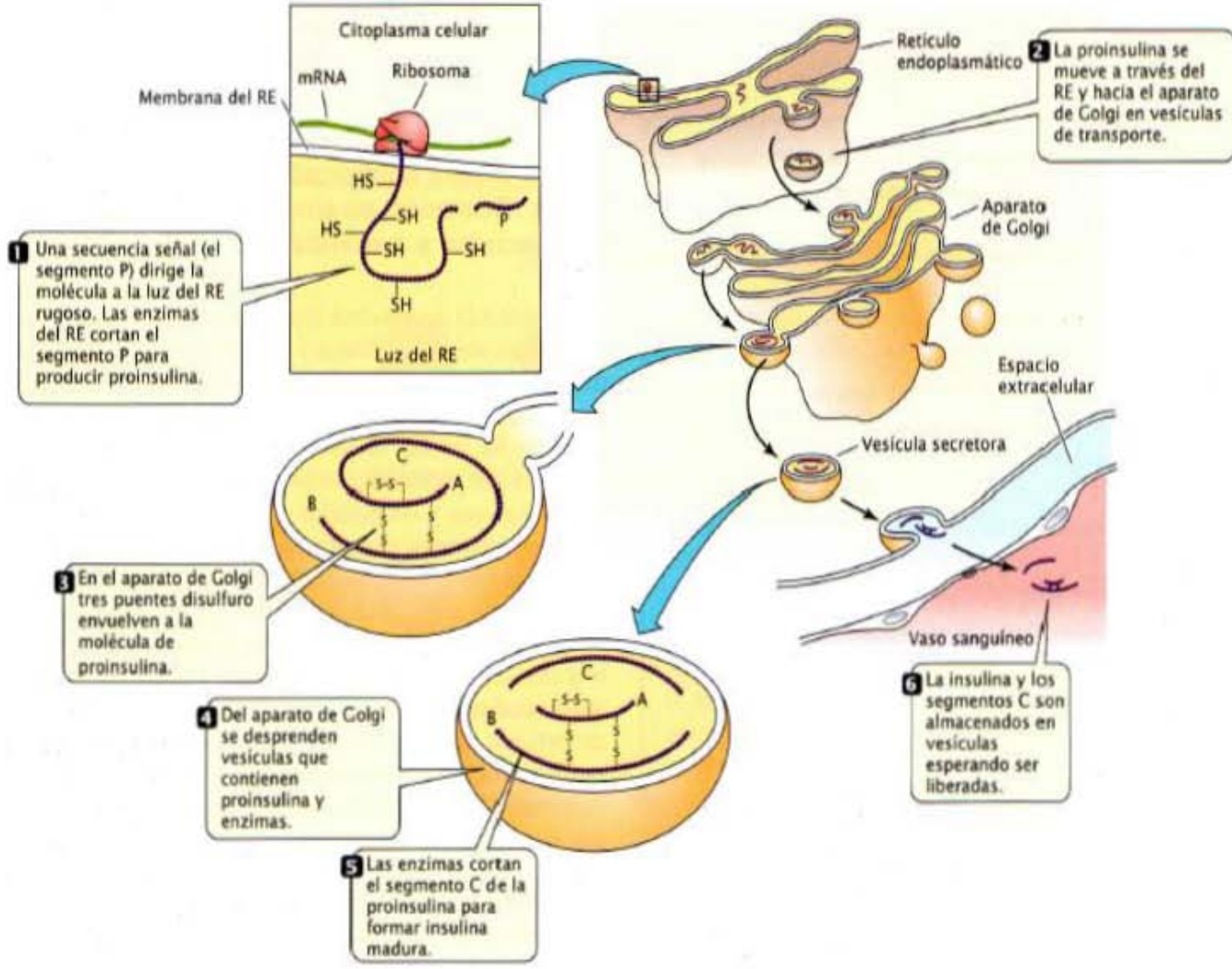


Imagen tomada de Hill RW; 2004

La secreción de insulina sigue una cinética bifásica como respuesta a los estímulos apropiados, la liberación inicial aguda involucra la exocitosis de la insulina preformada de los gránulos secretores. Después de la fase aguda, ocurre una fase de secreción crónica, la cual involucra la producción de nuevos gránulos de insulina y su posterior liberación. Su metabolismo se encuentra afectado sobre todo a nivel hepático y renal. Están presentes enzimas que reducen las uniones disulfuro que unen a las cadenas alfa y beta después estas se sujetan a la actividad de una proteasa, la cual la reduce a péptidos y a aminoácidos. La vida media de la insulina natural es de 10 minutos aproximados.<sup>28,33</sup>

La insulina actúa en varios sitios de las vías metabólicas de los carbohidratos, lípidos y proteínas, y su efecto neto se resume en el almacenamiento de estos, por lo cual se le conoce como la “hormona de la abundancia”. Se debe tener en cuenta que el hígado es un órgano especialmente importante debido al afluyente venoso pancreático que pasa en directo por el hígado. El efecto neto de las acciones de la insulina es disminuir las concentraciones sanguíneas de la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos y promover la concentración intracelular de estos compuestos en sus formas de almacenamiento, por ejemplo glucógeno, triglicéridos y proteínas respectivamente. La glucosa no penetra con facilidad la membrana celular, excepto en unos cuantos tejidos como el cerebro, hígado eritrocitos y leucocitos, mismas que deben tener un acceso continuo a la glucosa. La presencia de insulina es crítica para el movimiento de glucosa a través de la membrana plasmática hacia el interior de la célula.<sup>28,33</sup>

Al respecto en la tabla 3 se listan las acciones de la insulina sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas, tejido adiposo, músculo e hígado.

Tabla 3. Acciones de la insulina<sup>28</sup>

En carbohidratos	En proteínas	En tejido adiposo	En músculo	En hígado
↑ <b>glucolisis</b>	↑ absorción de AA	↑ la entrada de glucosa	↑ entrada de glucosa	de ↓ cetogénesis
↓ <b>gluconeogénesis</b>	↑ síntesis de proteínas	de ↑ síntesis de ácidos grasos	↑ síntesis de glucógeno	de ↑ síntesis de proteínas
↓ <b>actividad de enzimas hepáticas</b>	↓ degradación de proteínas	de ↑ fosfato de glicerol	↑ captación de AA	↑ síntesis de proteínas
↓ <b>lipólisis</b>		↑ síntesis de triglicéridos	↑ síntesis de proteínas en ribosomas	de ↓ gasto de glucosa en por disminución en gluconeogénesis
		↑ captación de K	↓ catabolismo proteico	

↑ = aumento, ↓ = disminución

Como se observa en la tabla 3 la insulina interviene en diversas rutas metabólicas junto con diferentes procesos fisiológicos. De ahí que una alteración en su producción implica grandes transformaciones en el organismo. Por otro lado existen factores hormonales que a su vez modifican las acciones de la insulina, aumentando o disminuyendo su producción. A continuación se muestra en la tabla 4 las acciones de dichas hormonas sobre esta proteína.

Tabla 4. Factores hormonales que intervienen en el metabolismo de la insulina<sup>28,34</sup>

Hormona	Acción
Hormonas intestinales	Glucagón, secretina, ↑Secreción colecistocinina, gastrina, péptido inhibidor gástrico
	Somatostatina ↓Secreción
Hormonas tiroideas	T3 ↑degradación de insulina T4
Glucocorticoides adrenales	Cortisol ↑degradación de insulina
Catecolaminas	Adrenalina, noradrenalina, ↓ secreción dopamina
Hormona del crecimiento	GH ↑degradación de insulina ↓la unión con otros tejidos

↑ = aumento, ↓= disminución

Además el páncreas también recibe inervación colinérgica aumentando la secreción de insulina a través de la liberación de acetilcolina. No obstante, el factor más importante en el control de la secreción de insulina es la concentración de glucosa sanguínea, ya que el aumento de las concentraciones de glucosa sanguínea inicia la síntesis y liberación de la insulina por las células beta.<sup>28,34</sup>

El plasma contiene varias sustancias con actividad similar a la insulina, además de la hormona misma. La actividad que no se suprime por anticuerpos contra insulina se conoce como: ASINS. La mayor parte de su actividad persiste aún después de la pancreatoma y se debe a los factores de crecimiento similares a la insulina IGF-I e IGH-II. Sin embargo la actividad de dichos polipéptidos es muy débil en comparación con la insulina.<sup>28</sup>



### 7.1.6 Fisiopatología de la *diabetes mellitus*

La *diabetes mellitus* se origina por deficiencia relativa ó absoluta de la secreción de insulina por parte de las células beta, la deficiencia de esa hormona a su vez disminuye la utilización tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, así como una aceleración de la glucogenólisis, gluconeogenia y la acumulación de glucosa en la sangre, lo que causa hiperglucemia.<sup>28,34</sup>

A este estado metabólico se debe agregar la glucosa procedente de la dieta, que también se acumula en la circulación. A medida que aumenta la concentración de glucosa en sangre, se supera la capacidad de las células de los túbulos renales proximales de reabsorber glucosa a partir del filtrado glomerular lo que provoca glucosuria, en los perros esto se forma de manera característica siempre que la glucemia supera los 180 a 220 mg/dl. Por el contrario, en los gatos el umbral para la reabsorción de glucosa parece ser más variable siendo éste de 200 y 280mg/dl.<sup>28,34</sup>

La glucosuria ocasiona una diuresis osmótica, que causa poliuria, así la disminución de la utilización periférica de glucosa ingerida produce una pérdida de peso a medida que el organismo intenta compensar el ayuno percibido. A continuación en la figura 10 se representa lo anterior.<sup>28,34</sup>

Figura 9. Fisiopatología de la *diabetes mellitus*<sup>27</sup>

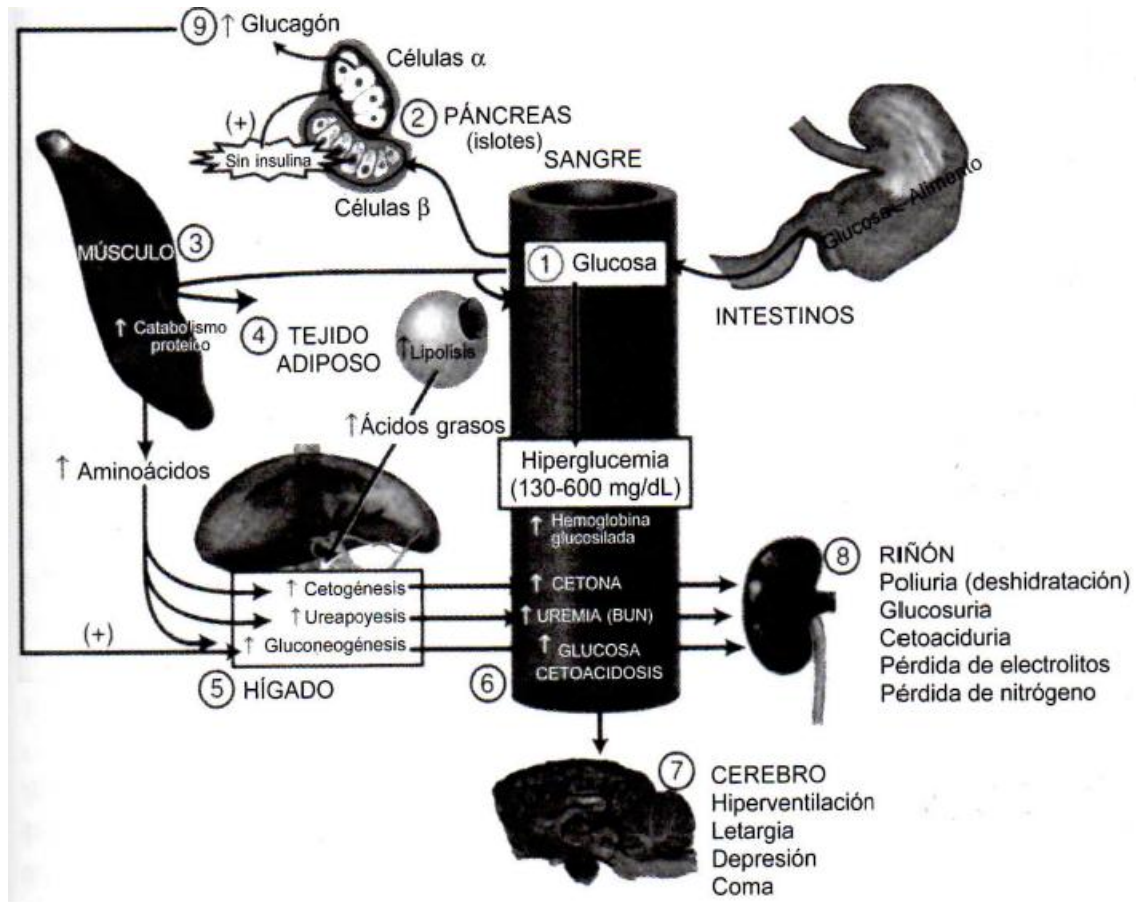


Imagen tomada de Eiler H; 2004

Los números indican la secuencia fisiopatológica. La dieta es la fuente de la glucosa sanguínea (1) que produce tendencia a la hiperglucemia. En el paciente diabético, la glucosa no estimula las células beta y no se secreta insulina (2). La falta de insulina estimula la secreción de glucagón y disminuye la entrada de glucosa a las células musculares (3) y a las células adiposas (4) produciéndose hiperglucemia. La reducción de la glucosa dentro de las células provoca un aumento de la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y de aminoácidos desde el músculo. En el hígado se producen cuerpos cetónicos fundamentalmente a partir de los ácidos grasos, mientras que los aminoácidos producen cetogénesis, ureapoyesis, y gluconeogénesis (5) lo cual aumenta los niveles en sangre de cetonas, urea, glucosa y cetoacidosis (6). La cetoacidosis provoca en el cerebro hiperventilación, letargia, depresión y coma (7). Los efectos de la diabetes en la orina son poliuria, glucosuria, cetoaciduria, pérdida de electrolitos y de nitrógeno (8). El aumento de la secreción de glucagón estimula gluconeogénesis y empeora la diabetes (9).<sup>27</sup>

La interacción del centro de la saciedad de la región ventro – medial del hipotálamo con el centro de la alimentación en la región lateral del hipotálamo, es responsable de controlar la cantidad de alimento ingerido. De esta manera, el centro de la alimentación responsable de provocar el comportamiento alimentario siempre está en funcionamiento pero se puede inhibir transitoriamente mediante el centro de la saciedad después de la ingestión de alimentos. Así por ejemplo, la cantidad de glucosa que entra en las células del centro de la saciedad afecta directamente a la sensación de hambre; esto es, cuanto más glucosa entra a estas células menor es la sensación de hambre y viceversa, por lo que la capacidad de la glucosa para entrar a las células del centro de la saciedad está regulada por la insulina. En los diabéticos con una deficiencia parcial o total de insulina la glucosa no penetra en las células del centro de la saciedad, por lo que no se inhibe al centro de la alimentación. Por tanto estos individuos presentan polifagia a pesar de la hiperglucemia.<sup>8,35</sup>

Por lo cual, se concluye que los signos clásicos de la *diabetes mellitus* son: hiperglucemia, glucosuria, poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. De acuerdo con esto, la intensidad de estos signos está relacionada directamente con la gravedad de la hiperglucemia y a medida que estos signos se tornan evidentes para el dueño, es entonces cuando toman la decisión de llevar al animal al veterinario.<sup>8,35</sup>

## Capítulo II

### Clasificación de la *diabetes mellitus*

#### 7.2.1 Tipos de *diabetes mellitus*

No existe un criterio único y específico de clasificación de diabetes canina y felina, por lo que si se atiende a la presentación clínica de los pacientes ésta enfermedad se puede clasificar como no complicada y complicada (cetoacidosis). Por otro lado, es fundamental conocer la clasificación etiológica porque el pronóstico puede ser diferente en función del tipo de diabetes (reversibles y no reversibles), debido a que no existe un criterio común de clasificación etiológica de la diabetes canina y felina generalmente se utiliza la clasificación de diabetes humana.<sup>5,7,8</sup>

Para la enfermedad humana se ha propuesto la siguiente clasificación:

- 1.- *Diabetes mellitus* insulino dependiente o tipo 1
- 2.- *Diabetes mellitus* no insulino dependiente o tipo 2
- 3.- *Diabetes mellitus* secundaria o tipo S
- 4.- Deterioro de la tolerancia a la glucosa (diabetes gestacional) o tipo DTG
- 5.- Anomalía previa de la tolerancia a la glucosa o tipo ATGPrev

En las personas la *diabetes mellitus* se clasifica como tipo 1 o 2 según los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones que afectan a las células beta. La diabetes tipo 1 se caracteriza por una combinación de predisposición genética y destrucción inmunológica de células beta con una insuficiencia gradual y finalmente completa de insulina. La presencia de autoanticuerpos circulantes frente a la insulina ó células beta suele preceder al desarrollo de hiperglucemia o de signos clínicos; mientras que la *diabetes mellitus* tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y células beta disfuncionales; algunos defectos que se piensa que son de origen genético y los efectos nocivos se pueden potencializar por factores ambientales tales como la obesidad.<sup>36,37</sup>

Las personas con diabetes tipo 1 dependen de la insulina para controlar la enfermedad, es decir *diabetes mellitus* insulino dependientes (DMID); mientras que en las personas con tipo 2 generalmente el control de la diabetes se logra mediante dieta, ejercicio e hipoglucemiantes orales, donde el tratamiento con insulina puede ser necesario en algunos diabéticos tipo 2 si la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta son graves. De este modo algunas personas con diabetes tipo 2 pueden padecer una DMID o no insulino dependientes (DMNID).<sup>36,38</sup>

En 1985 la Organización Mundial de la Salud propuso que los términos tipo 1 y tipo 2 perdieran sus connotaciones etiopatológicas y se utilizarán como términos clínicamente descriptivos DMID y DMNID. La propuesta levantó controversia y no se ha asumido de modo uniforme.<sup>38</sup>

De esta manera y a diferencia de lo reportado en humanos, resulta más relevante y más preciso clasificar la *diabetes mellitus* en perros y gatos como DMID o DMNID en vez de tipo 1 y 2; porque casi nunca se dispone de antecedentes de familiares de perros y gatos diabéticos, y la presentación clínica no suele ser de utilidad para diferenciar la diabetes tipo 1 y 2 especialmente en los gatos. No se dispone con facilidad de las pruebas autoanticuerpos para diabetes tipo 1, por tanto los clínicos veterinarios suelen clasificar a las mascotas con DMID o DMNID según la necesidad del tratamiento con insulina.<sup>8</sup>

Esto puede resultar confuso ya que algunos diabéticos especialmente los gatos parecen padecer inicialmente una DMNID que evoluciona a DMID o alternando una y otra según se exacerba o se mitigue la resistencia a insulina y a la insuficiencia de células beta. Las modificaciones del estado diabético se comprenden cuando uno se da cuenta de que la lesión de los islotes puede ser leve a grave y progresiva o fija, del mismo modo que la capacidad del páncreas para producir insulina depende de la gravedad de la lesión de los islotes, así como de la respuesta de los tejidos a la insulina ya que ésta es variable con frecuencia en conjunción con la presencia o ausencia de trastornos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos u hormonales coexistentes y que todas esas variables afectan a la necesidad del animal de insulina, la dosis de insulina y la facilidad de controlar la diabetes.<sup>8</sup>

### 7.2.2 *Diabetes mellitus* insulino dependiente (DMID)

La forma clínica más frecuente de *diabetes mellitus* en perros y gatos es la DMID, casi todos los perros (más del 90 %) y de un 50 – 70 % de los gatos presenta DMID en el momento que se diagnostica. Este tipo de diabetes se caracteriza por una hipoinsulinemia permanente y la necesidad completa de insulina exógena para mantener el control glucémico.<sup>8,39</sup>

En la DMID las células beta del páncreas sufren destrucción progresiva y pierden su capacidad de segregar insulina, de esta forma la secreción de insulina es insuficiente para mantener la tolerancia normal a la glucosa cuando alrededor del 75 % de las células beta están destruidas.<sup>40</sup>

La etiología de la destrucción de células beta en perros diabéticos es a menudo desconocida, aunque no hay evidencia de que es causada por una inmunidad mediada por procesos similares a la diabetes tipo 1 humana. Al respecto, se ha encontrado infiltración de células inflamatorias en los islotes pancreáticos en el 46 % de los perros diabéticos y en el 50 % se presentan anticuerpos circulantes frente las células B. Sin embargo también influyen diversos factores como los que se mencionaron anteriormente.<sup>18,21</sup>

En una investigación realizada en el año 2008 se planteó el desarrollo de radioinmunoensayos para la detección de anticuerpos séricos contra GAD65 recombinante canina e IA-2, para identificar a los perros diabéticos que muestran evidencia serológica de autorreactividad a estos antígenos pancreáticos de células beta. Los resultados indicaron que la reactividad serológica para GAD65 y IA-2 está presente en una proporción de perros diabéticos y sugiere que, en algunos casos, la diabetes canina se asocia con una respuesta autoinmune a estos antígenos.<sup>39,41,42</sup>

### **7.2.3 Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)**

La identificación clínica de DMNID es más frecuente en los gatos que en los perros, que va desde una incidencia de un 30 % hasta un 95 % de los gatos diabéticos atendidos. En este sentido, las personas con obesidad, la genética y la amiloidosis de los islotes son factores importantes para el desarrollo de DMNID. En lo que respecta a gatos, el amiloide es un hallazgo frecuente en los islotes pancreáticos de pacientes diabéticos, donde el IAPP o amilina es el principal constituyente del amiloide aislado del tejido pancreático de personas con DMNID y en los gatos adultos con diabetes.<sup>8,17,18</sup>

La secuencia de aminoácidos del IAPP humano y felino no es similar, los estudios inmunoestructurales han identificado IAPP en gránulos secretores de células beta en gatos y personas y en las células beta se secreta amilina conjuntamente con insulina. Los estimulantes de la secreción de insulina también estimulan la secreción de amilina, donde ésta última actúa como una hormona neuroendócrina y ejerce varias acciones glucorreguladoras que complementan colectivamente las acciones de la insulina en la regulación posprandial de la glucosa. Entre estos efectos se han citado a la desaceleración del tránsito de los alimentos desde el estómago al intestino delgado para la absorción, la inhibición de la secreción de glucagón estimulada por nutrientes y la estimulación de la saciedad.<sup>17</sup>

Un aumento crónico de la secreción de insulina y amilina como sucede en la obesidad y otros estados de resistencia a la insulina causa la agregación y depósito de amilina en los islotes en forma de amiloide, las fibrillas de amiloide derivadas del IAPP son citotóxicas y se asocian a la muerte celular por apoptosis de células de los islotes y las consiguiente deficiencia en la secreción de insulina.<sup>17</sup> Al respecto la siguiente imagen muestra el cambio vacuolar en los islotes de Langerhans en un paciente diabético.



Figura 10 Cambio vacuolar en un islote de langerhans en un paciente diabético<sup>43</sup>

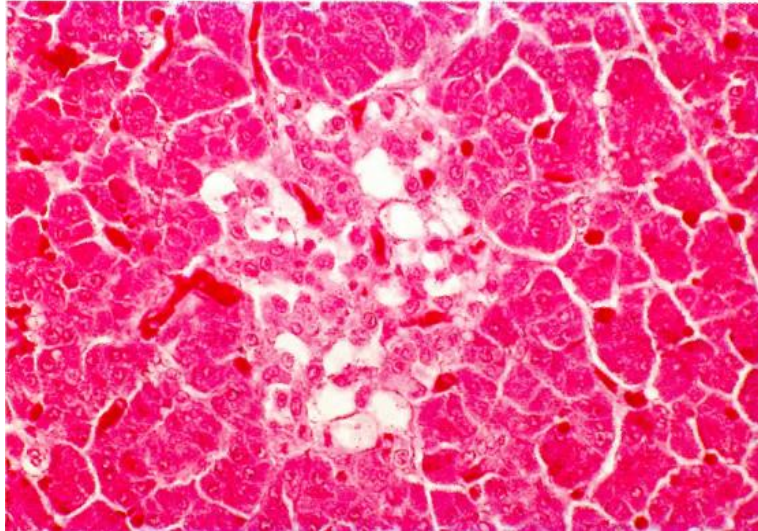


Imagen tomada Van Dijk JE; 2007

La gravedad de la amiloidosis de los islotes determinaría en parte si el gato presenta una DMNID o DMID; de esta forma cualquier trastorno crónico de resistencia a insulina puede ejercer un efecto nocivo sobre la población y función de las células beta, así como afectar al desarrollo de un DMID o DMNID. La intolerancia a los carbohidratos provocada por la obesidad es el típico trastorno de resistencia a la insulina asociado al desarrollo de DMNID en las personas y felinos. La obesidad produce una resistencia a la insulina debido a la inhibición de los receptores de la misma, esta resistencia puede ser reversible si se corrige la obesidad.<sup>17</sup>

#### Resistencia a la insulina y la evolución

La resistencia a la insulina se explica como una secreción insuficiente de insulina para compensar la cantidad de glucosa que es ingerida, invariablemente si la secreción es alta, baja o normal. En gatos y en seres humanos con diabetes tipo 2 la secreción de insulina se encuentra alterada debido a una sobrecarga de glucosa.<sup>5</sup>

Esto plantea la cuestión si la resistencia a la insulina tiene una ventaja evolutiva para lo cual se han postulado dos teorías para explicar la alta frecuencia de resistencia a la insulina. En la primera se establece la teoría del “gen ahorrador” que propone la resistencia selectiva a la disminución de la glucosa, facilita la conversión eficiente de la energía a la grasa cuando la comida era abundante, pero cuando el alimento es escaso, el almacén de la grasa se utiliza y la resistencia a la insulina mantiene los niveles de glucosa estables.<sup>18</sup>

La otra teoría es llamada “conexión carnívoro” y propone que la resistencia a los efectos reductores de la insulina hacia la glucosa se desarrolló durante la edad de hielo para mantener la euglucemia, ya que la dieta era alta en proteínas y baja en los carbohidratos. Por tanto, se hereda la resistencia a la insulina en conjunción con los factores ambientales de riesgo como la inactividad física, obesidad, y el consumo de cantidades excesivas de carbohidratos, por ello se requiere una gran demanda, prolongada en las células  $\beta$  para la secreción excesiva de insulina, que eventualmente resulta en agotamiento de células  $\beta$  y la subsecuente diabetes.<sup>18</sup>

La historia de la evolución de los gatos con las poblaciones humanas, en particular los indígenas recientemente urbanizados es muy semejante. Aunque los gatos son carnívoros estrictos muchas de las dietas comerciales son de moderada a alta en su proporción de carbohidratos (mayor o igual al 50% de las calorías). Este cambio de bajos carbohidratos y alta proteína en la dieta típica de los gatos callejeros a una dieta alta en carbohidratos y baja en proteínas, se ha generalizado en los últimos 20-30 años y puede ser parcialmente responsable del reciente incremento en incidencia de diabetes en los gatos domésticos. Este cambio en la dieta también se ha acompañado de un cambio de un ambiente al aire libre a la reclusión interior y disminución de la actividad física, ya que los gatos ya no tienen que cazar para obtener la comida. Si estas teorías fueran ciertas para los gatos que poseen el genotipo ahorrador conferiría una ventaja de supervivencia en tiempos de la comida inconsistente o limitada, pero sería desventajoso cuando hay una constante en el suministro de alta palatabilidad y alta densidad de energía en los alimentos.<sup>18</sup>

#### 7.2.4 *Diabetes mellitus* transitoria

Aproximadamente el 20 % de los gatos diabéticos llegan a padecer una diabetes transitoria, generalmente esto ocurre entre la 4° y 6° semana después de ser diagnosticados, en estos casos se elimina la hiperglucemia, la glucosuria y los signos clínicos de la diabetes y se puede interrumpir el tratamiento con insulina.<sup>8</sup>

Es posible que algunos gatos diabéticos nunca requieran un tratamiento con insulina una vez que se ha solucionado el episodio inicial de *diabetes mellitus* clínica, mientras que otros se convierten en insulino dependientes permanentes varias semanas o meses después de la resolución de un episodio diabético previo. Se ha propuesto que los gatos con *diabetes mellitus* transitoria se encuentran en un estado diabético subclínico que pasa a ser clínico cuando el páncreas se somete a un esfuerzo por exposición a una enfermedad o fármaco antagonista de la insulina como los glucocorticoides o acetato de megestrol.<sup>8</sup>

A diferencia de los gatos sanos, los gatos con *diabetes mellitus* transitoria presentan alguna alteración en los islotes y una disminución significativa en la población de células beta, produciendo una intolerancia a los carbohidratos. La secreción de insulina en las células beta se inhibe de forma reversible como resultado del agravamiento de la intolerancia hacia los carbohidratos. Una hiperglucemia crónica altera la secreción de insulina e induce una resistencia a la insulina periférica a través de la activación de inhibición de los sistemas de transporte de glucosa y un defecto en la acción de la insulina posterior al transporte, este fenómeno se conoce como toxicidad por glucosa; sus efectos son potencialmente reversibles si se corrige la hiperglucemia.<sup>8</sup>

La diabetes transitoria o reversible es muy rara en los perros y se suele producir en animales con diabetes subclínica, tratados con fármacos antagonista de la insulina o en las fases iniciales de un trastorno que ejerza efectos contrarios a los de la insulina (diestro en la hembra, hiperfunción corticosuprarrenal).<sup>8</sup>

La patogénesis de la diabetes en hembras enteras se asocia a la fase de diestro, debido a los niveles elevados de progesterona característico de esta fase del ciclo estral, la progesterona provoca una fuerte resistencia a la acción de la insulina, principalmente por la

liberación y producción de hormona del crecimiento en la glándula mamaria. La fase de diestro de las hembras no gestantes tiene una duración (60 días) y un perfil hormonal similar a la gestación.<sup>5</sup>

El final de la gestación se acompaña de muchas alteraciones en los procesos metabólicos, que involucran a múltiples tejidos de la madre, que le permiten equilibrar las necesidades nutricionales propias de los requisitos cada vez mayores del útero, placenta y feto. En el estado basal de la producción, la glucosa y la cetogénesis se incrementan, lo que indica alteración de la función hepática basal, por lo que el metabolismo de las grasas y de las proteínas se ven afectados. Por ello la gestación se acompaña por el desarrollo de resistencia a la insulina en una gran variedad de especies. En las perras se ha demostrado que hay una disminución de la sensibilidad a la insulina a partir de los 30 – 35 días de gestación que se acentúa hacia el final de esta.<sup>5,44</sup>

Las perras con *diabetes mellitus* secundaria, con elevados niveles de progesterona y hormona del crecimiento pueden curarse mediante una ooforosalingohisterectomía antes de que se agoten las células beta o pueden desaparecer sus signos clínicos cuando disminuyen los niveles de progesterona en el ciclo.<sup>38</sup>

Estos perros poseen una masa de células beta reducida aunque suficiente para mantener la tolerancia a los carbohidratos cuando no existe una resistencia a la insulina, pero son incapaces de secretar la cantidad de insulina suficiente para mantener una euglucemia en presencia de antagonismo de la insulina. El diagnóstico precoz y la corrección del antagonismo de la insulina puede restaurar la euglucemia sin la necesidad de un tratamiento prolongado con esta última. La incapacidad de corregir el antagonismo causa rápidamente una pérdida progresiva de células beta y finalmente de una DMID.<sup>8</sup>

En conclusión, los perros y gatos no suelen ser llevados al veterinario hasta que los signos clínicos son manifiestos y suponen un problema para el dueño, por tanto en el momento de diagnóstico todos los perros y gatos diabéticos presentan hiperglucemia en ayunas y glucosuria, independientemente del tipo de *diabetes mellitus* que puedan presentar. De esta manera, una vez realizado el diagnóstico de diabetes el clínico debe

considerar la posibilidad de DMNID y la necesidad de un tratamiento con insulina. Se debe considerar a los perros invariablemente con DMID y se debe iniciar un tratamiento con insulina a no ser que exista una sospecha intensa de *diabetes mellitus* transitoria. Debido a la alta incidencia de DMNID y de diabetes transitoria en gatos y la eficacia del tratamiento con dieta e hipoglucemiantes por vía oral sería útil diferenciar con antelación DMID o DMNID.<sup>6,8</sup>

Sin embargo, la diferenciación final entre DMID y DMNID se suele realizar retrospectivamente después de que el veterinario ha dispuesto de varias semanas para evaluar la respuesta del gato al tratamiento y a determinar la necesidad de insulina. La decisión inicial del tratamiento con insulina e hipoglucemiantes orales se basa en la gravedad de los signos clínicos, presencia o ausencia de cetoacidosis, el estado de salud general del paciente y las preferencias del dueño.<sup>6,8</sup>

Desafortunadamente en los gatos las mediciones de la concentración de insulina sérica antes y después de la administración de insulina no son un hallazgo constante a la hora de diferenciar una DMID de una DMNID. Una concentración sérica de insulina en ayunas superior a la concentración media normal: (12 $\mu$ U/ml) o cualquier concentración de insulina superior a una desviación estándar por encima del valor medio: (18  $\mu$ U/ml) son indicativas de la existencia de células beta funcionales y de la posibilidad de DMNID.<sup>6,8</sup>

## Capítulo III

### Detección y diagnóstico

#### 7.3.1 Anamnesis

Los perros y gatos con *diabetes mellitus* llegan a la consulta debido a que en su gran mayoría los propietarios reportan poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y reducción de su actividad. Sin embargo es necesario realizar un interrogatorio exhaustivo para evitar errores de apreciación entre la comunicación clínico – propietario, por otro lado esta información debe de ser complementada por las observaciones encontradas durante la exploración clínica.<sup>12,40,45,46</sup>

#### 7.3.2 Exploración física

Puesto que los perros y gatos sospechosos a *diabetes mellitus* por lo general son animales adultos y viejos deben valorarse todos los trastornos potenciales de animales geriátricos. El médico también debe preguntarse ¿Por qué ahora ha mostrado signos el paciente? En muchos casos esos pacientes pueden ser diabéticos limítrofes o latentes que presentan diabetes manifiesta como consecuencia de farmacoterapia, pancreatitis, insuficiencia cardíaca congestiva, estro, infecciones de vías urinarias, entre otras causas potenciales.<sup>6</sup>

La incidencia de trastornos concurrentes en diabéticos es alta. Por tanto es indispensable un examen físico exhaustivo en cualquier animal con diabetes o sospecha de la misma antes del tratamiento o de la admisión al hospital. Los hallazgos de la exploración física dependen de la presencia y gravedad de la cetoacidosis diabética, de la duración de la diabetes antes de ser diagnosticada y de la presencia de enfermedades concurrentes. Se ha observado a perros y gatos con diagnóstico de diabetes que continúan vidas normales durante más de 6 meses sin tratamiento, en tanto otros se han deteriorado con rapidez. Sin embargo, una vez que aparece cetoacidosis la duración de la enfermedad grave antes de la presentación con el veterinario por lo general es menor de una semana.<sup>6,7,47</sup>

El diabético no cetósico no tiene datos físicos clásicos. Muchos perros y gatos son obesos, pero por lo general se encuentran en buen estado físico. Los perros y gatos con diabetes no tratada prolongada pueden tener pérdida de peso pero rara vez muestran emaciación a menos que haya enfermedad concurrente (insuficiencia pancreática exocrina, hipertiroidismo).<sup>6</sup>

## **Semiología**

- **Polidipsia – poliuria**

Más del 90 % de los propietarios de perros diabéticos advierten un aumento en la ingesta de agua y del volumen urinario. Así, los perros diabéticos beben más agua de lo habitual para compensar la pérdida excesiva de agua en la orina, resultado de la diuresis osmótica debido a la hiperglucemia; aún así pueden presentar deshidratación que puede ser de leve a grave. Es necesario conocer los parámetros de ingestión de agua y de micción para distinguir entre las conductas normales, dentro de los parámetros y anormales fuera de los parámetros de la mascota para evitar dar falsas interpretaciones.<sup>40,48</sup>

La polidipsia se define como una ingesta de fluidos superior a 100 ml/kg/24 horas, en perros se define que existe poliuria cuando hay formación y excreción de grandes volúmenes de orina: superiores a 50 ml/kg/24 horas. Esta afección se presenta acompañada de polaquiuria: aumento en la frecuencia de micción y nocturia. Un perro ó gato sano bebe 50 – 60 ml/kg de peso cada 24 horas, en función de la humedad de su dieta. La cantidad de orina que se elimina varía entre 20 y 40 ml/kg/24 horas.<sup>49,50</sup>

Hay que diferenciar entre la nocturia de la incontinencia urinaria. Esta última es debida a la incompetencia del esfínter, es típica de perros de raza mediana o grande y se caracteriza por la pérdida pasiva de orina cuando el animal esta echado, descansando o durmiendo, el problema se observa sobre todo en hembras de mediana edad, castradas y con sobrepeso. En cambio la nocturia solo es el deseo voluntario de orinar por las noches.<sup>49,50</sup>

El volumen de agua que ha bebido el animal debe cuantificarse tan pronto como sea posible, en la mayoría de los casos es posible hacerlo pidiendo al propietario que mida la cantidad de agua que bebe su mascota al menos por 3 días consecutivos. En animales polidípsicos que ingieren agua de distintas fuentes: charcos, lavabos, o incluso su propia orina, puede resultar difícil determinar con exactitud el agua ingerida, como también puede haber dificultades en hogares en los que convivan varios animales. En estos casos puede ser necesario hospitalizar al paciente para determinar el volumen de agua que bebe.<sup>49,50</sup>

Las causas de polidipsia y poliuria en el perro son numerosas y la obtención de una historia clínica completa ayuda a menudo a descartar algunos diagnósticos diferenciales más frecuentes. Deben tenerse en cuenta el estado de salud general del paciente, su dieta y factores ambientales, la historia reproductiva y la administración reciente de fármacos.<sup>38,48</sup>

A continuación se muestra la tabla 5 que sirve como guía para la detección de poliuria--polidipsia para evitar interpretaciones erróneas.

Tabla 5. Guía para la elaboración de la historia clínica para el diagnóstico de polidipsia y poliuria en el perro.<sup>49</sup>

Debe de tomarse en cuenta los siguientes factores	
1.- Raza	6.- Estado general de salud
2.- Sexo	7.- Temperatura ambiental
3- Castrado o no castrado	8.- Presencia de ejercicio o estrés
4.- Cuantificación de ingesta de agua ml/Kg/24 horas	9.- Administración de fármacos actual o reciente: Furosemida
5.- Micción: volumen, olor, color	Manitol
Nocturia	Dextrosa
Incontinencia	Fluidos intravenosos (cristaloides)
Frecuencia	Fármacos anticonvulsivantes
	Glucocorticoides



- **Polifagia- pérdida de peso**

Los pacientes diabéticos presentan pérdida de peso en el momento del diagnóstico, aunque dependiendo de su gravedad puede pasar por desapercibido por sus propietarios; esto se explica por la deficiencia de insulina, que impide que la glucosa penetre en el interior de las células, el organismo reacciona a la deficiencia obteniendo la energía de las reservas de grasa y músculo lo que provoca pérdida de peso; este déficit de glucosa también es el que estimula el apetito.<sup>40</sup>

Otra explicación para la polifagia es que el centro hipotalámico de la saciedad requiere la presencia de insulina circulante para controlar la concentración sanguínea de glucosa y determinar la concentración de alimentos que tiene el organismo.<sup>38</sup> La tabla 6 presenta los posibles diagnósticos diferenciales para los cuatro signos principales de la *diabetes mellitus* en perros y gatos.

Tabla 6. Diagnósticos diferenciales de los principales signos de la *diabetes mellitus* en el perro y el gato<sup>51</sup>

Diagnósticos diferenciales	Poliuria/polidipsia	Polifagia	Pérdida de peso
<b>Metabólicas</b>	Hipercalcemia, hipokalemia, hipernatremia, acromegalia, <i>diabetes mellitus</i> , diabetes insípida, hipertiroidismo, hiperadrenocorticismo, hipoadrenocorticismo, insulinoma, hiperaldosteronismo, hiperparatiroidismo, desorden hipotalámico, falla renal crónica.	Mala absorción de nutrientes, <i>diabetes mellitus</i> , hiperadrenocorticismo, hipertiroidismo.	<i>Diabetes mellitus</i> , síndrome fanconi, hipertiroidismo, insuficiencia del páncreas exócrino, hipoadrenocorticismo, falla renal, anorexia.
<b>Fisiológicas</b>	Ejercicio, estrés, desorden hipotalámico.	Lactación, gestación, incremento de ejercicio.	Lactación, ejercicio, quemaduras, pérdida crónica de sangre, enteropatía pérdida de proteína, falla cardíaca, regurgitación y vómito.
<b>Ambientales</b>	Altas temperaturas.	Bajas temperaturas ambientales.	Bajas temperaturas ambientales.
<b>Alimentación</b>	Incremento de sal en la dieta, baja proteína en la dieta.	Dieta muy palatable.	Dieta poco palatable.
<b>Neoplásicas</b>	Neoplasia hepática.	Insulinoma	Neoplasia.
<b>Farmacológicas</b>		Aminofilina, benzodiazepinas, cannabis, cyproheptadine, acetato dedelmadinona , glucocorticoides, fenobarbital, bromuro de potasio, primidona, proligestona.	
<b>Infecciones</b>	Hepatitis, piometra, glomerulonefritis, pielonefritis.		
<b>Infestaciones</b>			Parásitos gastrointestinales

- Cataratas

Las cataratas son otro dato clínico que suele observarse en perros diabéticos. Entre el 10 y el 20 % de los perros diabéticos las presentan, sin embargo a pesar del tratamiento de la diabetes, la mitad de ellos tendrán cataratas a los 6 meses y el 75% de ellos al año del diagnóstico. El propietario debe ser informado de la posibilidad de desarrollar cataratas, si bien el grado de impedimento visual es variable y no todos estos animales desarrollarán ceguera completa.<sup>5</sup>

La figura 11 muestra a un paciente canino con cataratas en ambos ojos .

Figura 11. Cataratas bilaterales en canino<sup>52</sup>



Imagen tomada de <http://www.mundoperros.es/>

Las cataratas se forman cuando la glucosa entra al cristalino desde el humor acuoso por difusión y en el cristalino puede seguir varias vías de metabolización, la glucólisis anaerobia está regulada por la enzima hexoquinasa, si bien esta vía se satura ante la presencia de hiperglucemia, ante el exceso de glucosa se activan otras vías de metabolización como la vía del sorbitol (azúcar-alcohol o polirol) mediante la enzima aldolasa reductasa. El sorbitol no difunde a través de las membranas celulares y puede crear un gradiente osmótico que conduce agua en las fibras del interior del cristalino y altera la arquitectura de estas fibras opacando el cristalino.<sup>5</sup>

- Postura plantígrada

Los gatos diabéticos pueden presentar una postura de plantígrado (es decir los corvejones tocan el suelo cuando el gato camina), esta postura que se cree se origina por neuropatía diabética no se observa con frecuencia y también se ha observado en gatos con poliartritis crónica. También se ha observado incapacidad para saltar, debilidad de las extremidades posteriores y ataxia. Los músculos distales de las extremidades posteriores pueden estar firmes a la palpación digital y los gatos pueden rechazar la manipulación de las extremidades posteriores presumiblemente asociado al dolor asociado a la neuropatía.<sup>6,8</sup>

La siguiente figura ilustra claramente la clásica postura plantígrada.

Figura 12. Gato con postura plantígrada y palmígrada<sup>7</sup>



Imagen tomada de Nelson RW; 2010

- Problemas en piel y pelo

La capa de pelo de un perro con diabetes recientemente diagnosticada o mal controlada puede tener un aspecto ralo, áspero y sin brillo, así como presentar escamas por hiperqueratosis; los gatos diabéticos con frecuencia dejan de asearse y se les forma una capa de pelo seca y sin brillo. La dermatitis bacteriana y por levaduras, así como la otitis también son muy comunes en perros diabéticos.<sup>8,40,53</sup>

- **Hepatomegalia**

La hepatomegalia inducida por lipidosis hepática es frecuente, puede ser palpable en el 10-20 % de los casos. La movilización de reservas grasas durante el estado diabético produce un acúmulo de grasa en el hígado dando lugar a una lipidosis hepática. A pesar de que el hígado puede estar muy aumentado de tamaño, por lo general se conserva la funcionalidad y no aparecen signos de insuficiencia hepática.<sup>5,53</sup>

- **Infecciones misceláneas**

No debe subestimarse la incidencia de infección: en especial de las vías urinarias y la cavidad bucal, pancreatitis, dermatopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, trastorno hormonal adicional entre otros. Las infecciones recurrentes del tracto urinario son habituales y pueden dar pie a realizar pruebas de una posible *diabetes mellitus*. La vejiga de los perros diabéticos ofrece un ambiente rico en nutrientes y probablemente inmunodeprimido, que favorece la proliferación de bacterias. Algunos perros presentan cistitis enfisematosa, una infección del tracto urinario especialmente difícil de tratar producida por bacterias formadores de gas intramurales (por ejemplo: E coli, Clostridium perfringens, Enterobacter aerogenes, Candida albicans, entre otras). Se trata de una alteración rara en perros que no tienen *diabetes mellitus* y /o hiperadrenocorticismos.<sup>6,38</sup>

Es posible que se identifiquen otras anomalías en perros diabéticos con cetoacidosis lo que incluye deshidratación, letargo, debilidad, y algunas veces un olor fuerte a cetona en el aliento; pero ese tema se describirá con más detalle en el capítulo 6: “Complicaciones de la *diabetes mellitus*”.<sup>6</sup>

En las tablas 7 y 8 se presentan los principales signos de *diabetes mellitus*, así como su porcentaje de incidencia en perros y en gatos.

Tabla 7. Incidencia de signos clínicos en perros diabéticos<sup>40</sup>

	Signo clínico	Porcentaje en perros
Historia clínica	Poliuria	93%
	Polidipsia	77%
	Pérdida de peso	44%
	Vomito	38%
	Depresión	37%
	Anorexia	25%
	Polifagia	19%
Examen físico	Deshidratación	48%
	Delgadez	44%
	Cataratas	39%
	Depresión	38%
	Obesidad	21%
	Hepatomegalia	17%

Tabla tomada de Zicker SC; 2000

Tabla 8. Signos en 104 gatos con *diabetes mellitus*<sup>38</sup>

Signos	Porcentaje de gatos	
	Diabetes no complicada (n=66)	Diabetes cetoacidótica (n=38)
<b>Historia Clínica</b>		
Poliuria – polidipsia	77	79
Pérdida de peso	68	74
Reducción de la actividad	47	89
Anorexia	29	76
Debilidad	20	61
Vómitos	23	45
Polifagia	23	8
Diarrea	14	5
Cambios en el modo de andar	8	8
<b>Exploración física</b>		
Desgaste muscular	50	47
Deshidratación	50	42

Pelaje descuidado	49	47
Obesidad	38	24
Adelgazamiento	37	53
Hepatomegalia	21	16
Renomegalia	18	14
Hipotermia	17	45
Ictericia	5	0
Plantigradismo	3	8

Tabla tomada de García HB; 2001

Como se puede observar en las tablas 7 y 8 los signos y su presentación son muy variados, esto debido a las características de cada individuo y a su historial clínico de enfermedades anteriores o concurrentes.

En la figura 13 se muestra una representación de los principales signos de la *diabetes mellitus* tanto en el humano, el perro y el gato.

Figura 13. Signos clínicos de la *diabetes mellitus*<sup>27</sup>

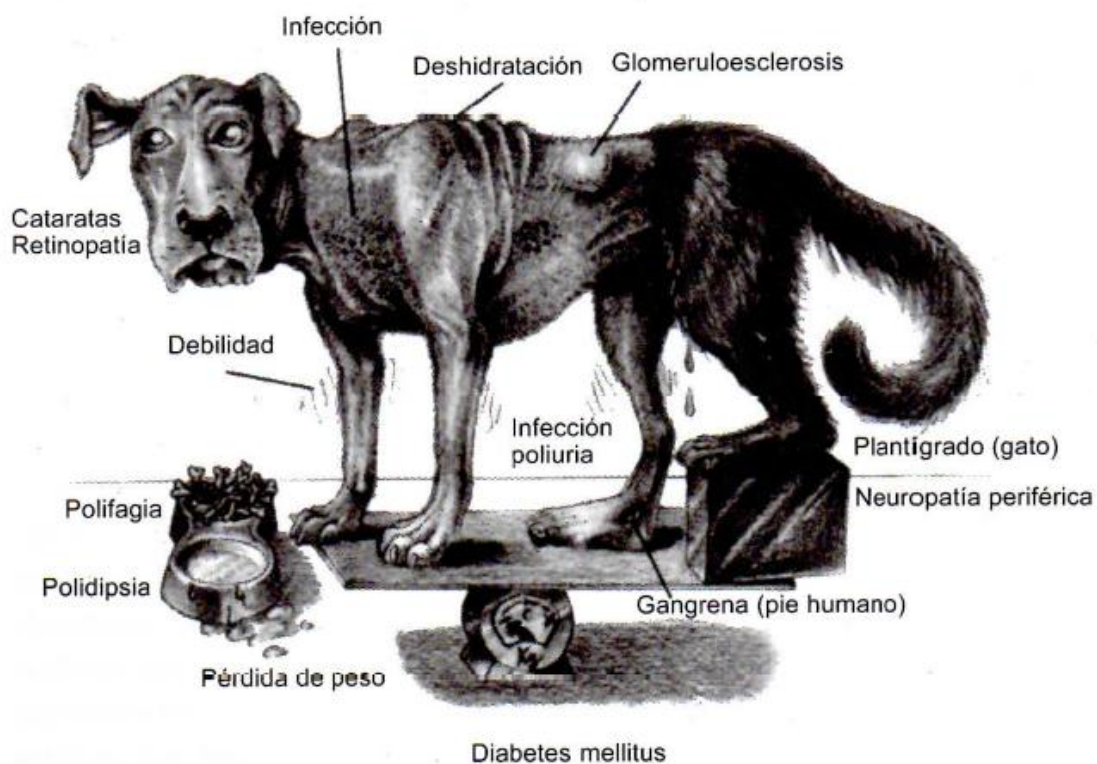


Imagen tomada de Eiler H; 2004

La figura anterior es un dibujo híbrido de un humano, un perro y un gato, donde se esquematizan e ilustran los principales signos de la *diabetes mellitus* en estas tres especies.

### 7.3.3 Pruebas de laboratorio

Para la confirmación del diagnóstico de *diabetes mellitus* siempre es necesario la aplicación de pruebas de laboratorio que corroboren el diagnóstico presuntivo, la elección del método más útil dependerá del criterio del médico, facilidad para realizarlo, presupuesto con el que se cuente y finalidad que se busque.

- **Hemograma**

Aunque el hemograma de pacientes con diabetes no complicada suele ser normal, pueden presentarse varias alteraciones hematológicas secundarias a la diabetes o a las complicaciones de la misma. El hematocrito puede estar ligeramente elevado en diabéticos con deshidratación moderada o grave, también pueden presentar leucocitosis, que puede ser consecuencia de enfermedades concurrentes: pancreatitis o de infecciones secundarias. La aparición de infecciones secundarias es frecuente debido a la inmunosupresión ocasionada por la diabetes.<sup>5,54</sup>

En un estudio realizado en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM, se describieron las alteraciones en el hemograma en 40 perros diagnosticados con *diabetes mellitus*, donde los resultados fueron los siguientes:

El 47.5% de los perros tuvo anemia, 15% presentó leucocitosis, en 10 % leucopenia, 47.5 % presentó neutrofilia; en 30 % de los casos con desviación a la izquierda, en 5% linfocitosis, en 27.5% linfopenia, en 5% monocitosis, en 42.5 % eosinopenia, y en 10 % eosinofilia. Solo 10 % de los perros no presentó alteraciones en el hemograma.<sup>55</sup>

Al respecto, se reporta que la alta frecuencia de anemia quizá se debió a la presentación concomitante de enfermedades renales, hepáticas e inflamación crónica, donde las causas más importantes para el desarrollo de la anemia en la *diabetes mellitus* son: disminución en la producción de eritrocitos y defecto en la eritropoyesis.<sup>55</sup>



- **Química sanguínea**

### **Glucosa**

La hiperglucemia es la alteración laboratorial que está presente en la totalidad de los perros diabéticos. Los valores normales de glucosa pueden variar de acuerdo al laboratorio que se utilice, pero la mayoría de los autores concuerda en lo siguiente:

Perro: 70 – 120 mg/dl = 3.9-6.7mmol/l

Gato: 70 – 150 mg/dl = 3.9-8.3 mmol/l

(Para convertir de mg/dl a mmol/l multiplicar por 0.056<sup>3,4,53,54</sup>)

Por otra parte, los valores que se consideran peligrosos son aquellos donde la glucemia es menor de 40 mg/dl: estos niveles pueden causar coma o convulsiones. Por el contrario, niveles séricos mayores de 1000 mg/dl generan una diabetes hiperosmótica con disfunción del sistema nervioso central, causando también un posible coma.<sup>56</sup>

Las concentraciones de glucosa sanguínea medidas por reflectometría son por lo general menores que las correspondientes obtenidas por métodos estándares de laboratorio. El análisis debe realizarse máximo 30 minutos después de la recolección de la muestra para minimizar el consumo de glucosa por las células. A 22°C la concentración de glucosa disminuye aproximadamente el 10 % cada 30 a 60 minutos y esto puede suceder con mayor rapidez si hay presencia de concentraciones más grandes de células con actividad metabólica elevada, por ejemplo leucocitosis o leucemia.<sup>56,57</sup>

Generalmente los perros diabéticos tienen una concentración de glucosa superior a 200 mg/dl, sin embargo, cuando la hiperglucemia es leve: 120 – 200 mg/dl no se puede confirmar la presencia de *diabetes mellitus* especialmente si no va acompañada de signos. En este sentido, la hiperglucemia leve puede ocurrir hasta 2 horas después del consumo de alimentos húmedos y blandos. La gravedad de la signología generalmente está relacionada

con la gravedad de la hiperglucemia, así los pacientes con hiperglucemia severa suelen presentar mayor poliuria y polidipsia. Sin embargo la hiperglucemia podría deberse a una enfermedad, a estados fisiológicos o la administración de fármacos. Una evaluación completa contribuye a identificar la causa de la hiperglucemia.<sup>5</sup>

Entre las causas de hiperglucemia destaca la producida por tensión inducida por adrenalina, que puede aparecer al momento del muestreo sanguíneo. Esto es más común en gatos y es posible que sobrevenga una hiperglucemia de 300 a 400 mg/dl. Así por ejemplo, en esta especie las determinaciones repetidas de la glucemia permiten diferenciar la *diabetes mellitus* de la hiperglucemia por estrés, por lo que si hay dudas del perro o gato expuesto a tensión puede enviarse a casa dándole instrucciones al propietario para que vigile la glucosuria con la mascota en el ambiente casero mediante tiras reactivas. Por otro lado se puede medir la concentración sérica de fructosamina, donde el incremento de la concentración de ésta, apoya la presencia de hiperglucemia persistente. Sin embargo pueden aparecer una concentración sérica de fructosamina dentro del límite superior de los valores de referencia en los gatos diabéticos sintomáticos si la diabetes se ha desarrollado poco tiempo antes de acudir al veterinario.<sup>8,6</sup> En la tabla 9 se muestran las causas que nos pueden llevar a una hiperglucemia.

Tabla 9. Causas de hiperglucemia en los perros y gatos<sup>8</sup>

<i>Diabetes mellitus</i>	Neoplasia del páncreas exócrino
Estrés	Insuficiencia renal
Efecto posprandial	Farmacoterapia: glucocorticoides, progestágenos, acetato de megestrol, diuréticos tiacídicos, fluidos que contienen glucosa
Hiperfunción corticosuprarrenal	Nutrición parenteral
Acromegalia (gato)	Traumatismo craneal
Pancreatitis	Diestro (perra)
Feocromocitoma (perro)	

### **Alanino Amino Transferasa (ALT), Fosfatasa Alcalina Sérica (FAS) y Aspartato Amino Transferasa (AST).**

Como consecuencia de la lipidosis hepática que aparece debido a la movilización periférica de grasas, aparecen con frecuencia elevaciones en los niveles séricos de ALT, FAS y AST, asociada en especial con hepatomegalia y estasis biliar aunque también puede deberse a inflamación pancreática que produce obstrucción biliar extrahepática. Esta alteración puede ser también consecuencia de una pancreatitis concurrente que puede causar obstrucción ductal biliar. Un pequeño porcentaje de perros diabéticos (10-20%) pueden tener niveles altos de bilirrubina total y ácidos biliares, debido a la relación tan estrecha que existe entre el páncreas y el hígado los conductos biliares pueden verse afectados cuando el drenaje pancreático ha sido alterado.<sup>5,40</sup>

### **Urea y Creatinina**

Las concentraciones de urea y creatinina son generalmente normales en pacientes diabéticos, sin embargo alguno de estos animales desarrollan azotemia prerrenal como consecuencia de la deshidratación. Si esta azotemia se prolonga (si no se trata adecuadamente la diabetes) puede progresar hacia una azotemia renal.<sup>5</sup>

### **Colesterol y Triglicéridos**

La hiperlipidemia es frecuente en diabéticos no tratados o mal regulados. Las elevaciones de las concentraciones de colesterol y triglicéridos son consecuencia de una alteración del metabolismo de las grasas por falta de la acción de la insulina.<sup>5</sup>

### **Amilasa y Lipasa**

Los perros y gatos con *diabetes mellitus* pueden tener insuficiencia pancreática exócrina o pancreatitis recurrente. La actividad sérica incrementada de la amilasa y la lipasa pueden indicar inflamación del páncreas, pero la correlación de la actividad de estas dos enzimas con la pancreatitis es variable y es muy baja en los gatos. Otros procesos patológicos también pueden elevar la actividad sérica de estas enzimas.<sup>40</sup>

### **T3 y T4**

Las concentraciones séricas de hormona tiroidea suelen ser normales en perros y gatos diabéticos, pero tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden asociarse con resistencia a la insulina y acompañar a la *diabetes mellitus*. En todos los gatos diabéticos de edad avanzada es necesario valorar las cifras séricas de T4, debido en parte a que el hipertiroidismo es frecuente en esos gatos. Por tanto las pruebas de función tiroidea son útiles en pacientes con *diabetes mellitus* difícil de controlar con insulina e intervención dietética. Las concentraciones séricas de tiroxina deben interpretarse con cautela en perros y gatos enfermos porque pueden presentar una reducción falsa en casos de *diabetes mellitus* mal controlada. Esta alteración se atribuye al síndrome de enfermedad eutiroidea.<sup>6,40</sup>

### **Potasio**

Los niveles séricos de potasio suelen ser disminuidos en animales con *diabetes mellitus* y poliuria severa, por un aumento de las pérdidas urinarias de potasio. Las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido - base son las más comunes con cetoacidosis diabéticas e incluyen: hiponatremia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia e hipocloremia. Algunos de estos animales presentan acidosis metabólica con alcalosis respiratoria compensatoria.<sup>5,40</sup>

En un estudio realizado en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia se encontraron los siguientes resultados de la química sanguínea en una población de 30 pacientes caninos diabéticos.

Tabla 10. Alteraciones en la química sanguínea en perros<sup>58</sup>

Alteración	%	Alteración	%
Hiperglucemia	100	Hipercalemia	43
Incremento en las concentraciones de urea	46	Hiponatremia	16
Incremento de la actividad de la enzima ALT	50	Hipocloremia	46
Incremento de la actividad de la enzima AST	46	Hipobicarbonatemia	50
Incremento de la actividad de la enzima fosfatasa alcalina	56	Aumento de ácidos no volátiles	53
Incremento de la actividad de la enzima amilasa	20	Incremento en la diferencia de iones fuertes	30
Hipercolesterolemia	66	Hiperosmolalidad	23
Hiperglobulinemia	33	Hipertrigliceridemia	50
Hiperfosforemia	33		

Tabla tomada de Jardón H; 2008

Como se observa en la tabla el 100% de los pacientes presentó hiperglucemia, pero respecto a los demás parámetros no hay otra alteración en que el 100% los individuos la hayan presentado, estas diferencias son debidas a las características propias de cada individuo, así como sus historiales clínicos respectivos.

Tabla 11. Alteraciones en la química sanguínea en gatos<sup>38</sup>

Alteración	%	Alteración	%
<b>Hiperglicemia</b>	100	Hiperproteinemia	40
<b>Aumento de fosfatasa alcalina</b>	74	Hiperbilirrubinemia	36
<b>Aumento de alanina aminotransferasa</b>	71	Hipocalemia	28
<b>Hipercolesterolemia</b>	55	Hiponatremia	18
<b>Azotemia</b>	41	Hipofosfatemia	7

Al igual que en la tabla anterior, se presentan diferencias en los demás parámetros propias a cada individuo.

- **Determinación de insulina**

La determinación de la concentración sérica de insulina se indica de rutina ante la sospecha de *diabetes mellitus*, la valoración de la insulinemia requiere un radioinmunoensayo confiable en especial en los gatos. Al respecto, la insulina exhibe variación de la secuencia principal de aminoácidos entre especies, por lo tanto la metodología de la técnica debe validarse para cada especie. Las concentraciones séricas de insulina pueden ser elevadas, normales o bajas. Los valores superiores de 18  $\mu\text{U/ml}$  indican células beta funcionales, en cambio los valores inferiores a 12  $\mu\text{U/ml}$  demuestran un número mínimo o nulo de células beta funcionales. Las concentraciones séricas de tripsina inmunorreactiva permiten diferenciar la pancreatitis de la insuficiencia pancreática exócrina.<sup>40</sup>

Es indispensable que el radioinmunoensayo (RIA) para la insulina este validada para la especie en la que se utilice. En laboratorios endocrinos comerciales se utiliza RIA diseñadas para emplearse en seres humanos, no obstante, la secuencia de aminoácidos de la insulina humana y canina son casi idénticas de modo que la RIA diseñada para medir las concentraciones séricas de insulina en seres humanos funcionan bien en los perros, sin embargo las secuencias de aminoácidos de la insulina humana y felina son distintas por lo tanto la RIA usada en humanos no funciona en gatos.<sup>6</sup>

En investigaciones realizadas recientemente, se demuestra la presencia de NAABS en el suero de gatos sanos que interfiere con ELISA para la determinación de concentración de insulina en suero. Este hallazgo puede ser una de las causas de incapacidad para desarrollar radioinmunoensayos en los gatos, y posiblemente en otras especies. La importancia fisiológica o patológica de los NAABS anti-insulina en los gatos se queda por esclarecer en otros estudios.<sup>59</sup> En la tabla 12 se resumen las alteraciones de laboratorio encontradas generalmente en perros y gatos.

Tabla 12. Anomalías clinicopatológicas observadas frecuentemente en los perros y gatos con *diabetes mellitus* sin complicaciones.<sup>8</sup>

Hemograma	Sin alteraciones aparentes
Perfil bioquímico	Hiperglucemia
	Hipercolesterolemia
	Hipertrigliceridemia (hiperlipemia)
	Aumento de alanina aminotransferasa
	Aumento de fosfatasa alcalina
Análisis de orina	Densidad específica >1.025
	Glucosuria
	Cetonuria variable
	Proteinuria
Pruebas complementarias	Bacteruria
	Hiperlipasemia (con pancreatitis)
Inmunorreactividad sérica similar a la tripsina	Hiperamilasemia (con pancreatitis)
	Generalmente normal
	Baja con insuficiencia pancreática exocrina
	Elevada con pancreatitis aguda
Inmunorreactividad sérica a la lipasa pancreática	Normal con pancreatitis crónica
	Generalmente normal
	Baja con insuficiencia pancreática exocrina
Concentración inicial de insulina sérica	Elevada con pancreatitis
	DMID: baja o normal
	DMNID: baja, normal, elevada

En el cuadro se presentan los parámetros que se encuentran alterados generalmente en los pacientes con *diabetes mellitus*, ya explicados anteriormente en el texto.

- **Análisis de orina**

El análisis de la orina es útil para diagnosticar la enfermedad, ya que la glucosuria confirma la diabetes en un paciente con poliuria, polidipsia, pérdida de peso e hiperglucemia.<sup>60</sup>

El método de evidenciación de glucosa en orina por medio de tiras reactivas se realiza por una reacción de glucosa - oxidasa. La orina puede ser recogida a partir de una

micción espontánea, por compresión, por sondaje o por cistocentesis. La tira urinaria ha de ser utilizada rápidamente y leída en el intervalo de tiempo recomendado por el fabricante.<sup>45</sup> La siguiente imagen muestra algunas de estas tiras.

Figura 14. Tiras reactivas para identificación de glucosa en orina



Sin embargo, por este método existen dos posibilidades de falsos positivos; el primero por contaminación de la muestra urinaria por peróxido de hidrógeno o por hipoclorito y el segundo por “pseudoglucosuria” del gato que presenta síndrome urológico felino. Del mismo modo, existen igualmente falsos negativos; los cuales se caracterizan por la presencia de grandes cantidades de ácido ascórbico en la orina o por la presencia de grandes cantidades de cuerpos cetónicos en la orina (la detección de los cuerpos cetónicos puede ser falsamente negativa en presencia simultánea de una infección urinaria).<sup>45</sup>

También es de gran utilidad para evaluar la gravedad de la diabetes ya que permite cuantificar los cuerpos cetónicos en la orina. En función del estado clínico del paciente y de la presencia de cuerpos cetónicos, se trata al paciente como diabético no complicado o como cetoacidosis diabética.<sup>5</sup>



La densidad específica de la orina es superior a 1.025 en perros y gatos diabéticos. Los valores inferiores a 1.015 inducen la sospecha de trastornos intercurrentes como insuficiencia renal o hiperadrenocorticismos.<sup>40</sup>

Otro aspecto importante en la evaluación inicial, consiste en diagnosticar y tratar las infecciones urinarias. Aproximadamente el 40% de los perros diabéticos tienen infección urinaria. Esta infección debe confirmarse mediante un cultivo de la orina, ya que menos del 10% de los perros diabéticos manifiestan signos compatibles con infección del tracto urinario inferior (disuria, estranguria, cambios en el color de la orina). Tampoco podemos basar el diagnóstico de infección urinaria únicamente en el análisis de la orina porque hasta el 25% de los perros diabéticos tienen infección del tracto urinario oculta, es decir sin piuria. Por tanto se recomienda hacer un cultivo de orina en todos los perros diabéticos independientemente de la signología urinaria y del resultado del análisis de orina.<sup>8</sup>

En perros con concentraciones de glucosa positivas en orina, ha de confirmarse la hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con insulina. Esto asegura que se ha descartado el diagnóstico diferencial de glucosuria renal primaria o síndrome de Fanconi, ya que en estos padecimientos se observa una glucosuria persistente pero sin presencia de hiperglucemia. Las anomalías congruentes con *diabetes mellitus* identificadas en el examen general de orina incluyen glucosuria, cetonuria, proteinuria, bacteriuria con o sin piuria y hematuria relacionadas. Por lo general, el paciente con diabetes no complicada tiene glucosuria sin cetonuria, por tanto estos hallazgos se pueden encontrar por medio de las tiras reactivas.<sup>5,45,61</sup>

- **Fructosamina Sérica**

Este metabolito es una proteína glicada que se produce por la unión de la glucosa con sus proteínas transportadoras. Las proteínas del suero tienen una vida media más corta que los eritrocitos por lo que tienen una vida media de 2 a 3 semanas. Por lo tanto la fructosamina es un reflejo de los niveles medios de glucosa durante las últimas dos o tres

semanas. La fructosamina solo puede medirse en muestras de suero.<sup>5,45,62,63</sup> A continuación en la tabla 13 se muestran las ventajas y desventajas de este parámetro.

Tabla 13. Ventajas y desventajas de la fructosamina sérica<sup>45</sup>

Ventajas	Desventajas
Gran sensibilidad y especificidad	Aparición de falsos negativos en animales afectados recientemente de <i>diabetes mellitus</i> (menos de 10 meses)
Examen de confirmación de la DM	Valores disminuidos cuando hay una hipoalbuminemia importante
Valoración correctamente válida en los carnívoros domésticos	Resultados artificialmente disminuidos cuando la DM se asocia al hipertiroidismo
Sin modificación ligada a un aumento brusco pero temporal de la glucemia	
Contribuye al seguimiento de un animal diabético tratado	

En perros normales, la concentración de fructosamina oscila entre 208 – 358  $\mu\text{mol/L}$  y en gatos de 205 – 358  $\mu\text{mol/L}$ . Esta proteína nos permite diferenciar una hiperglucemia de estrés donde la fructosamina será normal en valores menores o iguales a 358  $\mu\text{mol/L}$ , de una *diabetes mellitus* donde la proteína es superior a 358  $\mu\text{mol/L}$ . Esta diferenciación es más útil en el gato que en los perros, ya que la hiperglucemia por estrés en el perro es leve. Sin embargo, la fructosamina es de gran utilidad en el perro para monitorear la diabetes.<sup>5,8,45,64</sup>

Una concentración de fructosamina sérica dentro de los valores normales hace que el diagnóstico de la *diabetes mellitus* sea poco probable. La valoración puede, sin embargo, ser reevaluada de 10 a 15 días más tarde si la sospecha clínica es significativa y los síntomas sugestivos a *diabetes mellitus* son de reciente aparición.

- **Hemoglobina Glicosilada**

La valoración de hemoglobina glicosilada (GHB) resulta de la fijación irreversible de la glucosa con la hemoglobina intraeritrocitaria, esta glucosilación no insulino dependiente depende de la glucemia y la duración del contacto entre la glucosa y la hemoglobina.<sup>45,62</sup>

La glucosilación es directamente afectada por la concentración de glucosa y la disponibilidad de glóbulos rojos. Por lo tanto la vida media circulante de GHB es directamente relacionada con la vida útil de los glóbulos rojos. Los eritrocitos caninos tienen una vida útil más larga: 100 días, que los gatos: <68 días, así que la medición de hemoglobina glicosilada cubre un período de 14 semanas en el perro y 6 - 9 semanas en el gato.<sup>62</sup>

La GHB es un marcador de la glucemia media en el curso de la duración de la vida media plasmática de la hemoglobina. Refleja pues, la glucemia media que ha habido en el transcurso de uno a dos meses anteriores a la determinación. Las ventajas y desventajas son similares a la prueba de fructosamina sérica.<sup>45,62</sup>

Cuando existe una sospecha clínica de *diabetes mellitus*:

- Una concentración de GHB elevada permite confirmar el diagnóstico de *diabetes mellitus*.
- Una concentración de GHB sanguínea dentro de los valores normales hace que el diagnóstico de *diabetes mellitus* sea poco probable. El resultado puede confrontarse con el del valor de la fructosamina si la sospecha clínica es muy significativa o si los signos sugestivos han aparecido hace menos de un mes.
- Una concentración de GHB disminuida permite descartar la *diabetes mellitus*. Cuando se investigan episodios de una hipoglucemia crónica un valor disminuido confirma la presencia repetida de episodios de hipoglucemia en el curso de los 7 a 21 días precedentes a la determinación.<sup>45</sup>

Esta prueba no es la mejor elección para valorar el control glucémico a largo plazo en gatos porque la hemoglobina y los eritrocitos felinos muestran ciertas peculiaridades que puedan invalidar la prueba en esta especie. Sin embargo a diferencia de otros autores, Hoenig y Ferguson (1999) indican que las medidas de hemoglobina glicosilada son indicadores fiables de cambios en el control de glucosa en sangre y son útiles para controlar el gato diabético.<sup>65,66</sup>

En promedio, tomando en cuenta diferentes autores los valores normales de hemoglobina en caninos son: de 3.5 a 6.2 % y pueden variar según el método utilizado y el laboratorio. Los perros diabéticos mal controlados en promedio tienen valores mayores del 8.8%. Los valores normales en felinos en promedio son de 1.7-2.6% . La concentración de GHB en perros y gatos diabéticos recién diagnosticados es de 4-14% y de 2.6-4.7% respectivamente. Para los análisis puede utilizarse sangre entera en EDTA o heparinizada.<sup>6,63,65</sup>

- **Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa**

La prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa: 1g/kg de dextrosa al 40% se ha recomendado a menudo para el diagnóstico de la *diabetes mellitus* en casos equívocos. Los animales con hiperglucemia leve no presentan los signos típicos de la *diabetes mellitus* y no es probable que sean candidatos a un tratamiento con insulina, lo que hace que esta prueba sea puramente académica e innecesaria, y no puede ser recomendada como una prueba de rutina para examinar la sensibilidad a la insulina.<sup>21</sup>

En ocasiones resulta útil para evaluar perros en los que el proceso parece haberse resuelto. Suele tratarse de perros diabéticos que se han estabilizado y cuyas necesidades de insulina han caído de 0.5UI /kg /día. Los perros sanos pueden recuperar una concentración sanguínea de glucosa basal o inferior a las 2 horas de la administración de un 1g/kg de dextrosa al 40%.<sup>21</sup>

En estudios realizados se ha encontrado que los gatos responden a 2 g / kg de glucosa oral con un aumento de la glucosa en sangre, en insulina, y las concentraciones de GLP-1. Hay diferencias significativas entre los gatos obesos y delgados. Sin embargo, las respuestas son muy variables, y una clara distinción entre un individuo delgado y uno obeso no es posible. Por lo tanto, esta prueba no puede ser recomendada como una prueba de rutina para examinar la sensibilidad a la insulina en los gatos como las que se emplea en las personas.<sup>21</sup>

- **Prueba de respuesta al glucagón**

Esta prueba puede resultar muy útil para evaluar los casos ya diagnosticados. Se determinan las concentraciones de insulina tras la inyección de 1mg de glucagón a los 0, 5, 10, 15, 30 minutos. Los resultados pueden ofrecer información sobre la capacidad de las células para producir insulina y puede ayudar a identificar a los pacientes con insensibilidad a la insulina como etiología primaria.<sup>38</sup>

- **Determinación de cetonas**

En función al tipo o la gravedad de la *diabetes mellitus*, puede haber cetonemia y /o cetonuria. La determinación de las cetonas suele ser semicuantitativa mediante tiras reactivas o polvos que por lo general son mucho más sensibles al acetoacetato o a la acetona que al B- hidroxibutirato.<sup>38</sup>

Para finalizar este capítulo a continuación en la figura 14 se muestran los pasos a seguir cuando tenemos la sospecha de un paciente diabético.

Figura 15. Pasos a seguir ante la sospecha clínica de *diabetes mellitus*<sup>45</sup>

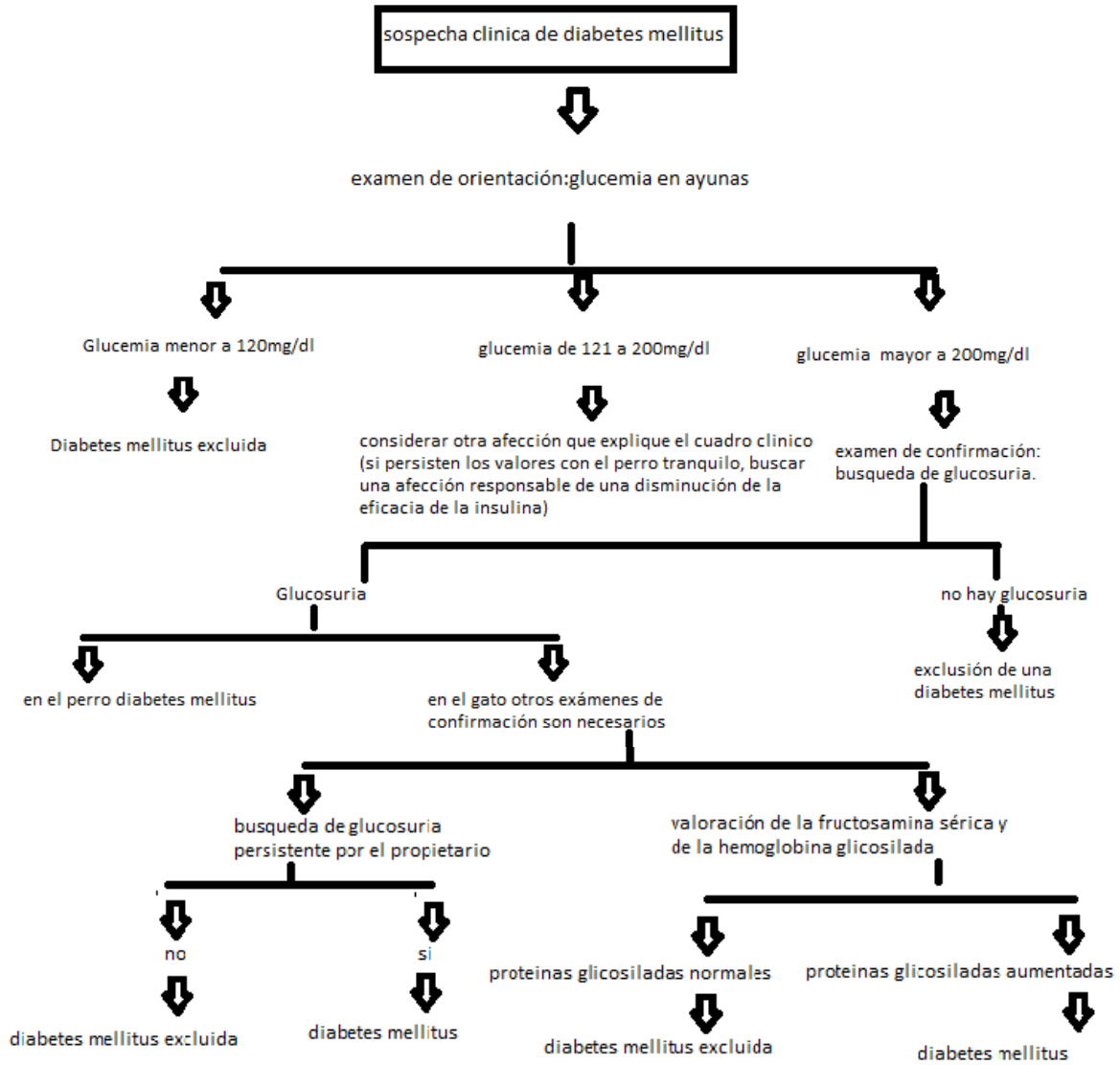


Imagen tomada de Prélaud P; 2005

## Capítulo IV

### Tratamiento

Una vez que se ha obtenido la confirmación del diagnóstico de *diabetes mellitus* se procede a dar al paciente el tratamiento más adecuado de acuerdo a la condición propia de cada individuo.

Los objetivos principales del tratamiento de la *diabetes mellitus* son:

- Controlar los signos clínicos.
- Prevenir las complicaciones como cataratas, neuropatía diabética, cetoacidosis diabética entre otras.
- Mantener las concentraciones de glucosa en sangre estables.

Para lograr estos objetivos se necesita de un tratamiento complementario que se conforma de diversos aspectos, los puntos básicos a tratar en un paciente diabético son:

- ❖ Comunicación con el propietario.
- ❖ Esterilización.
- ❖ Insulinoterapia.
- ❖ Hipoglucemiantes.
- ❖ Ejercicio.
- ❖ Alimentación.

#### 7.4.1 Comunicación con el propietario

Quizá el aspecto más importante del tratamiento de la *diabetes mellitus* es la comunicación entre el veterinario y el propietario de la mascota. Cuando este es informado de que su animal es diabético, con frecuencia es incapaz de manejar la situación, y necesitará el apoyo del médico para ofrecerle una visión positiva de la enfermedad, basándose en que se puede obtener una buena calidad de vida a largo plazo en la mayoría de los pacientes. También debemos lograr que se familiarice con los procesos que implica esta enfermedad: tipos de insulina, inyecciones subcutáneas, hipoglucemiantes etc. Y ofrecer disponibilidad para resolver sus dudas.<sup>67</sup>

El dueño debe conocer las expectativas reales del tratamiento que van dirigidas a alcanzar una buena calidad de vida y un control de los signos clínicos y debe ser consciente de que se trata de una enfermedad crónica y que un control perfecto de la glucemia no es un objetivo realista. Sin embargo si está dispuesto a colaborar en el manejo de la diabetes, el control de la enfermedad será satisfactorio en la mayoría de los casos. Además se debe encaminarlos a la participación en la monitorización e involucrarlos para que anoten los signos clínicos, el peso, los resultados de la glucosa y cuerpos cetónicos en la orina, pero hay que recalcar que las modificaciones en el tratamiento solo deben de ser realizadas por el veterinario.<sup>67</sup>

El manejo a largo plazo de la *diabetes mellitus* se basa en la administración de insulina, hipoglucemiantes, dieta y ejercicio adecuados. Para obtener una respuesta satisfactoria del tratamiento, es necesario identificar y corregir los factores que puedan interferir con la acción de la insulina; como enfermedades concurrentes, fármacos administrados ó niveles elevados de progesterona y hormona del crecimiento relacionada con el diestro.<sup>5</sup>

#### **7.4.2 Esterilización**

Un requisito necesario para obtener un buen control de la diabetes a largo plazo, es evitar las situaciones que produzcan cambios bruscos en la sensibilidad a la insulina. En las perras en la fase de diestro desarrollan una resistencia a esta hormona, por lo que necesitan dosis altas para controlar la hiperglucemia. Estas dosis altas supondrán un riesgo de hipoglucemia cuando concluya la fase de diestro y las necesidades de insulina disminuyan. Estos cambios cíclicos en las necesidades de esta proteína en las perras enteras dificultan enormemente el control de la diabetes, por lo que no podemos garantizar un buen control de la diabetes en perras enteras.<sup>5</sup>



La ooforosalingohisterectomía se debe realizar en los primeros días del tratamiento de la diabetes a pesar de que el perro continúe con hiperglucemia. No debemos esperar tener un buen control de la diabetes para esterilizar a una perra diabética, ya que si esta en el periodo de diestro, difícilmente podremos alcanzar un buen control de la glucemia antes de la esterilización. Solo en el caso de que el paciente esté descompensado se retrasará la cirugía unos días y una vez resueltas estas complicaciones realizaremos la intervención. El día de la intervención el animal debe estar en ayunas y recibirá a su hora habitual únicamente la mitad de sus dosis de insulina. Se monitorizará la glucosa y los electrolitos antes, durante y después de la intervención. Se administra suero glucosado: 2.5-5% dextrosa en suero salino si la glucosa disminuye por debajo de 200mg/dl.<sup>5</sup>

### **7.4.3 Insulinoterapia**

Hay dos fases diferenciadas en el paciente diabético tratado con insulina: el periodo de estabilización y el periodo de mantenimiento. En la fase de estabilización se controla la respuesta a la insulina inyectada diariamente o en días alternos y se ajustan las dosis de insulina y la dieta hasta que se consigue un nivel de glucemia satisfactorio. En la etapa de mantenimiento las dosis de insulina y dieta no suelen modificarse y la glucemia se controla una vez a la semana o incluso una vez al mes. En este capítulo solo se abarcará la etapa de estabilización y en el capítulo V se tratará la etapa de mantenimiento.

Un paciente requiere de varios días para adaptarse a los cambios de dosificación y preparados de insulina, por tanto los pacientes con diabetes recién diagnosticada por lo general se hospitalizan durante 24- 48 horas para finalizar la valoración diagnóstica y empezar el tratamiento.<sup>6</sup>

La insulina es un péptido de gran peso molecular: alrededor de 5.800 KD, y como los péptidos se digieren en el tracto gastrointestinal, no puede administrarse por vía oral. Su gran tamaño tampoco permite su administración a través de las mucosas. En la actualidad la vía de administración más común es la subcutánea. Los sistemas de administración oral y a través de las mucosas se siguen investigando pero hasta ahora no se ha conseguido la

liberación sostenida necesaria para que ejerzan su efecto terapéutico. La insulina sin modificar tiene una vida media muy corta y serían necesarias muchas inyecciones para conseguir un efecto terapéutico. Por consiguiente, desde la purificación de la insulina para su uso como producto terapéutico se han desarrollado diversas presentaciones farmacéuticas que prolongan su acción cuando se administran por vía subcutánea. La insulina no solo ayuda a controlar los signos clínicos de la diabetes sino que también previene las alteraciones metabólicas derivadas de la deficiencia de insulina como la cetoacidosis, deshidratación grave y la pérdida urinaria de electrolitos.<sup>5</sup>

Aunque se pretende mantener la concentración de glucosa en unos niveles aceptables: 100-250 mg/dl la mayor parte del día los pacientes con un buen control clínico pueden presentar hiperglucemias puntuales y glucosuria de grado variable.<sup>5,6</sup>

Existe una gran variedad de insulinas en función de la especie de origen, de la duración y de la concentración. También debemos elegir la dosis y la frecuencia de administración más adecuada. Por otro lado, al inicio del tratamiento los propietarios deben familiarizarse con la utilización de la insulina para conservarla, dosificarla e inyectarla correctamente.<sup>5,6</sup>

## **Clasificación de los tipos de insulina**

### **Por su especie de origen:**

Para cada tipo de insulina, el médico también debe elegir la especie de insulina por administrar. Históricamente han estado disponibles combinaciones de insulina bovina/porcina, bovina/porcina purificada y recombinante humana. Las secuencias de aminoácidos de insulina canina, porcina y de los seres humanos son similares, en tanto la de los gatos es más parecida a la bovina. La insulina humana recombinante y en menor grado, la porcina purificada se utilizan para tratar *diabetes mellitus* insulino dependiente en seres humanos. Como consecuencia se ha dejado de fabricar varias preparaciones de

insulina bovina/porcina y todas las bovinas purificadas. Sin embargo todas las especies de insulina comercial son eficaces en perros y gatos diabéticos.<sup>6</sup>

Por otro lado la inmunogenicidad de la insulina y la producción de anticuerpos contra esta pueden alterar la duración del efecto y, en algunos pacientes, la capacidad para disminuir la glucemia. Por ejemplo, la duración breve del efecto es un problema mucho mayor con la insulina porcina y recombinante humana que con la bovina /porcina en perros diabéticos. Casi siempre se requiere la administración dos veces al día cuando se utiliza insulina porcina o recombinante humana, en tanto con la bovina/porcina es posible la administración una vez al día. Una explicación de estas deficiencias en la duración de la actividad es la formación de pequeñas cantidades de anticuerpos contra insulina que se unen a está y que evitan su desintegración.<sup>6</sup>

Recientemente se ha aplicado la tecnología del ADN recombinado para la producción de análogos de insulina con características más rápidas y de absorción más lenta que la insulina humana, los análogos de insulina de rápida actuación incluyen el lispro de insulina y el de aspartato. Además existe una nueva insulina la “glargina” sintética de acción prologada que se ha utilizado como promisorio en felinos.<sup>68,69</sup>

En el perro, se utiliza como primera opción la insulina porcina, ya que su estructura molecular es idéntica a la insulina del perro y de esta forma se minimiza el riesgo de formar anticuerpos antiinsulina. No es posible predecir qué tipo de insulina funcionará mejor en un gato diabético determinado. Pero se recomienda la administración de insulina lenta de origen recombinante humano o PZI de origen bovino/porcino en dosis de 1 a 2 UI por gato administrado dos veces al día. Aunque las secuencias de aminoácidos de la insulina humana y felina son diferentes, en gatos tratados con insulina recombinante humana es rara la prevalencia de anticuerpos frente a la insulina que dificulten el control de la glucemia.<sup>8,38</sup>

### **Por su duración:**

En general las preparaciones de insulina se clasifican por su duración como de acción corta, intermedia o larga.<sup>38</sup>

Las de duración corta contienen insulina neutral: soluble y normal, las insulinas de acción intermedia incluyen los isófanos: NPH, la lenta que es una suspensión de una mezcla insulina-zinc: PZI y bifásica: mezcla de isófano y neutral. El grupo de insulinas de acción lenta incluye la PZI y la muy lenta: suspensión cristalina de insulina-zinc. Las insulinas NPH y PZI contienen la proteína de pescado protamina y zinc para retrasar la absorción y prolongar la duración del efecto. La familia de insulina lenta se fundamenta en alteraciones del contenido de zinc y del tamaño de los cristales de zinc-insulina para alterar la tasa de absorción a partir del sitio de depósito subcutáneo. Entre más grandes sean los cristales, más lenta será la tasa de absorción y más prolongada la duración del efecto.<sup>6</sup> En la tabla 14 se resumen las propiedades de los diferentes tipos de insulina

Tabla 14. Insulinas utilizadas para el control de la *diabetes mellitus*<sup>70</sup>

Tipo de insulina	Inicio de acción	Duración del efecto		Comentarios
		Perros	Gatos	
Regular	Inmediato IV;	1-4 h	1-4 h	Se usa para cetoacidosis, raras veces se combina con otras insulinas
	10-30 min, IM,SC	3-8h	3-8 h	
NPH	5-3 horas	4-24h	4-12h	Con frecuencia <10 h de duración en gatos
Lenta	< 1 hora	8-24h	6-24h	La mezcla de la regular y de la ultralenta, pueden tener dos tipos de acción en el tiempo, producto porcino aprobado en perros
Ultralenta	2-8 horas	8-28h	8-24h	Algunas veces de pobre absorción en gatos
PZI	1-4 horas	6-28h	6-24h	Producto de vacuno / porcino aprobado en gatos
Insulina Lispro	Rápida	Desconocido en perros y gatos		Análogo de la insulina de corta acción, similar a la insulina regular
Glargine insulina	1-4 horas	Desconocido	10-16 h	Análogo de la insulina de larga acción

Tabla tomada de Panciera DL; 2007

En la siguiente figura se describen las propiedades de los diferentes tipos de insulina en función de la potencia de acción en el paciente.

Figura 16. Potencia de Insulina<sup>8</sup>

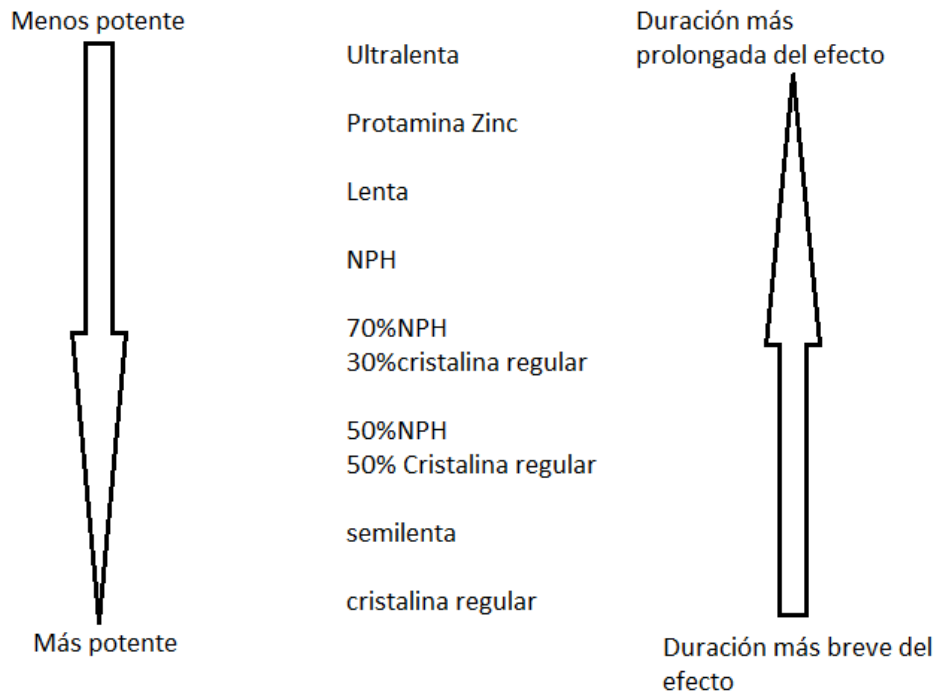


Imagen tomada de Nelson RW;2007

**Por su concentración de insulina:**

Se pueden utilizar insulinas de 40UI/ml: *Vetsulin* o insulinas de 100 UI /ml: todas las insulinas humanas. Ambas insulinas son eficaces en el paciente si se utilizan correctamente, es decir, la insulina de 40UI/ml con jeringas de 40 UI /ml y las insulinas de 100UI/ml con jeringas de 100 UI/ml. En las farmacias no existen jeringas de 40 UI/ml porque las personas solo utilizan insulina 100UI/ml, por lo tanto si prescribimos insulina 40 UI/ml debemos facilitar a los propietarios las jeringas o una tabla de conversión para usar las jeringas de 100 UI /ml . Además existen jeringas de 100UI/ml de varios tamaños 0.3,

0.5 y 1ml, las de 0.3 ml son las más adecuadas para dosificar mascotas pequeñas que requieren dosis pequeñas de insulina.<sup>5</sup>

### **Almacenamiento y dilución de la insulina**

La congelación, el calentamiento, y la agitación del vial de insulina la inactiva. Aunque si se mantiene a temperatura ambiente no se inactiva, hay que aconsejar a los dueños mantener los viales refrigerados para prolongar la vida media de la preparación. La turbidez y el cambio de color sugieren contaminación, variación del pH de la solución y /o pérdida de la actividad de la insulina refieren a que es necesario reemplazar el vial por uno nuevo. De forma similar si los síntomas clínicos reaparecen, se puede considerar que la insulina ha perdido su efectividad. La dilución de esta es una práctica común especialmente en perros y gatos pequeños, se recomienda reemplazar la preparación cada 4-8 semanas.<sup>7</sup>

Existen diferentes protocolos para el uso de la insulina que varían de un autor a otro a continuación se muestran las pautas que la mayoría de los autores coinciden, es importante respetar estrictamente los horarios y las indicaciones para llegar a un control adecuado; sin embargo es fundamental el criterio del médico si considera flexibilidad en algunos aspectos, para que el paciente pueda adaptarse al protocolo.

### **Tratamiento inicial de insulina**

Se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis baja (0,3-0.5 UI/kg) de insulina lenta porcina cada 12 horas y progresivamente ir adaptando la dosis según las necesidades. El paciente tarda unos 3-4 días en adaptarse a una nueva dosis por lo que no se debe considerar una dosis sea insuficiente hasta transcurridos al menos 3 o 4 días desde la última modificación. La mayoría de los perros y gatos necesitarán incrementos en esta dosis inicial, pero esta dosis será suficiente para mejorar los signos de la diabetes y para detener la formación de cuerpos cetónicos y al mismo tiempo previene la aparición de hipoglucemia. La dosis media con la que se regulan los pacientes diabéticos de este tipo de

insulina es de 0.7UI/kg cada 12 horas, mientras que los que reciben una inyección diaria reciben una media de 1.1 UI /kg.<sup>5,7,71</sup>

Dos tercios de los perros que reciben este tipo de insulina una vez al día, deben de cambiar a dos inyecciones diarias para obtener un mejor control de la diabetes. Por tanto, para conseguir una mejor respuesta clínica inicial y para disminuir el riesgo de hipoglucemia se prefiere iniciar con una inyección de insulina a dosis baja cada 12 horas, en vez de utilizar una sola inyección diaria de insulina.<sup>5</sup>

Si se inicia con una dosis más alta de 0.7UI/kg cada 12 horas se podría conseguir un control más rápido de la hiperglucemia y de los signos clínicos, pero tras varias semanas se incrementará el riesgo de hipoglucemia. La hiperglucemia crónica reduce la sensibilidad de los tejidos a la insulina, este fenómeno es conocido como “toxicidad de la glucosa”, una dosis que inicialmente era suficiente puede convertirse en excesiva con el paso del tiempo. Por tanto, es preferible comenzar con dosis bajas: 0.3UI/kg c/12 horas e ir subiendo en forma lenta y progresiva. Dependiendo del inicio de la acción de la insulina se debe de dar el alimento; por ejemplo si la insulina tarda 1 hora en hacer efecto, la comida se debe de ofrecer 60 minutos después de la inyección del fármaco<sup>5,8</sup>

### **Ajustes en el tratamiento inicial con insulina**

Se debe determinar la glucemia al momento en que se administra insulina a las 11:00, 14:00, 15: 00 horas post inyección, el objetivo es identificar la hipoglucemia en los perros y gatos sensibles a la insulina. Si ocurre hipoglucemia la dosificación de insulina se disminuye antes de enviar a casa a la mascota.<sup>6</sup>

La dosificación no se ajusta en los pacientes en que persiste la hiperglucemia, el objetivo durante esta primera visita no es establecer el control perfecto de la glucemia antes de enviar a casa, sino empezar a revertir las alteraciones metabólicas inducidas por la enfermedad, permitir al paciente adaptarse a la insulina y al cambio de dieta, enseñar al



propietario la manera adecuada de administrar insulina y darle algunos días para acostumbrarse a tratar en casa al paciente diabético. El tratamiento con insulina se ajusta con base en valoraciones subsecuente, una vez que el propietario y la mascota se estén habituando al régimen. Se recomienda valorar de manera sistemática una vez a la semana hasta que se ha identificado un protocolo de tratamiento con insulina que conserve un control razonable de la glucemia. Al momento que se inicia dicho tratamiento, se debe informar al propietario que inicialmente se requerirá de un mes para establecer un protocolo satisfactorio.<sup>6</sup>

Durante este mes suelen hacerse cambios en la dosificación, el tipo y la especie de origen de la insulina además de la frecuente administración de la misma; en cada valoración se comenta la opinión subjetiva del propietario respecto a la ingestión de agua, diuresis y la salud general; se efectúa un examen físico; se notan cambios de peso corporal y se valoran mediciones seriadas de la glucemia entre las 7 y 9 am y las 4 y 6 pm. Los ajustes del tratamiento se basan en esta información, se envía a casa a la mascota y se programa una cita para la siguiente semana con el objeto de volver a valorar la respuesta a cualquier cambio del tratamiento. El control de la glucemia se logra cuando se disminuyen los signos clínicos de la diabetes, la mascota se muestra saludable e interactiva en casa, el peso corporal es estable, y si es posible la glucemia varía entre 100 y 250 mg/dl en perros ó 100 y 300mg/dl en gatos durante todo el día.<sup>6</sup>

### **Ajustes posteriores en el tratamiento con insulina**

La necesidad de ajustes se basa en la presencia o ausencia de signos clínicos de diabetes, complicaciones crónicas indicativas de control inadecuado de la glucemia, datos del examen físico, cambios de peso corporal, concentraciones de hemoglobina glicosilada y de fructosamina. Si después de revisar esta información se considera necesario ajustar la terapéutica con insulina, es preciso generar una curva de glucosa sanguínea para proporcionar una guía al hacer el ajuste. La valoración de esta curva es indispensable durante la regulación inicial del diabético, resulta útil para valorar de manera periódica el control de la glucemia a pesar de que el perro y gato parezca estar en buen estado en el

hogar y es necesario para restablecer el control de la glucemia en pacientes en los que han aparecido manifestaciones clínicas de hiperglucemia e hipoglucemia.<sup>6</sup>

### **Protocolo para generar la curva seriada de glucosa sanguínea**

Cuando se valora el control de la glucemia es necesario seguir el programa de administración de insulina y de suministro de alimentos usado por el propietario y obtener sangre cada 1 o 2 horas durante todo el día para determinar la glucosa. Cuando la concentración de glucosa es inferior a 150 mg/dl se debe medir la glucosa cada hora, en lugar de cada dos para aumentar la probabilidad de detectar la hipoglucemia.<sup>5,6,60</sup>

Aunque es bueno obtener una glucemia en ayuno o antes de la administración matutina de insulina, esta información no es absolutamente necesaria. Se debe indicar al propietario que alimente a su mascota en casa y no en el hospital. Es más importante conservar la rutina diaria de la mascota que arriesgarse a obtener resultados inexactos de la glucemia causados por la inapetencia en el hospital o por administración de insulina a una hora poco común. La excepción es cuando el médico desea valorar la técnica de administración de insulina que utiliza el propietario.<sup>6</sup>

### **Uso del glucómetro**

El uso de glucómetros portátiles se ha convertido en una práctica común en medicina veterinaria como un medio rápido de seguimiento de glucosa en sangre en animales, en una variedad de condiciones médicas. Estos permiten tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas de forma rápida y relativamente barata utilizando sólo una pequeña cantidad de sangre. Una de sus aplicaciones que se utilizan con frecuencia es medir la glucosa en la sangre con valores individuales en un animal durante un período de tiempo, con el fin de crear una curva de glucosa para evaluar la eficacia de la terapia con insulina en pacientes diabéticos perros y gatos.<sup>72</sup>

Figura 17. Medición de hiperglucemia de un perro



Los métodos de análisis químicos automatizados son más exactos en comparación con los glucómetros portátiles, sin embargo, requieren un mayor volumen de sangre, más tiempo para obtener resultados, limitada disponibilidad y mayor costo. La glucosa es más baja cuando se determina mediante medidores de glucosa (10-12% más baja) en contraposición con otras metodologías. Este es un error inherente incorporado en las máquinas para evitar que pase inadvertida la hipoglucemia en diabéticos humanos que ajustan su propia dosificación diaria de insulina con base en la glucemia medida en casa. También se debe, en parte, al hecho de que los médicos utilizan sangre venosa en esas tiras en lugar de la sangre capilar para la que están diseñadas las unidades. La falta de consideración de este “error” podría originar dosificación insuficiente de insulina y la persistencia potencial de signos clínicos a pesar de resultados “aceptables de glucemia”. Siempre que se usa un glucómetro por primera vez es recomendable comparar los resultados con los de nuestro laboratorio de referencia.<sup>5,6,72</sup> La siguiente imagen muestra un equipo de glucómetro portátil para uso humano.

Figura 18. Glucómetro portátil para uso humano<sup>73</sup>



Imagen tomada de <http://mazatlan.olx.com.mx/glucometros-optium-exceed-y-mini-iid-138432698>

Existen otros métodos menos invasivos o de largo plazo para monitoreo de glucosa en sangre como la espectroscopia de infrarrojo cercano y sensores de glucosa implantables pero solo han sido investigados para su uso en seres humanos y aún no están disponibles para uso veterinario.<sup>72</sup>

El objetivo ideal del tratamiento con insulina es conservar la glucemia entre 100 y 250mg/dl durante todo el día y la noche en perros diabéticos que no padecen cataratas, entre 100 y 300 mg/dl en perros diabéticos con ceguera por formación de cataratas y entre 100 y 300 mg/dl en gatos diabéticos.<sup>6</sup>

## **Interpretación de la curva seriada de glucosa sanguínea.**

Las determinaciones críticas de esta curva son la eficacia de insulina, la concentración más baja de glucosa (nadir), y la duración del efecto de insulina. La eficacia de la insulina es el primer parámetro que se debe valorar.<sup>6</sup>

Cuando se valora la eficacia de la insulina debe de considerarse de manera simultánea la dosificación de insulina, la glucemia más alta y la diferencia entre la más alta y la más baja. Si la concentración más baja de glucosa es mayor de 150mg/dl, quizá sea necesario aumentar la dosificación de insulina; si es menor de 80mg/dl debe disminuirse la dosificación.<sup>6</sup>

La curva de glucosa ideal se caracteriza por tres rasgos, el nadir, la duración, y la glucosa diferencial. La curva de glucosa ideal tiene un nadir entre 100 y 150 mg/dl en los gatos y los 80 a 120 mg / dl en los perros. El tiempo que permanezca la glucosa en el nadir indica la acción alta de la insulina. El nadir debe ocurrir aproximadamente a medio camino a través de la dosificación intervalo. Por ejemplo, si la insulina está siendo administrada cada 12 horas, el punto más bajo debe caer 5 a 6 horas después de la dosis. La glucosa diferencial es la diferencia entre la glucosa sanguínea antes de la dosis de insulina siguiente y el nadir.<sup>72</sup> A continuación se muestra una imagen para explicar lo anterior mencionado.



elevada, la regulación de la glucemia debe empezarse de nuevo mediante la dosis de insulina recomendada para la regulación inicial del paciente, ya que esto significa que no se está controlando adecuadamente. Es necesario volver a valorar la glucemia siete diez días después de iniciar la nueva dosis de insulina en cualquiera de los dos casos para determinar la respuesta de la misma.<sup>6</sup>

La duración del efecto se define a grandes rasgos como el tiempo que transcurre de la inyección de insulina a la glucemia más baja y hasta que la cifra excede 200 a 250 mg/dl. En circunstancias ideales el efecto de la insulina intermedia y de acción prolongada es de alrededor de 24 horas. Por desgracia el efecto en muchos perros y gatos dura mucho menos de 24 horas, lo que puede causar recurrencia o persistencia de signos clínicos o de hiperglucemia, lo cual exige un ajuste del tipo de insulina o de la frecuencia de administración de la misma para restablecer mejor control de la glucemia. Parece más fácil determinar la duración del efecto de la insulina cuando se obtiene una curva de glucosa en sangre de 24 h. Sin embargo muchos médicos solo obtienen una curva abreviada de 8 a 12 horas.<sup>6</sup>

Por lo general la dosificación tiene que aumentarse cuando se cambia de una insulina lenta a una ultralenta, porque ésta tiene menor potencia. Sin embargo la dosis de insulina no debe cambiarse si la cifra más baja de glucosa es de 80 a 120 mg/dl; pero si se aumentará si es mayor de 120 mg/dl.<sup>6</sup>

El paciente diabético tiene riesgo de hipoglucemia si la frecuencia de administración de insulina se incrementa de una a dos veces al día y el efecto de esta dura más de 12 h. Esto debe sospecharse si la diferencia de la glucemia es mayor de 50 mg/dl entre los tiempos de inyección anticipados en la mañana y la tarde y la glucemia en la tarde es menor que en la mañana. La insulina porcina solo está disponible como lenta NPH y cristalina regular, por lo general todas actúan durante menos de 12 horas. En estas circunstancias, la glucemia al momento de cada inyección de insulina se vuelve cada vez más baja y causa signos de hipoglucemia o fenómeno de Somogyi. El método terapéutico inicial que se utiliza es administrar insulina dos veces al día pero disminuir la dosis alrededor del 25%

para compensar la superposición del efecto de la insulina con un decremento de la cantidad administrada, es decisivo vigilar la glucemia al momento de cada inyección de insulina.<sup>6</sup>

A continuación en la tabla 15 se resumen los ajustes en la dosificación de la insulina que deben realizarse después de analizar la curva de glucosa.

Tabla 15. Cambios de la dosis de insulina en función de la curva de glucosa<sup>5</sup>

Glucosa mg/dl	Cambios de la dosis de insulina
0 horas 180	Bajar la dosis 25%
Nadir 55	Bajar la dosis 50%
Nadir 55-90	Bajar la dosis 25%
Nadir 90-150	No cambiar la dosis
Nadir 150	Subir la dosis del 10-25%

Imagen tomada de Melián C;2008

### **Problemas con las curvas seriadas de glucosa sanguínea**

Los resultados de las determinaciones seriadas de glucemia pueden estar influidos por muchas variables, como tensión, inapetencia y efectos antagonistas prolongados de la insulina de las hormonas contrarreguladoras. Una curva de glucosa de pacientes sujetos a tensión tiene la glucemia más baja al momento del primer muestreo de sangre y las glucemias subsecuentes aumentan de manera progresiva durante todo el día o bien, la glucemia está incrementada al principio y permanece a si todo el día, el diagnóstico diferencial para este tipo de curva incluye hiperglucemia por estrés, dosificación insuficiente de insulina, y todas las causas de ineficacia de la insulina y de resistencia a esta.<sup>6</sup>



La posibilidad de reproducir curvas seriadas de glucosa sanguínea varía de un paciente a otro. En algunos perros y gatos, dichas curvas pueden variar en gran medida de un día o de un mes a otro, debido en parte a la cantidad real de insulina que se administra y se absorbe a partir del sitio de tejido subcutáneo y a la interacción entre insulina, dieta, ejercicio y secreción de hormonas contrarreguladoras.<sup>6</sup>

### **Sobredosis de insulina y el efecto Somogyi**

El efecto Somogyi representa una respuesta fisiológica normal que impide la hipoglucemia inducida por exceso de insulina. Cuando la glucemia cae por debajo de los 65mg/dl, o cuando disminuye rápidamente a pesar de la glucosa nadir, se produce una estimulación directa de la glucogenólisis hepática y de la secreción de hormonas diabetogénicas, sobre todo epinefrina y de glucagón, lo que incrementa la glucemia en un periodo de 12 horas y minimiza los síntomas de la hipoglucemia. La hiperglucemia marcada que se produce después de una hipoglucemia es debida en parte a la incapacidad del perro diabético de secretar insulina endógena en cantidades suficientes para detener el incremento creciente de los niveles de glucosa sanguínea. A la mañana siguiente las concentraciones de glucosa pueden estar extremadamente elevadas (por encima de 400mg/dl). Una disminución de la duración del efecto de la insulina no detectada combinada con el ajuste de la dosis de insulina basado en la concentración de glucosa en la orina por las mañanas, es la causa más común de que se produzca el efecto Somogyi.<sup>7</sup>

La dosis de insulina que produce este efecto es variable e impredecible. A veces se debe sospechar del efecto Somogyi en los perros que no están bien controlados y se les suministra una dosis de insulina cercana a los 2.2UI/kg de peso/inyección, pero también puede ocurrir cuando la dosis de insulina está por debajo de 0.5UI/kg/inyección. Las razas miniatura (chihuahueño, french poodle, yorkshire terrier, entre otras ) son especialmente susceptibles a desarrollar la respuesta Somogyi con dosis menores de las esperadas.<sup>7</sup>

Para establecer un diagnóstico pueden ser necesarios varios días de hospitalización y curvas de glucosa seriadas, procedimientos que finalmente dan lugar a hiperglucemias inducidas por estrés. Como alternativa, es preferible reducir la dosis de insulina arbitrariamente de 1 a 5 unidades del total administrado, y que el propietario evalúe la respuesta clínica del perro durante los 3 a 5 días siguientes. Si la signología de la diabetes empeora después de reducir la dosis de insulina, hay que buscar otra causa por la cual la insulina no este haciendo efecto, sin embargo si el propietario no observa algún cambio o mejoría de los signos clínicos, se debe continuar reduciendo la dosis de insulina. Alternativamente en los perros diabéticos se puede volver a regular la glicemia usando una dosis de insulina de 0.25UI /kg dos veces al día.<sup>7</sup>

Lo anterior se resume en el siguiente esquema, donde se explica cómo interpretar la curva de glucosa.

Figura 20. Guía para la interpretación de una curva de glucemia<sup>7</sup>

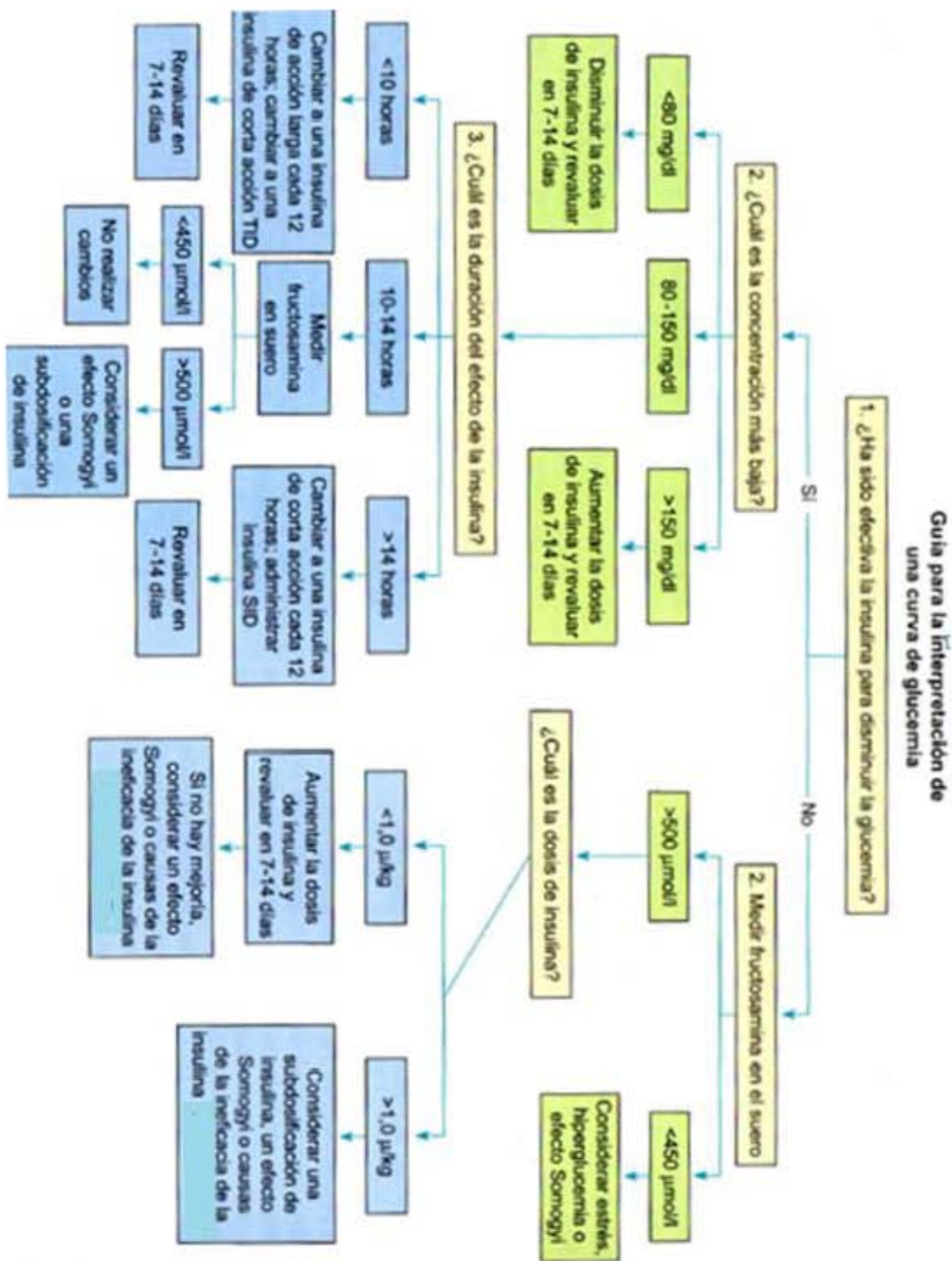


Imagen tomada de Nelson RW; 2010

Las siguientes gráficas ejemplifican diferentes situaciones observadas al realizar curvas de glucosa.

Gráfica 2. Curva de glucosa con corta duración de insulina<sup>63</sup>

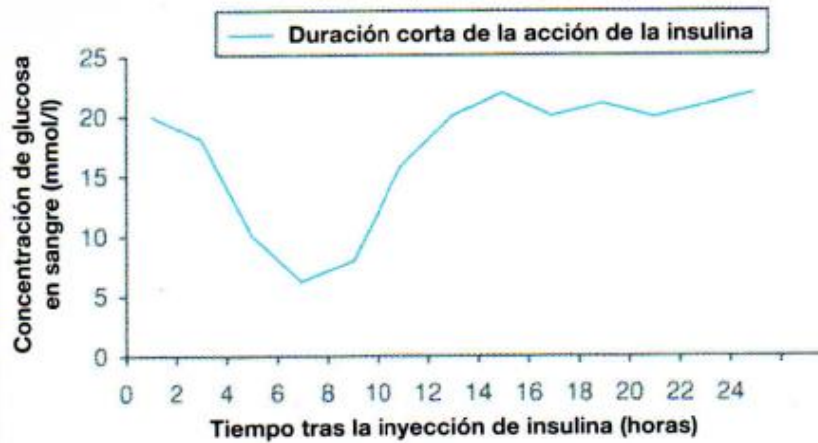


Imagen tomada de Villiers; 2009

Curva de glucosa de 24 horas con corta duración de la acción de la insulina. Se observa una buena respuesta inicial de la insulina. Se observa una buena respuesta inicial a la inyección de la insulina (0 horas). A las 12 horas post-insulina, las concentraciones de glucosa son marcadamente elevadas.<sup>63</sup>

Gráfica 3. Curva de glucosa con resistencia de insulina<sup>63</sup>

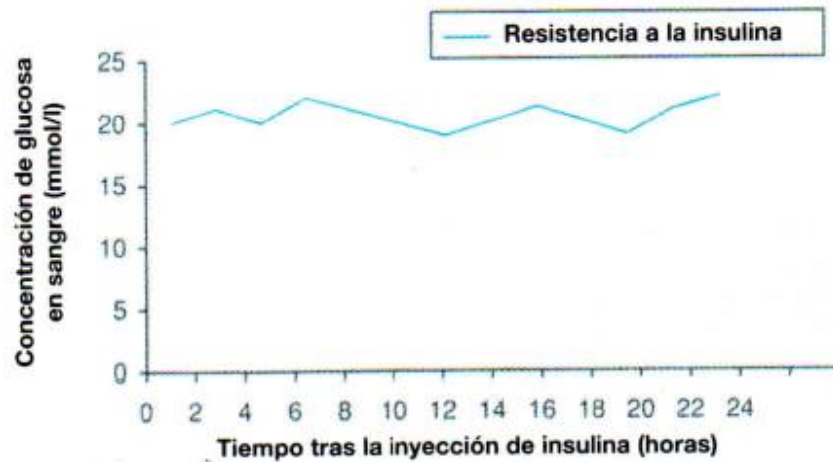


Imagen tomada de Villiers; 2009

Curva de glucosa de 24 horas con resistencia a la insulina. No se observa ninguna respuesta a la inyección de insulina administrada a las 0 horas.<sup>63</sup>

Gráfica 4. Curva de glucosa con efecto Somogyi<sup>63</sup>

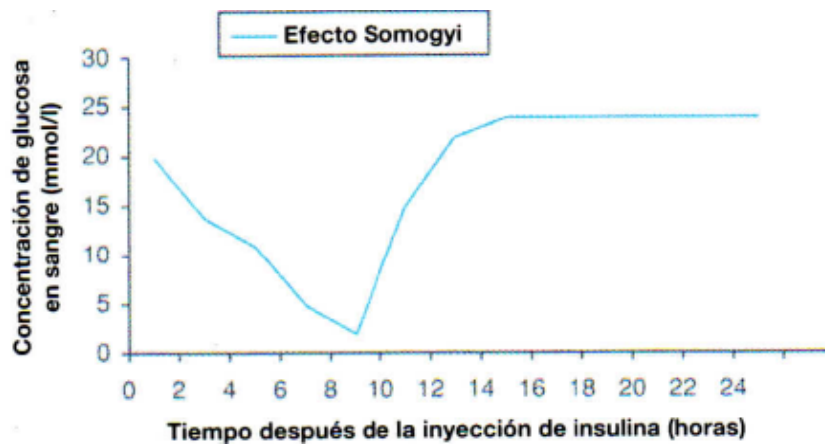


Imagen tomada de Villiers; 2009

Curva de glucosa de 24 horas con efecto Somogyi. La inyección de insulina a las 0 horas da lugar a hipoglucemia. Inmediatamente, se produce un aumento marcado de la concentración de glucosa en la sangre que puede mantenerse hasta 72 horas.<sup>63</sup>

#### **7.4.4 Hipoglucemiantes**

Los hipoglucemiantes orales no plantean ventajas sobre la terapéutica con insulina en lo que se refiere al costo, el tiempo necesario para el tratamiento, la eficacia o frecuencia de las valoraciones repetidas por parte del veterinario. Sin embargo proporcionan una opción más aceptable en principio en lugar de aplicar inyecciones para tratar al paciente con diagnóstico reciente de diabetes. La mayoría de los propietarios no están dispuestos a administrar inyecciones de insulina y solicitan la eutanasia de su mascota. Muchas de esas personas están dispuestas a hacer un intento con fármacos por vía oral. Durante semanas subsiguientes muchos de los propietarios llegan a estar dispuestos a probar inyecciones de insulina si fracasa el tratamiento con hipoglucemiantes. De esta manera la ventaja real de los hipoglucemiantes es conservar vivo al paciente diabético al dar opciones al propietario y no forzar una decisión rápida de vida o muerte al momento que se diagnostica la *diabetes mellitus*.<sup>6,7</sup>

Tres grupos de pacientes diabéticos son idóneos para terapéutica con hipoglucemiantes orales:

- 1.- Pacientes cuyos propietarios se rehúsan por completo a administrar inyecciones
- 2.- Pacientes que oscilan de un estado diabético que requiere insulina a uno que no requieren, es decir diabéticos transitorios.
- 3.- Pacientes que requieren insulina para controlar la diabetes, pero que son muy sensibles a los efectos de dicha hormona, tienen problemas recurrentes de hipoglucemia y requieren dosis de insulina extremadamente bajas, ó en diabéticos mal regulados que tienen resistencia a la insulina.<sup>6,7,74</sup>

## Tipos de hipoglucemiantes

Existen cinco clases de hipoglucemiantes orales aprobados para el tratamiento de *diabetes mellitus* no insulino dependiente en humanos: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa. Sin embargo en medicina veterinaria solo se han estudiado la familia de las sulfonilureas, inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa y biguanidas. De las cuales en la actualidad solo se utilizan las primeras dos. Al respecto se presenta la tabla 16 con las propiedades de estos fármacos.<sup>6,7</sup>

Tabla 16. Tipos de hipoglucemiantes utilizados en perros y gatos<sup>6,7,12,68,70,75</sup>

Tipo de hipoglucemiante	Ejemplo	Acción	Reacciones adversas	Observaciones
<b>Sulfonilureas</b>	Glipizida glibúrido	↑ Secreción pancreática de insulina	Hipoglucemia, vómito, ↑ de enzimas hepáticas	Mayor eficacia en gatos con DMNI, Se inicia con una dosis de 2.5 mg/gato dos veces al día junto con una comida, glibúrido: dosificación inicial de 0.605mg/por gato una vez al día.
<b>Inhibidores de la <math>\alpha</math> glucosidasa</b>	Acarbosa y miglitol	↓ Absorción gastrointestinal de la glucosa posprandial	Diarrea, ↓ de peso debido a una mala asimilación de carbohidratos	Elevado costo, dosis inicial es de 12,5 – 25mg por perro en cada comida
<b>Biguanidas</b>	Buformina fenformina metformina	↑ La sensibilidad de los tejidos a la insulina	Problemas gastrointestinales	No causan hipoglucemia, pero sigue en investigación.
<b>Tiazolidinedionas</b>		↑ Sensibilidad de los tejidos a la insulina	Desconocido en perros y gatos	Desconocido en perros y gatos
<b>Meglitinidas</b>		↑ Secreción pancreática de insulina	Desconocido en perros y gatos	Desconocido en perros y gatos

↑ = Aumento, ↓ = Disminución

En la utilización de hipoglucemiantes cada paciente debe examinarse dos semanas después del tratamiento inicial, es necesario valorar la anamnesis y el examen físico completo, además de la determinación del peso corporal, glucemia y glucosuria. Si no hay reacciones adversas el tratamiento se continua durante otras 4 a 12 semanas, cada cuatro semanas debe volverse a valorar los parámetros mencionados, si aparece euglucemia o hipoglucemia la dosificación se puede disminuir de manera lenta y progresiva o suspenderla y volver a valorar la glucemia una semana más tarde para determinar la necesidad de continuar con el fármaco. Si recurre hiperglucemia la dosificación se aumenta o se vuelve a iniciar con una reducción de la dosificación. Se suspende y se inicia el tratamiento con insulina si los signos clínicos continúan o empeoran.<sup>6,7</sup>

A continuación se presenta un esquema sobre el manejo de la glipizida.



Figura 21. Protocolo para el tratamiento con glipizida<sup>8</sup>

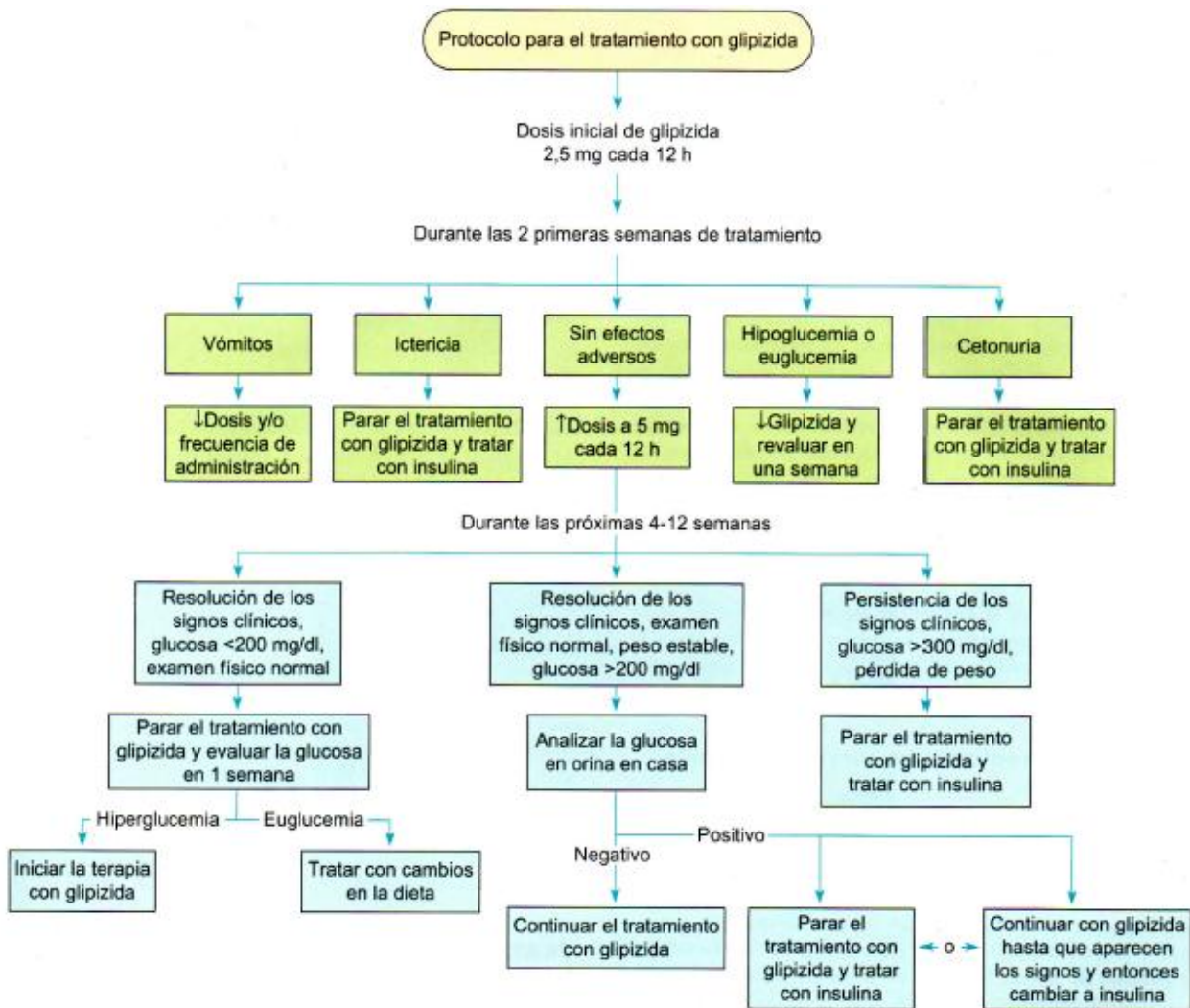


Imagen tomada de Nelson RW; 2007

Aunque algo controvertido el cromo y el vanadio son minerales que pueden actuar también como sensibilizadores de la acción de la insulina, pero faltan estudios de los efectos en los pacientes diabéticos felinos y caninos así que utilización aún no se recomienda.<sup>6,7</sup>

#### **7.4.5 Ejercicio**

El ejercicio es importante para conservar el control de la glucemia en el estado diabético. Ayuda a favorecer la pérdida de peso y a corregir la resistencia a la insulina inducida por la obesidad, así mismo tiene un efecto de disminución de la glucosa, sobre todo debido al aumento de la movilización de la insulina desde su sitio de inyección, probablemente por incremento del flujo sanguíneo y linfático hacia los músculos que se están empleando en el ejercicio.<sup>6,7</sup>

La rutina diaria para perros diabéticos debe incluir ejercicio de preferencia a la misma hora cada día, el ejercicio esporádico y vigoroso puede provocar hipoglucemia grave, por lo que debe evitarse. La dosificación de insulina debe disminuirse en perros que se someten a este tipo de ejercicio, por ejemplo en perros cazadores en temporada de caza en los días en que el perro hace más ejercicio que el normal. Desafortunadamente en los gatos la regulación del ejercicio es difícil de controlar, sobre todo si son pacientes que han tenido una vida demasiado sedentaria que es en la mayoría de los pacientes diabéticos felinos o si ya comienzan a presentar signos de neuropatía diabética.<sup>6,7</sup>

La reducción de la dosificación de la insulina necesaria para evitar hipoglucemia es variable y requiere ensayo – error. Se recomienda disminuir en un 50% la dosificación de insulina al principio y hacer modificaciones subsecuentes con base a la aparición de hipoglucemia clínica y a la gravedad de la poliuria y polidipsia que aparecen a las 24 – 48 horas subsecuentes.<sup>6,7</sup>

Además los propietarios deben conocer los signos de hipoglucemia como: debilidad, letargia, temblores, ladeo de cabeza, ataxia, convulsiones y coma. Si la hipoglucemia es prolongada el animal puede morir. Al presentarse los primeros signos el propietario debe de ofrecer una fuente de glucosa: miel, dulces, alimentos, si los signos son graves o la mascota entra en coma se debe indicar que se frote agua azucarada o miel en la mucosa oral mientras el paciente es llevado al veterinario.<sup>38</sup>

#### **7.4.6 Alimentación**

Los dos aspectos más importantes que hay que tener en cuenta en el control de la glucemia en perros y gatos diabéticos son corregir la obesidad y aumentar el contenido de fibra en la dieta. La obesidad provoca resistencia a la insulina y es un factor importante que explica las variaciones en la respuesta al tratamiento con insulina. La pérdida de peso mejora la resistencia a la insulina en estos animales. Para perder peso normalmente se debe reducir la ingesta calórica, administrar dietas con un contenido energético bajo y aumentar el gasto calórico mediante el ejercicio.<sup>7,76</sup>

#### **Recomendaciones nutricionales para perros diabéticos**

Los ajustes en las dieta y en los hábitos alimenticios se deben dirigir a corregir o prevenir la obesidad, mantener una constancia en los horarios y el contenido calórico de las comidas y proporcionar una dieta que ayude a minimizar el incremento posprandial de la glucemia.<sup>8</sup>

#### **Recomendaciones nutricionales para gatos diabéticos**

La corrección de la obesidad y la minimización de efectos de la dieta sobre la concentración de glucosa posprandial son especialmente importantes. La obesidad es importante en los gatos diabéticos como resultado de la ingestión excesiva de calorías, causada típicamente por la alimentación ad libitum con comida deshidratada para gatos. La

obesidad produce una resistencia transitoria a la insulina, que se resuelve con la pérdida de peso. Con frecuencia el control de la glucemia mejora y algunos gatos diabéticos pueden pasar a un estado diabético subclínico después de adelgazar, desafortunadamente la corrección de la obesidad es difícil en los gatos ya que requiere un restricción de la ingesta diaria de calorías con un incremento mínimo del gasto energético: es decir ejercicio. Aunque existen varias dietas formuladas específicamente para reducir el peso en los gatos se deben usar las dietas que contienen una mayor proporción de fibra y proteínas.<sup>8,50</sup>

Los gatos salvajes y los domésticos que viven en libertad se alimentan de presas, esta dieta sobre todo aporta mucha proteína, algo de grasa y pocos carbohidratos; por analogía la ración del gato casero debería ser semejante, por ello los gatos tienen necesidades proteicas superiores a la de los demás animales domésticos. En los gatos, la actividad de las enzimas hepáticas responsables de la fosforilación de la glucosa para su posterior almacenamiento u oxidación: glucosinasas, hexosinasas y la conversión de la glucosa a glucógeno para su almacenamiento en el hígado es más baja que en otros carnívoros con hábitos alimenticios omnívoros. La escasa actividad de estas enzimas hepáticas indica que los gatos utilizan principalmente aminoácidos y grasas gluconeogénicas en vez de almidón en sus dietas para obtener energía. También indica que los gatos diabéticos pueden presentar un predisposición a desarrollar una cifra posprandial de glucemia más alta tras el consumo de dietas con un elevado contenido de carbohidratos.<sup>8,77</sup>

Los hábitos alimenticios en los gatos varían considerablemente desde los que comen toda la ración en el momento en que se les administra a los que consumen a lo largo del día y la noche. El primer objetivo de la terapia dietética es minimizar el impacto de la comida sobre glucemia posprandial. El consumo de la misma cantidad de calorías en pequeñas cantidades a lo largo de un periodo de 12 horas debería tener menos impacto que consumir todas las calorías en una comida única. La mitad de la ingesta calórica diaria total de un gato debería ofrecerse en el momento de cada inyección de insulina y mantenerla disponible para que el animal la consuma cuando desee. Intentar forzar a un gato que consuma alimento a lo largo del día a comer la ración entera en una momento puntual,

normalmente no da buen resultado y no está generalizado mientras el gato tenga acceso a la comida durante las 12 horas siguientes. En perros demasiados mimados respecto a la alimentación es similar.<sup>7</sup>

Las recomendaciones actuales incluyen dietas con un contenido elevado de proteínas y reducido en carbohidratos, y dietas que contengan más fibra y una cantidad moderada de carbohidratos. La elección inicial de la dieta está basada en preferencias personales. No recomendar dietas con mucha grasa y pocos carbohidratos (dietas de crecimiento) debido al impacto de la grasa en la dieta sobre la obesidad, la lipidosis hepática, pancreatitis crónica y la resistencia a la insulina. Esta última inducida por un incremento en todas las concentraciones de ácidos grasos no especificados como ácido beta hidroxibutírico y triglicéridos.<sup>7</sup>

### **Evaluación de los alimentos**

Los alimentos semihúmedos tienden a producir un efecto glucémico respecto a los secos porque contienen niveles más elevados de carbohidratos simples y otros ingredientes utilizados como humectantes (propilenglicol), por lo tanto, no son adecuados para perros y gatos con DM. Se recomienda mantener el acceso libre a una fuente de agua potable en cantidades suficientes para cubrir el requerimiento incrementado de agua.<sup>40</sup>

El monitoreo y ajuste frecuente de la cantidad de alimento son parte indispensable de los programas de pérdida de peso para animales con una enfermedad intercurrente como la *diabetes mellitus*. Los animales adultos de trabajo o en lactación podrían necesitar dos a tres veces más alimento que el requerido para el mantenimiento. Los pacientes de diferentes razas, temperamentos, condiciones corporales o sujetos a condiciones extremas del ambiente, de ejercicio o estrés podrían tener necesidades energéticas distintas al promedio, por lo cual deben hacerse ajustes en el alimento que se proporciona para cubrir las necesidades individuales.<sup>40</sup>

A continuación se muestra la tabla 17 con la cantidad diaria estimada de energía metabolizable (EM) y alimento para cubrir las necesidades para el mantenimiento de perros, en un ambiente termoneutro con actividad moderada.

Tabla 17. Necesidades energéticas en caninos<sup>78</sup>

		Seco a	Semihúmedo b	Enlatado c
Peso Kg	EM KCAL/día	g/Kg de peso corporal	g/Kg de peso corporal	g/Kg de peso corporal
2.3	247	33	38	83
4.5	408	27	32	70
6.8	556	25	29	63
9.1	692	23	27	58
13.6	935	21	24	53
22.7	1373	18	21	47
31.8	1768	17	20	43
49.8	2475	15	18	38

a : 90% de MS, 3.3 Kcal de EM/g

b: 75% de MS 2.8 Kcal de EM/g

c: 25% de MS 1.3 Kcal de EM/g

Como se observa la cantidad de alimento proporcionado varía de acuerdo al grado de humedad del producto. En comparación en la tabla 18 se muestran las necesidades energéticas en gatos dependiendo de su actividad y su estado fisiológico.

Tabla 18. Necesidades energéticas en felinos <sup>79</sup>

Conducta	Peso normal (kg)	Necesidades energéticas (Kcal/día)
Gatos tranquilos	2.2 hasta 4.5	155
		315
Gatos activos	2.2 hasta 4.5	185
		380
Gatas gestantes	2.5 hasta 4.0	250
		400
Gatas lactantes	2.2 hasta 4.0	550
		1000

Como se observa el grado de actividad y el estado fisiológico determinan directamente la cantidad de calorías que deben ser ingeridas, y por lo tanto son variantes que deben ser consideradas al momento de formular una dieta. Sin embargo en la actualidad la mayoría de los alimentos comerciales recomendados para mascotas diabéticas proporcionan una tabla donde se indica la cantidad exacta para consumo en base solo al peso, pero el médico puede hacer el ajuste en base a los factores ya citados anteriormente. En la tabla 19 se resumen las proporciones adecuadas en una dieta para pacientes diabéticos caninos y felinos.

Tabla 19. Recomendaciones nutricionales para perros y gatos diabéticos <sup>40</sup>

Nutrientes	Perros	Gatos
Carbohidratos	50 -55 %	20-40%
Fibra Cruda	10-15%	10-15%
Grasa	< 20%	< 20%
Proteínas	15-25%	28-45%

Al respecto en la tabla 20 se describen los porcentajes nutricionales de diferentes alimentos comerciales destinados a pacientes diabéticos, si bien no en todos se respetan las recomendaciones de los autores, es importante que el médico veterinario utilice su criterio y su experiencia para elegir el más adecuado para las necesidades de su paciente.

Tabla 20. Alimentos comerciales para perros y gatos diabéticos <sup>80,81,82,83</sup>

Producto	Proteínas %	Grasas %	Fibra cruda %	Carbohidratos %
Hill's Dieta de prescripción canina w/d	17.9	12.7	12.4	52.6
Hill's Dieta de prescripción felina w/d	38.6	9.3	7.7	37.2
Hill's Dieta de prescripción canina r/d	34.6	8.2	13.1	38.2
Hill's Dieta de prescripción felina r/d	37.4	9.3	15.1	32.2
Royal canin Diabetic canino	39.5	14.3	19	20
Royal canin Diabetic felino	46	12	11.2	17.4
Royal canin Obesity canino	34	10	18.2	21.7
Royal canin Obesity felino	42	10	14.3	18.8
Purina DCO Dual fiber control	21	12	10	46
Purina DM Dietetic Management Felino	51	15	3	18
Eukanuba control de peso diabético canino	26.44	7.26	2.63	48.63

### El cromo como suplemento dietético

El cromo es un elemento traza esencial que se requiere para el metabolismo normal de carbohidratos y lípidos, el cromo mejora la tolerancia a la glucosa al aumentar la sensibilidad a la insulina, se ha investigado el efecto del cromo como suplemento en la dieta, los resultados demostraron que la incorporación de tripicolinato de cromo a 300 y 600 partes por billón en la ración produce pequeñas pero significativas mejoras en la tolerancia a la glucosa. Se está investigando la cantidad adecuada de cromo para el



tratamiento de pacientes diabéticos felinos y caninos pero aún no hay cantidades estandarizadas para aportar un tratamiento uniforme.<sup>18</sup>

### **Modificación de los hábitos del propietario**

El tratamiento de la conducta está dirigido tanto al paciente como al propietario y debe especificar objetivos claramente definidos. Es parte del tratamiento especialmente en los casos en que no se ha conseguido la pérdida de peso deseado con una simple dieta restrictiva. La intención es ofrecer comidas regulares, limitar los aperitivos y dar solo premios bajos en calorías y cuya energía se ha de restarse después reduciendo la cantidad de alimento en la siguiente comida, debe prestarse atención al limitar la costumbre de “pedir” mediante modificación del control del estímulo lo que supone restringir las comidas a un horario completo y siempre en el mismo lugar. Dado que la comida mantiene el vínculo entre la mascota y el propietario es recomendable sustituir los hábitos de alimentación con otros que puedan servir para el mismo fin, por ejemplo el juego y el ejercicio.<sup>38</sup>

### **Control de la pérdida de peso**

Es importante evitar la pérdida de peso rápida que puede predisponer a la lipidosis hepática, especialmente en el caso de los gatos. La pérdida de 0.5 a 1% del peso corporal inicial por semana es una estrategia segura. Si se utilizan agentes hipoglucemiantes como la sulfonilurea inductora de vómitos en el gato, el alimento debería ofrecerse pocas horas antes de administrar estos fármacos para asegurar una absorción adecuada de nutrientes. Otro aspecto importante es la palatabilidad del producto utilizado para la reducción de peso, ya que estimula la continuidad del régimen lo que es esencial para el éxito a largo plazo y reduce la tentación de ofrecer otras formas de alimento.<sup>38,40,50</sup>

El control regular durante los programas de pérdida de peso es esencial para reforzar el compromiso del propietario y además, este tiene aquí la oportunidad de ver los resultados

de sus esfuerzos. Estos pueden resultar más sencillos si se anota cada día la cantidad de alimento ingerido y el ejercicio realizado, además de anotar cada semana el peso del animal en la consulta veterinaria. El control es especialmente importante en casos en que la pérdida de peso se hace más lenta, y en esos casos, los datos sobre la ingestión de alimento, y ejercicio pueden ayudar a esclarecer los motivos. Una vez que se ha llegado al peso que se había establecido como objetivo el perro debe seguir un régimen dietético orientado a mantenerlo. Si se considera que el animal continúa con sobrepeso se puede conseguir con otro ciclo de pérdida de peso hasta que se consiga el peso óptimo <sup>4</sup>

#### **7.4.7 Nuevas alternativas de Tratamiento**

Hasta este momento solo se han descrito los tratamientos convencionales que se utilizan actualmente para el control de la *diabetes mellitus* en caninos y felinos, sin embargo es necesario conocer el futuro de la terapéutica de esta enfermedad. Por ello a continuación se describen las alternativas más sobresalientes que se han investigado hasta el momento, aunque en algunos casos su uso ya se aplica en humanos, en perros y gatos apenas se están estudiando de forma experimental, pero no se descarta la idea de que en un futuro cercano estas terapias se puedan utilizar de manera cotidiana en la clínica veterinaria.

##### **➤ Células musculares inductoras de insulina**

Existe una investigación que proporciona una prueba de que las células musculares caninas pueden ser inducidas a producir y secretar insulina canina en la transfección con el ADN no viral plásmido que contiene un nuevo gen mutante preproinsulina canina. Esta tecnología podría ser desarrollada para proporcionar una alternativa de tratamiento la *diabetes mellitus* canina, como una opción para proporcionar una fuente constante de insulina, junto a las opciones de tratamiento actuales. <sup>84</sup>

### ➤ **Utilización de Incretinas**

Las hormonas incretinas: GIP y GLP-1, son secretadas por el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingestión de alimentos, estimulando la secreción de insulina para bajar los niveles de glucosa en sangre. Medicamentos a base de incretinas se han desarrollado recientemente y utilizado con éxito como tratamientos adyuvantes en pacientes humanos con DM. Se trata del péptido exendina-4 es un péptido de 39 aminoácidos, que comparte 53% de homología con el GLP-1 y fue aislado del veneno del monstruo de Gila, esta ha demostrado ser tan eficaz como la insulina glargina en el tratamiento de la DM tipo 2 humana, pero con menos efectos secundarios como aumento de peso y la hipoglucemia. A pesar de las similitudes entre la diabetes en los seres humanos y en los gatos, poco se sabe acerca de las incretinas en estos felinos, aunque parece tener buenas expectativas es necesario seguir explorando dichos efectos en futuras investigaciones.<sup>85</sup>

### ➤ **Alimentos con propiedades anti-diabéticas**

En un artículo se investigaron diversas plantas comestibles comunes de la India con propiedades antidiabéticas. Entre las cuales están: guandul, gramo de bengala, gramo negro, frijoles, árbol del fruto sagrado, morera blanca, guayaba, granada, mora, uva, cebolla, chirimoya, remolacha, calabaza, batata, calabaza amarga, ajo, mostaza, comino, cúrcuma, hojas de curri y fenogreco. Algunas bebidas que se encontraron con propiedades similares fueron: té negro, té verde y el vino tinto. Se concluyó que no solo estos alimentos proporcionan un control de la glicemia sino que también ayudan a prevenir problemas cardiovasculares y renales debido a la alta cantidad de antioxidantes. No se ha realizado una investigación similar en nuestro país, pero con los resultados de este estudio se ofrece a la herbolaria como recurso eficiente para el control de la *diabetes mellitus*.<sup>79</sup>

➤ **Obtención de células productoras de insulina a partir de células pluripotenciales**

Este método se trata de la obtención de células productoras de insulina a partir de células pluripotenciales, para ello es necesario cubrir múltiples requisitos como la identificación de células progenitoras pancreáticas con capacidad de autoreplicarse y que realicen la secreción de insulina en base a los niveles de glucosa en sangre. Este método aún sigue en fase de investigación y experimentación, todavía no se cuenta con un protocolo estandarizado para llevarlo a cabo en pacientes ya sea humanos o animales, falta más investigación para realizarlo de manera práctica.<sup>86</sup>

➤ **Trasplante de páncreas e islotes pancreáticos**

En los seres humanos el trasplante de páncreas y el trasplante de islotes pancreáticos ha sido sin duda una esperanzadora estrategia para restaurar la masa de células funcionales en los pacientes diabéticos, y poder así conseguir la normoglicemia; no obstante, presentan limitaciones, como el rechazo del injerto y el número de páncreas necesarios para la obtención de una cantidad óptima de islotes (al menos 2 donantes/paciente) entre otros factores. A pesar de que los avances experimentales la mayoría de las veces son efectuados en caninos, no se ha desarrollado en su totalidad como una terapia alternativa para perros y gatos, debido al alto costo y al complejo proceso.<sup>86</sup>

El proceso de trasplante pancreático es una opción para el control de la glucemia a largo plazo, sin embargo los protocolos han sido modificados continuamente debido a la alta morbilidad. Otra opción es el trasplante de elementos celulares ya sean células insulino productoras o islotes pancreáticos, las ventajas notorias del trasplante de islotes incluyen un bajo riesgo procedimental, realización casi en régimen ambulatorio y la simplicidad de múltiples intervenciones. Las miras a futuro con la omisión de los riesgos adjuntos a la terapia inmunosupresora alientan un futuro promisorio en esta posibilidad.<sup>78</sup>

## Capítulo V

### Control

Una vez que el animal está razonablemente controlado, se recomienda una revisión periódica en pacientes estables cada 3 a 6 meses. Los pacientes en etapas tempranas de regulación diabética requieren atención más frecuente, esto es de forma semanal. Estas revisiones han de consistir en anamnesis, exploración física, determinación de acetona y glucosa, tanto en orina como en sangre y un análisis sanguíneo para evaluar el control de la glucosa a largo plazo: por ejemplo determinación de fructosamina sérica o hemoglobina glicosilada. Finalmente, se debe considerar que solo se realizará una curva de glucosa cuando el paciente presente signos de una mala regulación de la diabetes.<sup>38,65</sup>

#### 7.5.1 Seguimiento de los signos clínicos

El seguimiento de los signos clínicos es el elemento más valioso para evaluar el control de la *diabetes mellitus*, por lo que hay que prestar especial atención a la evolución de los signos como la poliuria, polidipsia y letargia. Además de esto, el examen físico y el peso ayudarán a evaluar el control. Por otro lado, cuando los propietarios están satisfechos con la evolución clínica y el peso se mantenga estable, entonces será sugestivo de un buen control de la diabetes. Por el contrario, cuando los signos permanezcan o se agraven e incluso aparecen signos de hipoglucemia será necesario investigar la causa del mal control de la enfermedad.<sup>5</sup>

Se debe sospechar de un control incorrecto de la glucemia y realizar pruebas diagnósticas adicionales o considerar un cambio en el tratamiento con insulina si el dueño observa signos clínicos indicativos de hipoglucemia o de neuropatía periférica: alteraciones de la capacidad para saltar, debilidad, ataxia, postura plantígrada o si en la exploración física se identifica problemas indicativos de un mal control de la glucemia: aspecto delgado o caquéctico, debilidad, apatía, mal estado de capa de pelo. Si existen discrepancias entre la anamnesis, la exploración física y la glucemia, o si la mascota está nerviosa, agresiva o asustada al momento de obtener la muestra se debe de realizar determinación de

hemoglobina glicosilada o fructosamina para evaluar con mayor profundidad el estado de control glucémico.<sup>8</sup>

### **7.5.2 Control de la glucosuria**

Las mediciones de glucosa y cuerpos cetónicos en la orina son útiles para el monitoreo inicial en casa del paciente. Durante las primeras semanas el propietario debe monitorear la glucosa y los cuerpos cetónicos en orina 1 u 2 veces al día y en las revisiones semanales. Los propietarios deben familiarizarse con el uso de tiras de orina para evitar mala interpretación de los resultados.<sup>5</sup>

Los pacientes que responden favorablemente al tratamiento se espera que tengan una disminución progresiva de la glucosuria. En estos animales los resultados de las tiras reactivas suelen mantenerse en valores positivos débiles (100 – 250 mg/dl). La principal utilidad de la evaluación de la glucosuria es la detección de una mala regulación de la *diabetes mellitus*. Si se mantiene una glucosuria muy alta a lo largo del día sugiere que no hay un buen control; aunque también podría coadyuvar en la prevención de una hipoglucemia además de ser un indicativo de la existencia de cetonuria y/o glucosuria persistente, no obstante en los gatos se evalúa si ha mejorado o se ha agravado (sobre todo en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales). Del mismo modo, se sugiere diferenciar una hiperglucemia transitoria de una persistente en los gatos con sospecha de hiperglucemia inducida por estrés.<sup>5,8</sup>

Ante este panorama, los propietarios deben acudir o contactar al veterinario cuando aparecen varias mediciones negativas de glucosuria consecutivas para reducir la dosis de insulina y así evitar que se desarrolle una hipoglucemia severa. En el caso de los gatos se puede obtener una pequeña cantidad de orina reduciendo la cantidad de arena ó reemplazando temporalmente la arena por otro material menos absorbente, como grava de acuario ó también evaluando el cambio de color de unas tiras para glucosuria, mezcladas en el material de la cama.<sup>5,8</sup>

### 7.5.3 Revisión de la curva seriada de glucemia

Si el MVZ considera necesario un ajuste de la dosis de insulina después de haber hecho la anamnesis, exploración física, cambios en el peso corporal, determinación de acetona, glucosa en orina y sangre, así como el análisis sanguíneo para evaluar el control de la glucosa a largo plazo; primero debe realizar una curva seriada de glucemia para tener una directriz para el ajuste. La confianza en la precisión de los factores mencionados anteriormente ayuda a reducir el número de curvas, así como el número de venopunciones necesarias y también acorta el tiempo de hospitalización del animal. Esto puede minimizar la aversión del animal a las revisiones y aumentar la posibilidad de obtener resultados significativos cuando se hace necesaria una curva de glucemia.<sup>8,88</sup>

Si persisten los problemas a pesar de la modificación de la dosis de insulina entonces se debe repetir la curva de glucemia. Sin embargo, el MVZ raramente realiza curvas de glucemia a lo largo de varios días consecutivos, ya que se favorece la hiperglucemia inducida por estrés.<sup>8,88</sup>

La evaluación inicial del control de la glucemia se basa en la percepción de los dueños sobre la salud de su animal diabético, junto con las exploraciones periódicas del veterinario. Las mediciones seriadas de glucemia están indicadas si se sospecha un control incorrecto de la glucemia. El objetivo de las mediciones de la glucemia es obtener una visión de las acciones de la insulina en ese paciente diabético concreto, con la esperanza de identificar la razón que explique porque el perro o gato diabético no están bien controlados.<sup>88,74</sup>




- Generación de una curva seriada de glucemia en el domicilio

En los gatos, una alternativa a las curvas de glucemia realizadas en el hospital es solicitar al dueño que realice la curva de glucosa en casa utilizando la técnica de punción de

la vena auricular superficial y un glucómetro portátil que permita al dueño tocar la gota de sangre en la oreja con la punta de la tira reactiva de glucosa.<sup>8,74</sup>

La técnica de punción de la vena auricular superficial reduce la necesidad de inmovilización física durante la obtención de la muestra, minimizando así las molestias y el estrés de gato.<sup>8,32</sup> A continuación en la figura 18 se muestra un cuadro donde se explica detalladamente el proceso anteriormente mencionado

Figura 22. Técnica de punción de la oreja para medir las concentraciones de glucemia para uso en casa.<sup>8</sup>

<p>Se pone un paño húmedo y caliente en la oreja durante dos o tres minutos para aumentar la circulación.</p>	
<p>Se identifica un punto de inoculación en el lado externo de la oreja, se aplica vaselina en la zona y se realiza la punción en el punto elegido con la lanceta que provee el glucómetro portátil, se debe colocar una gasa entre la oreja y el dedo que la sujeta para evitar pinchar el dedo en caso de que la hoja de la lanceta traspase el pabellón auricular, la vaselina ayuda que se forme una gota de sangre sobre la oreja ya que esta tiende a escurrirse sobre la superficie.</p>	
<p>Aplicar presión en la zona con el dedo para favorecer el sangrado, poner el extremo de la tira de glucosa sobre la gota de sangre y esperar que se llene la zona de análisis por capilaridad.</p>	

Imágenes tomadas de Nelson RW; 2007



Para que esta técnica sea eficaz, se debe de emplear tiempo en enseñarla a las personas dispuestas a intentarlo, ya que además del manejo que requiere el procedimiento, se les aconseja sobre la frecuencia con que se debe realizar la curva de glucosa: tomando de forma ideal no más de una al día cada 2 – 3 semanas y con qué frecuencia deben medir las concentraciones de glucosa el día de la curva: como normal, en el momento de la administración de insulina y 3, 6, 9 y 12 horas después.<sup>8,32,75</sup>

Con este método se logra reducir significativamente el estrés y la precisión de los resultados de la glucemia se incrementa, sin embargo, el mayor problema son los dueños demasiado entusiastas que monitorizan las cifras de glucemia con excesiva frecuencia. En los perros diabéticos se puede aplicar un planteamiento similar aplicando la técnica de punción en oreja o labio. Sin embargo no se recomienda la monitorización de la glucosa en perros tanto como en gatos, principalmente porque la hiperglucemia inducida por el estrés no supone un problema tan importante en los perros diabéticos, pero si es necesario se puede usar la técnica de corte de uña para la extracción de la muestra, en la cual se roza el capilar para obtener una gota de sangre.<sup>8, 32, 74</sup> La siguiente imagen ilustra esta técnica.

Figura 23. Técnica de corte de uña para medición de glucosa en perros



### 7.5.4 Control de fructosamina sérica

Las concentraciones de fructosamina sérica aumentan cuando el control de la glucemia del paciente empeora y disminuye cuando mejora el control glucémico.<sup>8,32,74</sup>

La mayoría de los dueños están satisfechos con la respuesta de su mascota al tratamiento si se puede mantener la concentración sérica de fructosamina entre 350 y 430  $\mu\text{mol/l}$ . Los valores superiores a 500  $\mu\text{mol/l}$  indican un control insuficiente de la diabetes y los superiores a 600  $\mu\text{mol/l}$  indican una ausencia importante de control glucémico.<sup>8,32,74</sup>

Las concentraciones séricas de fructosamina en la mitad inferior de los valores de referencia: es decir, inferiores a 300  $\mu\text{mol/l}$  o por debajo de ellos deben de despertar la sospecha de que se han producido importantes periodos de hipoglucemia. Las concentraciones de fructosamina elevadas: es decir, superiores a 500  $\mu\text{mol/l}$  indican un mal control de la glucemia y la necesidad de ajustar la insulina, aunque no identifica la causa subyacente.<sup>8,32,74</sup> La tabla 21 muestra generalidades sobre el manejo e interpretación entorno a este valor.

Tabla 21. Manejo de la fructosamina en pequeñas especies<sup>8</sup>

<b>Muestra de sangre</b>	1 a 2 ml de suero
<b>Manipulación de la muestra</b>	Congelar hasta su utilización para evitar desnaturalización de proteínas
<b>Factores que afectan los resultados</b>	En Hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, azoemia y exposición a elevadas temperaturas ambientales los resultados se muestran falsamente disminuidos
<b>Valores de referencia</b>	Perro: 208 a 358 $\mu\text{mol/l}$ Gato: 205 a 358 $\mu\text{mol/l}$

Tabla tomada de Nelson RW; 2007

Como se observa en la tabla 21 el manejo de la sangre para la obtención de este valor no es complicado, sin embargo hay que tener precaución en la interpretación tomando en cuenta los factores que afectan los resultados.

### **7.5.5 Control de la hemoglobina glicosilada**

El control de la hemoglobina glicosilada es similar a la fructosamina, donde las variaciones en este parámetro ya fueron citadas en el capítulo 3. Al respecto, los perros y gatos diabéticos bien controlados tienen concentraciones levemente incrementadas o normales de hemoglobina glicosilada, mientras que estas proteínas tienden a estar elevadas en pacientes mal controlados. Sin embargo se pueden obtener falsas interpretaciones en caso de anemia, ya que esta reduce significativamente el valor de la hemoglobina glicosilada.<sup>65</sup>

Como tal, esta prueba no es apropiada para un animal que se encuentra todavía en cambios regulares en las dosis de insulina, sin embargo es muy útil para el seguimiento a largo plazo.<sup>65</sup> En general se considera más útil la fructosamina sérica que la hemoglobina glicosilada para el monitoreo del paciente diabético ya que tiene una vida media más corta que esta. Con respecto a estos dos valores, en la tabla 22 se muestra la interpretación de los resultados.

Tabla 22. Pautas para la interpretación de las concentraciones sanguíneas de hemoglobina glicosilada y fructosamina sérica en perros y gatos diabéticos<sup>6</sup>

Control de la glucemia	Hemoglobina glicosilada (%)		Fructosamina sérica (µmol/L)	
	Perros	Gatos	Perros	Gatos
Excelente	< 5%	< 2%	< 400	< 350
Bueno	5 a 6%	2.0 a 2.5%	400 a 500	350 a 450
Regular	6 a 7%	2.5 a 3.0%	500 a 650	450 a 600
Inadecuado	> 7%	> 3%	> 650	> 600

Tabla tomada de Feldman EC; 2000

Se pueden observar los parámetros de referencia para conocer si el paciente está teniendo un control excelente, bueno, regular o inadecuado y así el médico puede decidir si cambia el tratamiento o continúa con el mismo.

### 7.5.6 Revisión de situaciones que alteran el control de pacientes diabéticos donde el tratamiento no ha resultado eficaz

Algunas de las causas más frecuentes de una mala respuesta al tratamiento son:

- Problemas de comunicación con el propietario.
- Errores en el manejo de la insulina.
- Falta de colaboración de los propietarios para seguir las indicaciones con respecto a la dieta o al seguimiento.
- Mal uso de la insulina.
- Sobredosis de insulina con hiperglucemia posterior inducida: efecto Somogyi.
- Presencia de enfermedades inflamatorias, infecciosas, neoplásicas o endócrinas.<sup>5</sup>

Antes de determinar cómo investigar y tratar a un animal diabético incontrolable es necesario definir la naturaleza del problema; en este sentido, hay dos posibles manifestaciones: por un lado existen animales que parecen presentar grandes fluctuaciones en las necesidades de insulina espacios de hipoglucemia intercalados con periodos de poliuria y polidipsia y, por otro lado, hay animales que parecen requerir niveles anormalmente elevados de insulina de forma persistente, que suelen ser superiores a 2 UI/kg /administración. Es de esperar que la mayoría de los perros se establecen con dosis de 1 UI /kg, administrada dos veces al día y de 1 – 1.5 UI/kg si la pauta de tratamiento es de una sola administración diaria. Por otra parte, en gatos no existen datos concluyentes acerca de esto por lo que el manejo es similar .<sup>10</sup> A continuación en la tabla 23 se explican los errores más frecuentes del manejo de la insulina

Tabla 23. Causas del manejo inadecuado de la insulina<sup>10</sup>

<b>Composición</b>	Caduca, se ha calentado, congelado ó agitado, provoca respuesta antigénica, su acción no es la esperada.
<b>Administración</b>	Técnica de inyección, uso inadecuado de jeringas, vía de administración.
<b>Pautas del tratamiento</b>	Dosis y frecuencia, constancia en el programa de ejercicio y alimentación
<b>Causas endógenas</b>	Estrés, metaestro, hiperadrenocorticismos, hipotiroidismo, hipertiroidismo, azotemia, sepsis, obesidad, pancreatitis, acromegalia, cirrosis, glucagonoma, feocromocitoma, neoplasias no endocrinas, Hipertrigliceridemia

### **7.5.7 Investigación de las causas que provocan un control inadecuado en el paciente diabético**

Si a pesar de que se están siguiendo aparentemente las recomendaciones del tratamiento y no hay una mejora evidente, es preciso hacer una investigación minuciosa del caso clínico para identificar el punto crucial que evita el control de la enfermedad. A continuación se presentan las fases de dicha investigación.

Figura 24. Fases de investigación del manejo inadecuado de pacientes diabéticos<sup>10</sup>

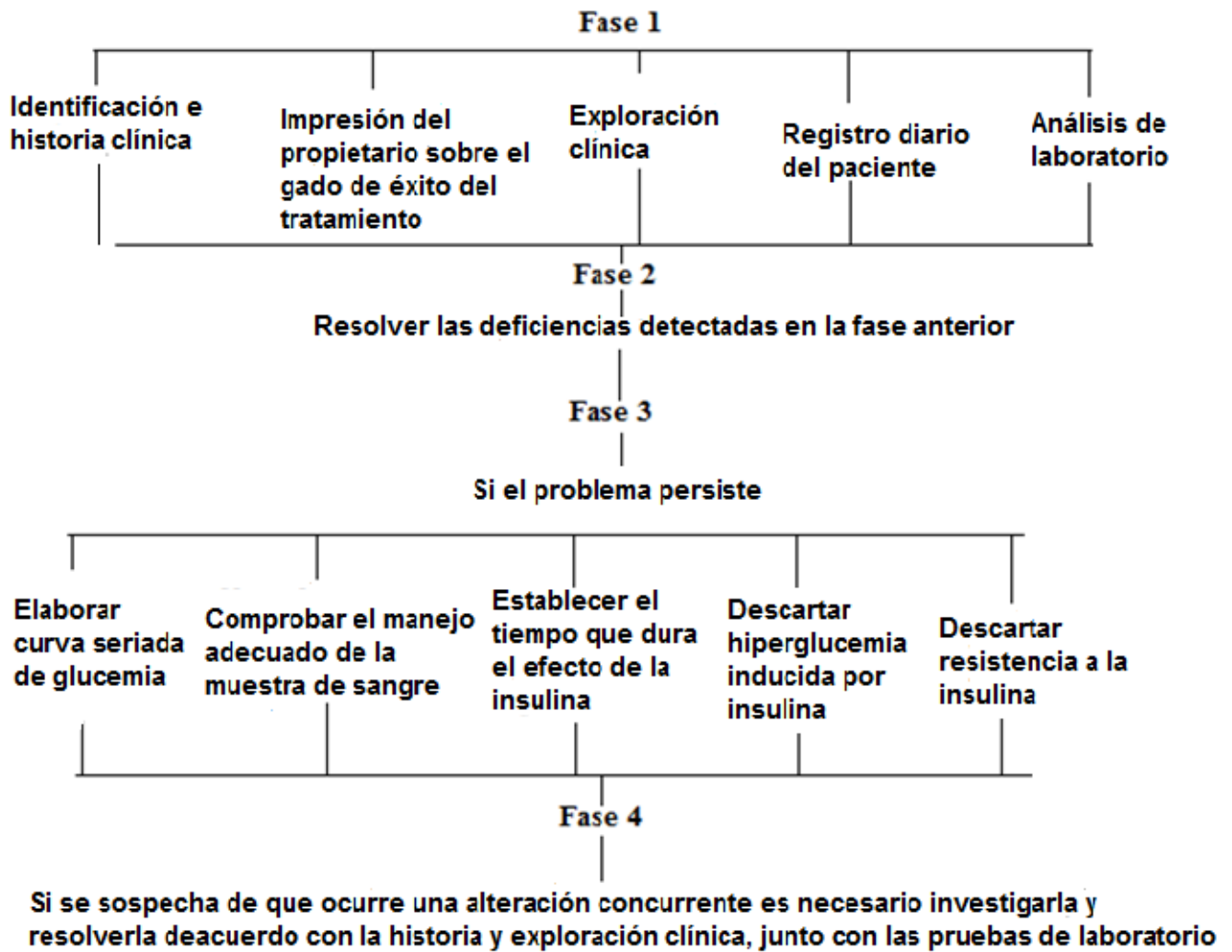


Imagen tomada de Graham PA;2000

Siguiendo estas indicaciones de las 4 fases de la investigación, es más fácil detectar el punto exacto donde está ocurriendo la falla para resolverla lo antes posible.

Si se sospecha de una enfermedad concurrente que impida el control adecuado de la enfermedad se pueden realizar pruebas específicas, a continuación se citan algunos ejemplos:

- Prueba de estimulación con ACTH o de supresión con dexametasona, radiocortisol/creatinina, ecografía, tomografía axial computarizada.
- Determinación de la T4 total, T4 libre por diálisis, TSH o TRH, prueba de la supresión de T3.
- Determinación de la progesterona IGF-1 o GH séricas.
- Determinación de las concentraciones séricas de amilasa, lipasa y ecografía abdominal.
- Análisis de anticuerpos antiinsulina como insulina mínimamente antigénica (porcina para perros, bovina para gatos).
- Determinaciones de catecolaminas urinarias y glucagón sérico (la información de la que se dispone referida a validez de las pruebas de intervalos de referencias limitadas.<sup>10</sup>

En algunas ocasiones no se puede encontrar ninguna causa para la resistencia o la fluctuación y es necesario instaurar un tratamiento sintomático hasta que aparezca más evidencia de un problema completo. En casos de fluctuaciones en los requerimientos, se debe modificar la dosis basándose en un control exhaustivo en la concentración de glucosa sanguínea o urinaria. Los animales con necesidades elevadas de insulina precisan seguir recibiendo dosis elevadas. No existe una dosis máxima o peligrosa de insulina que sea aplicable a todos los animales. Si un animal requiere de forma persistente dosis de 4 UI/kg para controlar los signos clínicos y no se puede detectar ningún problema subyacente, hay que asumir que esa dosis es segura para ese animal aunque puede ser una dosis letal para un perro sano.<sup>10</sup>

## Capítulo VI

### Complicaciones y enfermedades relacionadas con la *diabetes mellitus*

En perros y gatos diabéticos, las complicaciones como consecuencia de la diabetes o de su tratamiento incluyen ceguera, uveítis anterior por la formación de cataratas, hipoglucemia, pancreatitis crónica, enfermedades recurrentes, mal control glucémico y cetoacidosis. Además de estas, en el gato se observa falta de acicalamiento que causa que el pelaje se vuelva seco, poco lustroso, descuidado y la neuropatía periférica de los miembros traseros que causa debilidad, incapacidad para saltar, postura plantígrada y ataxia.<sup>7,8</sup>

Muchos dueños tienen duda sobre el tratamiento del paciente recién diagnosticado debido a que conocen las complicaciones crónicas que padecen las personas diabéticas y les preocupa que a su mascota le aguarde un destino similar, sin embargo, se les debe informar de que los efectos devastadores de la diabetes como vasculopatía y enfermedad arterial coronaria en las personas requieren de 10 a 20 años o más para desarrollarse y, por tanto no son comunes en los perros y gatos diabéticos.<sup>7</sup> En los siguientes párrafos se describen en la generalidad las complicaciones más comunes de la *diabetes mellitus* durante el tratamiento y/o control de la enfermedad.

#### 7.6.1 Hipoglucemia

Los signos clínicos de hipoglucemia incluyen debilidad, ataxia, colapso, ataques, agitación, vómito, diarrea, depresión y letargia. Si es reconocida antes de los signos severos, se debe alimentar al animal con comida normal para resolver el problema de inmediato. Si el animal se rehúsa a comer o continúa teniendo signos clínicos, una solución concentrada de azúcar: jarabe de maíz, miel debería dársele. Si el animal está inconsciente una solución de azúcar debería ser aplicada en la mucosa oral, por el contrario, en caso de convulsiones se debe orientar al propietario para que no meta los dedos dentro del hocico durante esta. La administración de dextrosa al 50% intravenosa: 1ml/kg es la más apropiada para un control hospitalario.<sup>70</sup>



### 7.6.2 Cataratas

La formación de cataratas es la complicación más común y una de las más importantes a largo plazo de la *diabetes mellitus* en los perros, en los gatos su presentación es rara. Su patogénesis ya fue citada con anterioridad en el capítulo 3, pero la ceguera puede resolverse extirpando el cristalino dañado, sin embargo, la visión se recupera en el 75 – 80 % de los perros diabéticos a los que se les quita la catarata. Los factores que influyen en el éxito de la cirugía son el grado de control glucémico después de la cirugía, la presencia de una enfermedad de la retina y presencia de uveítis.

Figura 25. Catarata secundaria a una uveítis en un gato<sup>89</sup>



Imagen tomada de Barbett KC;2002

Figura 26. Catarata diabética en un gato macho<sup>89</sup>



Imagen tomada de Barbett KC;2002

### 7.6.3 Uveítis

Durante la embriogénesis se forma el cristalino dentro de su propia cápsula y sus proteínas estructurales no están expuestas al sistema inmune. Por tanto, las proteínas del cristalino no desarrollarán inmunotolerancia. Durante la formación de la catarata y la reabsorción las proteínas se ven expuestas al sistema inmune local produciéndose un proceso inflamatorio y uveítis. La uveítis está asociada con una catarata hipermadura que puede disminuir el éxito de la intervención y debe de ser controlada antes de la cirugía. El tratamiento de la uveítis inducida por el cristalino debe ser enfocado a reducir la inflamación y prevenir más daños reticulares. Los corticoides tópicos son los fármacos más usados para controlar la inflamación ocular. Sin embargo, la absorción sistémica de los corticoides aplicados por vía tópica puede causar una resistencia a la insulina e interferir en el control de la glucemia en el estado diabético, especialmente en las razas toy y miniatura. Una alternativa es la administración tópica de AINES o ciclosporina.<sup>7,70</sup> A continuación una imagen para ilustrar este padecimiento.

Figura 27. Uveítis en un gato macho<sup>89</sup>



Imagen tomada de Barbett KC;2002

#### 7.6.4 Retinopatía diabética

Es una complicación rara tanto en perros como en gatos, hay una correlación estrecha entre retinopatía diabética con el control subóptimo de la glucemia. Los cambios histológicos incluyen aumento de grosor de la membrana basal capilar, derivaciones capilares y microaneurismas que pueden observarse con un oftalmoscopio, se cree que estos cambios histológicos se originan por isquemia retiniana. Los factores que disminuyen el flujo sanguíneo en la retina incluyen viscosidad sanguínea aumentada, sedimentación de eritrocitos, aumento de las concentraciones de fibrinógeno y fibrinólisis disminuida.<sup>7,70</sup> La siguiente imagen ilustra lo anterior.

Figura 28. Retinopatía por cambios en la irrigación sanguínea<sup>89</sup>



Imagen tomada de Barbett KC;2002

Por desgracia la aparición rápida de cataratas suele inhibir la capacidad para valorar la retina de pacientes con *diabetes mellitus*. Debido a la incidencia alta de formación de cataratas, siempre deben valorarse las retinas en mascotas diabéticas recién diagnosticadas para asegurarse de que hay función normal, que no hay enfermedad visible a simple vista por si en el futuro se formaran cataratas y se volviera necesaria la extirpación subsecuente del cristalino. No se justifica dicha extirpación en un paciente diabético con cambios retinianos cuya gravedad baste para originar ceguera por sí mismos. También puede usarse un electroretinograma para valorar la función de la retina antes de una intervención quirúrgica por cataratas.<sup>69</sup>

### **7.6.5 Neuropatía diabética**

Aunque en el gato diabético una complicación común es la neuropatía diabética, está no es frecuentemente reconocida en el perro. Sus características ya fueron citadas anteriormente en el capítulo 3. Frecuentemente a los gatos con una neuropatía de los miembros posteriores se les diagnóstica erróneamente como un trastorno del cordón espinal.<sup>71</sup>

La causa de la neuropatía diabética no se conoce, pero en humanos se han contemplado 3 hipótesis: la vascular, la axónica y la metabólica. Por lo general, la enfermedad de origen isquémico de las arteriolas se reconoce como una causa primaria. La hipótesis axónica supone cambios funcionales tempranos como transporte axónico lento, seguidos por degeneración estructural. La hipótesis metabólica incluye actividad de la vía del poliol, con acumulación de sorbitol y fructosa, así como la disminución correspondiente del contenido de mio-inositol en las células de schwann y los axones. Actualmente no existe un tratamiento específico pero la regulación de la glucemia con un tratamiento con insulina agresivo puede mejorar la conducción nerviosa, revertir la debilidad posterior y la postura plantígrada. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es variable, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia.<sup>6,7,68,90</sup>

### **7.6.6 Nefropatía diabética**

Se define como un síndrome clínico caracterizado por la albuminuria persistente y una disminución incesante de la tasa de filtración glomerular en pacientes con *diabetes mellitus*. Aunque la nefropatía diabética se ha descrito que se desarrolla en un 20% en perros y gatos, no suele reconocerse y su mecanismo patogénico no se conoce con exactitud.<sup>61</sup>

Los signos clínicos y los valores de laboratorio dependen de la gravedad de la glomeruloesclerosis además de la capacidad del riñón para excretar los desechos metabólicos, inicialmente, la nefropatía diabética se manifiesta con proteinuria, principalmente albuminuria. Según progresan los cambios glomerulares la filtración

glomerular va disminuyendo de manera progresiva, dando lugar, finalmente, a azotemia junto con uremia. Con la fibrosis glomerular grave se desarrolla oliguria, posteriormente fallo renal anúrico. No hay tratamiento específico para la nefropatía diabética aparte de un control meticuloso del metabolismo en el estado diabético con un tratamiento médico conservador de la insuficiencia renal y un control de la hipertensión sistémica.<sup>5,6,71,90</sup>

### **7.6.7 Hipertensión sistémica**

La diabetes y la hipertensión coexisten normalmente, en el perro y gato, Strubie y Cols encontraron en 1998 que en 50 perros diabéticos tratados con insulina la prevalencia de hipertensión era del 46 %, determinada como sistólica, diastólica o con una presión sanguínea media por encima de 160, 120 mmHg, respectivamente. El desarrollo de la hipertensión está asociado con la duración de la diabetes ó con un aumento de la creatinina en la orina. Aún no se ha identificado una correlación entre la glucemia y la presión sanguínea. Se debería empezar con el tratamiento para hipertensión si la presión sistólica está por encima de los 160 mmHg.<sup>7</sup>

### **7.6.8 Cetoacidosis**

La cetoacidosis diabética (CAD) es más frecuente en perros de edad media a avanzada, y afecta más a hembras que a machos, especialmente hembras enteras, puede aparecer en cualquier raza, en gatos aparece más en machos, se estima que el 20 % de los pacientes diabéticos caninos desarrollan cetoacidosis mientras que un 25 % de los pacientes felinos también la desarrollan.<sup>38,74,91</sup>

### **Fisiopatología de la cetoacidosis**

Los ácidos grasos libres no esterificados (FFA) provenientes de tejido adiposo se usan fuera del hígado como combustible oxidativo, dentro de estos pueden incorporarse los triglicéridos fragmentándose por vía del ciclo de los ácidos tricarbónicos a CO<sub>2</sub> y agua o convertirse en cuerpos cetónicos. Para esto último, los FFA se transforman en el derivado

Acil-CoA de la coenzima A (CoA) que se oxida hacia Acetil-CoA. La Acetil CoA se condensa con acetoacetyl CoA para formar B-hidroxi-B-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), que después se divide y forma Acetoacetato y Acetil-CoA. En presencia del NADH, el acetoacetato se reduce a B - hidroxibutirato. La acetona se forma por descarboxilación espontánea del acetoacetato. Estos cuerpos cetónicos (acetoacetato, B - hidroxibutirato y acetona) son sustratos para el metabolismo energético de la mayor parte de los tejidos, además de cumplir un papel biosintético en el cerebro del recién nacido.<sup>88,92</sup> La figura 20 muestra la actividad que se realiza dentro del hepatocito durante la formación de cuerpos cetónicos.

Figura 29. Metabolismo de los ácidos grasos dentro del hepatocito<sup>93</sup>

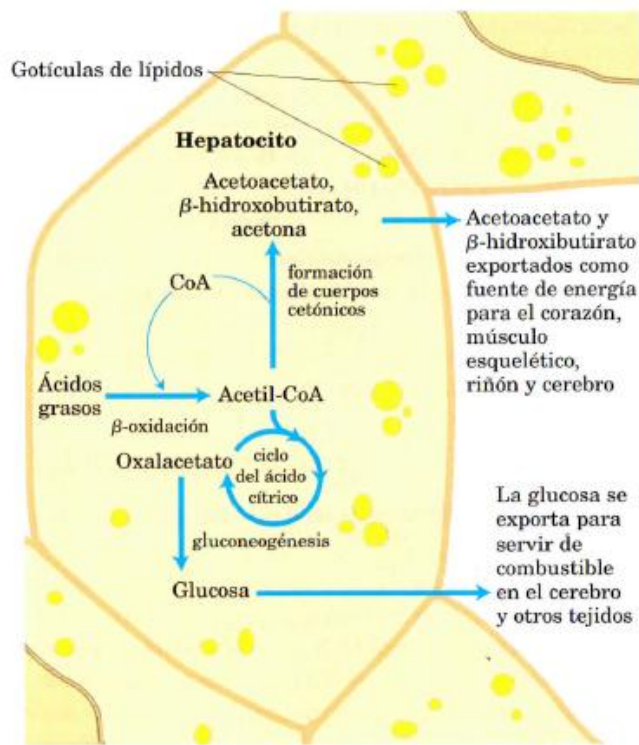


Imagen tomada de Nelson DL;2005

Como se observa en la figura la Co-A procedente de la formación de cuerpos cetónicos, se recicla para continuar con la betaoxidación de ácidos grasos y así continuar

con la producción de cuerpos cetónicos. La producción excesiva de cuerpos cetónicos causa su acumulación en la circulación y la aparición de cetosis.<sup>12</sup>

La acidosis metabólica está causada por un aumento de la producción de acetoacetato y B - hidroxibutirato, que se liberan a la circulación, donde neutralizan el sistema tampón básico del organismo: bicarbonato. El organismo es incapaz de compensar la pérdida y el animal desarrolla una acidosis metabólica con aumento del intervalo aniónico.<sup>12</sup> La figura 21 ilustra lo anterior descrito.

Figura 30. Producción de cuerpos cetónicos<sup>31</sup>

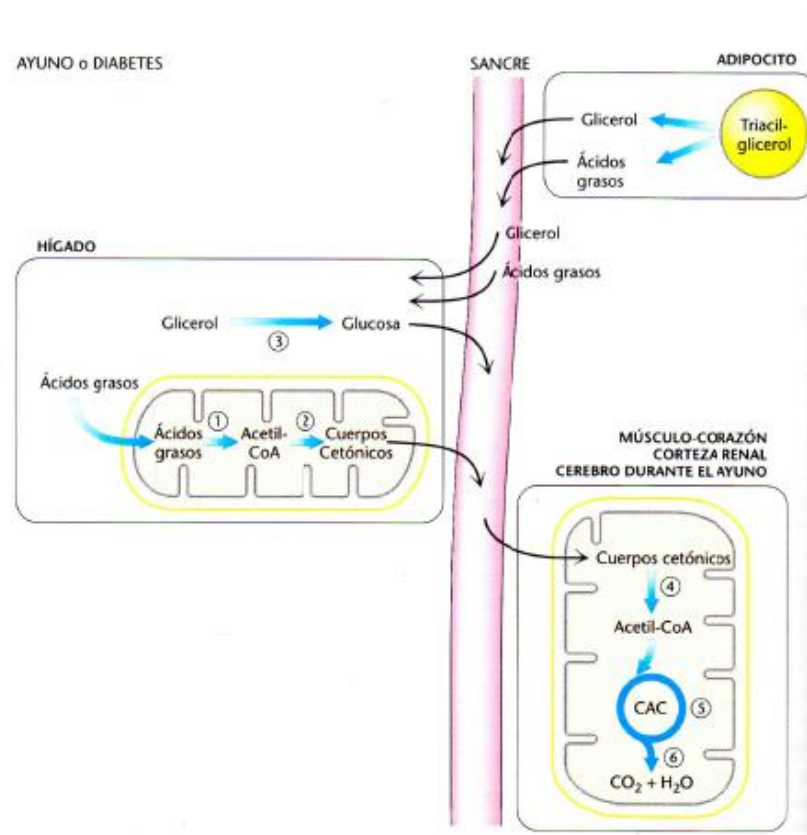


Imagen tomada de Berg JM ;2007

En la imagen se observa la ruta de la producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos y su posterior almacenamiento en caso de cetoacidosis diabética o ayuno.

En una circunstancia a corto plazo, la conversión de FFA a cuerpos cetónicos en realidad es un proceso metabólico positivo. La *diabetes mellitus* se interpreta fisiológicamente como un estado de inanición. Cuando hay deficiencia de glucosa los cuerpos cetónicos se pueden usar como fuente energética en estos tejidos. No obstante, conforme a los cuerpos cetónicos siguen acumulándose en la sangre, el sistema de amortiguación corporal se ve alterado, lo que aumenta la concentración arterial de iones de hidrógeno y disminuye el bicarbonato sérico. Sin embargo, los cuerpos cetónicos que se van acumulando en el espacio extracelular terminan por superar el umbral tubular renal para su resorción completa y se filtra en la orina, lo que contribuye a la diuresis osmótica. A corto plazo, la producción de cetonas puede conservar la vida, pero a largo plazo las consecuencias metabólicas de la síntesis no inhibida de cetonas, que incluyen acidosis grave, diuresis osmótica, deshidratación y vómito pueden poner en riesgo la vida.<sup>94,95</sup>

### **Anamnesis y examen físico de cetoacidosis diabética**

Los antecedentes y los datos en el examen físico son diversos, en parte por la naturaleza progresiva del trastorno y el tiempo variable transcurrido entre el inicio de la DCA y la detección de un problema por parte del propietario. Los veterinarios inicialmente pueden explorar a un animal sano a uno semicomatoso y moribundo. La secuencia temporal desde que inician los signos clínicos de la diabetes hasta que aparecen signos sistémicos por DCA es imprevisible. Una vez que aparece cetoacidosis, ocurre enfermedad grave de 1 a 7 días.<sup>6,74,92</sup>

Cuando se lleva a un animal muy grave al veterinario, el propietario tal vez no mencione signos presentes antes de los más obvios y que en ese momento causan más preocupación. Se interroga al propietario con respecto a los antecedentes, los cambios notados antes de la enfermedad grave, que incluyen los clásicos de la *diabetes mellitus* es decir, polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso. Debido a la mayor incidencia de



enfermedades concomitantes es imperativo que el clínico dedique bastante tiempo a obtener antecedentes cuidadosos sobre todos los órganos, aparatos y sistemas. Algunas de las enfermedades (por ejemplo: piometra, insuficiencia renal) tienen signos que asemejan la DCA y pueden iniciarla en un diabético no detectado previamente o regulado con insulina.<sup>88,95</sup>

En cualquier animal cetoacidótico es muy importante realizar un examen físico completo y cuidadoso. Los datos físicos incluyen deshidratación, depresión debilidad, taquipnea, vómito, a veces un fuerte olor a acetona en el aliento, enfermedad periodontal en gatos. En la acidosis metabólica grave se observa una respiración lenta y profunda: respiración de Kussmaul. Los signos gastrointestinales de vómito, dolor abdominal y distensión son frecuentes en la DCA, estos deben diferenciarse de signos similares relacionados con pancreatitis, peritonitis u otros trastornos intraabdominales. El vómito y el dolor abdominal que acompañan la DCA suelen ser de inicio agudo a partir de que la *diabetes mellitus* está bien establecida. Por el contrario el antecedente de dolor abdominal intermitente o vómito en un periodo de días o semanas antes de la exploración debe suscitar sospecha de un problema abdominal diferente como pancreatitis crónica.<sup>68,88</sup>

### **Diagnóstico de cetoacidosis diabética**

El diagnóstico de DCA se basa en la presencia de signos clásicos de *diabetes mellitus* (polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso), signos clínicos de DCA (debilidad, depresión, anorexia, vómitos o diarrea) y alteraciones en analitos de laboratorio características de la DCA (hiperglucemia, glucosuria y cetonuria).<sup>38</sup>

El diagnóstico de DCA grave está indicado en perros y gatos con datos sistémicos de enfermedad, una exploración física que revela deshidratación, depresión, respiración de Kussmaul o todas las anteriores, una concentración de glucosa sanguínea >500mg/dl o acidosis metabólica grave diagnosticada por una concentración arterial de bicarbonato o CO<sub>2</sub> venoso total <12meq/L. Se requieren pruebas diagnósticas adicionales para atender de

manera apropiada a estos animales pero el tratamiento puede y debería iniciarse antes de realizarlas.<sup>88</sup>

Se reserva el diagnóstico tentativo de DCA leve para perros y gatos diabéticos aparentemente sanos, pero con glucosa y cetonas en la orina. Los perros y gatos con DCA leve no requieren tratamiento intensivo inmediato y deben distinguirse de las mascotas con una urgencia metabólica crítica.<sup>88</sup>

En todos los casos es recomendable realizar un hemograma; una química sanguínea de 24 elementos mínimo, un urianálisis y una ecografía abdominal. Adicionalmente, según el cuadro clínico en algunos pacientes será conveniente realizar otras pruebas como un electrocardiograma, radiología torácica o abdominal.<sup>38</sup>

## **Hemograma**

La alteración más frecuente en los perros con DCA es una leucocitosis, normalmente secundaria al estrés o bien por inflamación o infección. Si la leucocitosis es muy marcada:  $>30,000$  leucocitos / $\mu\text{L}$  y se observan en el frotis sanguíneo neutrófilos degenerados o tóxicos y desviación a la izquierda, la causa más probable es una inflamación incluyendo pancreatitis o infección. Otra alteración frecuente es la hemoconcentración, debida a la deshidratación. La presencia de hematocrito normal – bajo  $<35\%$  indica anemia, por pérdida de sangre, por menor producción medular o por enfermedad crónica concurrente como fallo renal.<sup>38</sup>

## **Química sanguínea.**

Este examen de laboratorio es una herramienta fundamental en los casos sospechosos a cetoacidosis diabética, ya que nos permite tener una apreciación completa de la situación metabólica en la que se encuentra el paciente en el momento de la crisis, de esta forma podemos dar una resolución proporcional a cada uno de los valores alterados observados en el estudio y no dar un tratamiento a ciegas, debido a que el manejo de los valores de

electrolitos es muy delicado, las acciones del médico pueden mejorar o empeorar la situación. En los siguientes párrafos se abarcaran los elementos que conforman este análisis.

- Glucemia

Los niveles de glucosa en perros y gatos con DCA varía desde niveles cercanos a 200 mg/dl hasta 1000mg /dl. Esta variabilidad depende sobre todo de la funcionalidad renal para eliminar el exceso de glucemia, los niveles de glucosa son extremadamente elevados en animales con azotemia y fallo renal.<sup>38,70</sup>

- Urea y Creatinina

La mayoría de los pacientes con DCA tienen azotemia prerrenal, debido a la deshidratación por poliuria osmótica. En algunos casos, además de la deshidratación de la DCA se agrava un fallo renal ya existente pero compensado. Para diferenciar si la azotemia es prerrenal o renal hay que tener en cuenta el urianálisis en su conjunto, pero especialmente la densidad urinaria. En perros con DCA con azotemia prerrenal pero con funcionalidad renal normal, la densidad urinaria debe ser superior a 1.030; mientras que si es inferior a 1.020, es indicativo de azotemia de origen renal. Hay que tener en cuenta que la glucosuria “eleva” la densidad urinaria, por lo que un animal con glucosuria severa y densidad urinaria de 1.020 tiene una capacidad de concentración urinaria reducida. Otros aspectos a considerar para determinar si la azotemia es prerrenal o renal son el análisis de sedimento urinario, la presencia de proteinuria, la imagen ecográfica de ambos riñones, la producción de orina y la evolución de azotemia tras el tratamiento.<sup>38,70</sup>

- Proteínas totales y albúmina.

Los niveles de proteínas totales suelen estar elevados por hemoconcentración, aunque también pueden ser normales. Ocasionalmente los niveles de proteínas totales son bajos, especialmente los de albumina, lo que puede ser debido a una enfermedad concurrente hepática, renal o digestiva.<sup>38</sup>

- Parámetros hepáticos

En la mayoría de los perros con DCA se produce lipidosis hepática en grado variable, que junto con la acidosis, la hipoxia y la hipovolemia provocan una elevación de enzimas hepáticas ALT y FAS. En algunos casos la alteración hepática se agrava por la presencia de pancreatitis o colangiohepatitis. El grado de elevación de estas enzimas no se relaciona directamente con la gravedad de la lesión hepática. Por otro lado los pacientes con DCA es poco frecuente que los niveles de bilirrubina o de ácidos biliares estén elevados.<sup>38,88</sup>

- Lipasa y amilasa pancreáticas

El aumento en su concentración en la mayoría de los casos se debe a problemas de origen pancreático, sin embargo también pueden tener su origen en otras enfermedades concurrentes como fallo renal, fallo hepático o inflamación crónica.<sup>38,88</sup>

- Iones

Aunque los niveles de sodio pueden estar dentro de los parámetros o incluso elevados, aproximadamente el 60 % de los pacientes con DCA tienen hiponatremia en el momento del diagnóstico. Aproximadamente un 40 % de los pacientes con cetoacidosis tienen niveles de potasio bajos (<3.5 mEq/L). Hay que tener en cuenta que al instaurar el tratamiento con fluidoterapia e insulina, los niveles de potasio van a descender, ya que la insulina provoca la entrada de este ión al espacio intracelular. Los niveles de cloro suelen ser similares a los del sodio ya que se regulan en el riñón de forma conjunta.<sup>38,88</sup>

En pacientes con cetoacidosis, los niveles de calcio suelen estar dentro de la normalidad, a no ser que exista una pancreatitis concurrente, que puede cursar con hipocalcemia ligera. Los niveles séricos de fósforo pueden ser normales, elevados o disminuidos. Cuando los niveles de fósforo están elevados suele ser debido a una insuficiencia renal concurrente. Sin embargo lo más frecuente es que las reservas corporales de este ión estén disminuidas debido a las pérdidas renales, aunque los niveles séricos no sean muy reducidos ya que la acidosis metabólica moviliza el fósforo del espacio intracelular al extracelular. Hay que tener en cuenta que al iniciar el tratamiento

con insulina y corregir la acidosis metabólica el fósforo se traslada en sentido inverso, es decir del espacio extracelular al intracelular lo que puede provocar una hipofosfatemia grave (niveles <1.4mg/dl). La hipofosfatemia afecta, sobre todo a los glóbulos rojos y al sistema neuromuscular, siendo lo más frecuente, la aparición de anemia hemolítica debilidad, ataxia y convulsiones.<sup>38,88</sup>

La determinación de los niveles de CO<sub>2</sub> en sangre venosa, los niveles de bicarbonato en sangre arterial o bien el pH sanguíneo, son útiles para evaluar el grado de acidosis metabólica y para el tratamiento de pacientes con alteraciones metabólicas graves.<sup>4</sup>

### **Urianálisis**

Para confirmar la glucosuria y la cetonuria se pueden emplear tiras reactivas para urianálisis, que detectan la presencia de glucosa y de dos cuerpos cetónicos, acetoacetato y acetona, sin embargo estas tiras con reactivo nitroprusiato no detectan B- hidroxibutirato, que es precisamente de los primeros cuerpos cetónicos que empiezan a producirse y liberarse por la orina. Además se ha descrito que en casos de acidosis severa, se puede sintetizar B hidroxibutirato a partir de acetoacetato y por tanto, algunos pacientes con DCA pueden no tener cetonuria en las tiras reactivas de orina. En estos casos se puede añadir unas gotas de peróxido de hidrógeno que transforma el B – hidroxibutirato en acetona que si es detectado por la tira reactiva y por tanto resultando positiva a la reacción en la tira tras unos segundos.

Una forma más precisa de confirmar la presencia de cuerpos cetónicos en un paciente con un resultado negativo en la tira reactiva es determinar en sangre los niveles de acetoacetato y acetona mediante medidores electrónicos manuales o de B hidroxibutirato mediante un analizador químico. Se ha descrito que las tiras reactivas para detectar cetonuria también se pueden emplear para detectar cetonemia, empleando una muestra de plasma heparinizado. También es frecuente encontrar alteraciones en el análisis del sedimento urinario así es común encontrar hematuria y proteinuria.<sup>12,38,96</sup>

## **Ecografía abdominal**

Los hallazgos ecográficos más frecuentes son hiperecogenicidad de las cortezas renales compatible con nefropatía crónica difusa; hiperecogenicidad hepática y hepatomegalia compatible con hepatopatía diabética; hipoecogenicidad en el área pancreática o bien un defecto de “masa” en el área pancreática compatible con pancreatitis, aumento del tamaño del útero con contenido hipoecogénico compatible con piometra.<sup>12, 38, 96</sup>

## **Radiología torácica y abdominal**

En muchos casos es necesario realizar un estudio radiológico del tórax para completar el diagnóstico de enfermedad concurrente como cardiopatías, alteraciones respiratorias, neoplasias, entre otros. La radiología del abdomen ha quedado en parte desplazada por la ecografía abdominal, aunque en ocasiones complementa la información.<sup>12, 38, 96</sup>

### **➤ Tratamiento de la cetoacidosis diabética**

El objetivo del tratamiento es estabilizar el equilibrio hídrico y electrolítico, reducir la acidosis metabólica, bloquear la producción de cuerpos cetónicos y conseguir unos niveles de glucemia estables y cercanos a la normalidad. Estos objetivos deben cumplirse progresivamente ya que la corrección rápida de estas alteraciones pueden producir complicaciones aún más graves como edema cerebral, hipoglucemia o hipofosfatemia.<sup>12, 38, 96</sup>

## Recuperación de la volemia y corrección del desequilibrio electrolítico

- Volemia

La recuperación de la volemia es lo primero que debe hacerse tras la evaluación inicial y la toma de muestras de sangre y orina del animal. Los animales están deshidratados, hipovolémicos y con un gasto cardiaco reducido, por tanto hipotensos y con un flujo sanguíneo renal disminuido por lo que la expansión del espacio intravascular es el principal objetivo. La fluidoterapia reduce los niveles de glucosa y la osmolaridad plasmática y mejora la perfusión de todos los órganos principalmente del riñón.<sup>12, 38, 96</sup>

El fluido de elección es un cristaloides isotónico como cloruro de sodio: ClNa 0.9% a un ritmo moderado ya que a un ritmo alto, podría provocar edema cerebral. Algunos autores indican que también se puede emplear como fluidoterapia una solución de Ringer lactato ya que contiene potasio, cuya administración es necesaria en animales con DCA y ayuda a resolver la acidosis mejor que la solución de cloruro sódico al 0.9%, sin embargo el lactato se elimina por vía renal lo que empeora la pérdida de electrolitos como sodio y potasio ya existente y es metabolizado a lactato en el hígado por lo que en un animal con la funcionalidad hepática comprometida, no es la solución de elección.<sup>12, 38, 96</sup>

El volumen de fluidoterapia a administrar durante un periodo de 24 horas se calcula teniendo en cuenta la deshidratación, las necesidades de mantenimiento y las pérdidas anormales de fluidos. Es recomendable administrar en las primeras 8 a 10 horas el 70% de este volumen. Para calcular estas necesidades se puede emplear la siguiente fórmula:

Volumen (ml en 24 horas) =

% de deshidratación x peso (kg) x 10 + mantenimiento (44-60ml /kg) + pérdidas patológicas.<sup>12, 38, 96,97</sup>

A continuación se presenta la una tabla para la estimación del cálculo del porcentaje de deshidratación.

Tabla 24. Estimación del porcentaje de deshidratación<sup>97</sup>

Porcentaje de Deshidratación	Signos
<5%	No identificable
5%	Pérdida ligera de elasticidad de la piel
6-8%	Retraso definitivo para que la piel regrese a sus posición normal, ojos hundidos, tiempo de llenado capilar ligeramente aumentado, mucosas ligeramente secas
10-12%	Los signos anteriores pero aumentados
12-15%	Signos de choque, colapso, depresión intensa, muerte inminente

El volumen de fluidos ha de ajustarse diariamente en función de una serie de parámetros que se monitorizan durante todo el periodo de hospitalización. Es especialmente importante valorar la producción de orina de las primeras horas de hospitalización para lo que se recomienda colocar un catéter urinario. La producción de orina correcta en perros y gatos debe ser al menos de 1—2 ml orina/kg/hora durante la fase inicial del tratamiento. Si no es así se debe revisar el cálculo de la fluidoterapia y el sistema en sí y si está correcto se realizará una diuresis con diuréticos, dopamina y manitol.<sup>12, 38, 96.</sup>

En las siguientes tablas se presentan los procedimientos para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.



Tabla 25. Elección de la composición del fluido en cetoacidosis diabética<sup>98</sup>

Glucosa en sangre (nmol/l)	Fluidos	Índice	Ruta	Frecuencia
>15	0.9%NaCl	Más de 90ml/kg/h para rehidratar	I.V.	Cada 4 horas
12-15	0.45% NaCl +2.5% de dextrosa	Más de 90ml/kg/h para rehidratar	I.V.	Cada 4 horas
8-12	0.45% NaCl+2.5% de dextrosa	Más de 90ml/kg/h para rehidratar	I.V.	Cada 2 horas
6-8	0.45% NaCl+2.5% de dextrosa	Más de 90ml/kg/h para rehidratar	I.V.	Cada 2 horas
<6	0.45% NaCl+2.5% de dextrosa	Más de 90ml/kg/h para rehidratar	I.V.	Cada 2 horas

Tabla tomada de Greco DS; 2002

Tabla 26. Protocolo de administración de insulina en cetoacidosis diabética<sup>98</sup>

Protocolo intravenoso (solo regular), mezclado con 250ml de la sol. NaCl 0.9%				
Glucosa en sangre	Índice	Ruta	Dosis	Frecuencia
>15	10ml/h	I.V.	1.1UI/Kg (gatos), 2.2UI/Kg (perros)	Cada 1-2 h
12-15	7ml/h	I.V.	1.1UI/Kg (gatos), 2.2UI/Kg (perros)	Cada 1-2 h
8-12	5ml/h	I.V.	1.1UI/Kg (gatos), 2.2UI/Kg (perros)	Cada 4 h
6-8	5ml/h	I.V.	1.1UI/Kg (gatos), 2.2UI/Kg (perros)	Cada 4 h
<6		Detener insulina I.V. empezar con insulina S.C.		Cada 4 h
Protocolo intramuscular (Regular)				
Glucosa en sangre	Índice	Ruta	Dosis	Frecuencia
>15	Dosis inicial	i.m.	0.2UI/Kg	Cada hora

>15	Cada hora	i.m	0.1UI/Kg	Cada hora
<15	Cada 4-6 h	i.m.	0.1UI/Kg	Cada 4-6 horas
<15		Detener insulina I.M. empezar con insulina S.C.	0.1UI/Kg	Cada 4-6 horas

Tabla tomada de Greco DS; 2002

Tabla 27. Administración de electrólitos en cetoacidosis diabética<sup>98</sup>

Concentración de electrólitos (mmol/L)	Cantidad (mmol) añadida a 1 L de fluidos administrados como índice de mantenimiento	Índice máximo (ml/Kg/h)
<b>Potasio</b>		
3.6-5	20	26
3.1-3.5	30	16
2.6-3	40	12
2.1-2.5	60	9
<2	80	7
<b>Fosfato</b>		
0.32-0.65	0.01mmol de fosfato/Kg/h	Controlar el fósforo inorgánico del suero cada 6 h
<0.32	0.03mmol de fosfato/Kg/h	Controlar el fósforo inorgánico del suero cada 6 h
<b>Magnesio</b>		
<0.6	0.36-0.5mmol/Kg/día, índice de infusión constante cloro o sulfato	Usar 5% de dextrosa; el magnesio es incompatible con las soluciones de calcio y bicarbonato de sodio

Tabla tomada de Greco DS; 2002

Como se observa en los cuadros, el tratamiento para la cetoacidosis depende de la condición de cada individuo y los niveles electrolíticos que tiene en ese momento, además el criterio del médico veterinario también influye en la elección de determinado tratamiento.

- Corrección de la acidosis

La acidosis metabólica debe ser corregida, ya que si es muy grave ( $\text{pH} < 7$ ), dificulta la acción de la insulina, favorece la aparición de arritmias cardíacas, provoca hipotensión, depresión del sistema nervioso central y respiratorio, predispone a la aparición de necrosis tubular renal aguda e isquemia intestinal, además de producir importantes signos como anorexia, náusea y vómito.<sup>38</sup>

Para corregirla existen varias alternativas. En la mayoría de los casos la fluidoterapia, la corrección de la hipopotasemia e hiponatremia y la administración de insulina suelen ser suficientes para resolver el estado de acidosis metabólica. En general la administración inicial de bicarbonato no se aconseja ya que puede agravar la hipopotasemia ya existente, disminuir la liberación de oxígeno tisular, producir sobrecarga de sodio y alcalosis, descender el pH del líquido cerebro espinal y retrasar el descenso de lactato y cuerpos cetónicos en sangre. Por ello si la concentración de bicarbonato plasmático es de 2mEq/L o superior, no se aconseja administrar bicarbonato ya que la corrección de la acidosis producirá con la administración de insulina y de fluidoterapia.<sup>8,38</sup>

Cuando el nivel de bicarbonato en sangre es menor o igual a 13 mEq /L (valor normal 17-25mEq/l) o si el pH sanguíneo es menor a 7.3, los pacientes suelen presentar una depresión grave. Si tras las primeras horas de tratamiento no mejoran dichos niveles es necesario corregir esta acidosis con la administración de bicarbonato, pero con el fin de no alterar bruscamente el pH del líquido cerebro espinal. Para ello se emplean soluciones comerciales de  $\text{NaHCO}_3$  1 molar al 8.45, 1mEq/ml o soluciones al 1/6Molar al 1.4%, 1mEq/6ml. Su administración ha ser lenta durante 1 a 2 horas según la siguiente fórmula.<sup>8,38</sup>

MEq bicarbonato sódico IV:  $\text{peso (kg)} \times 0.4 \times (12 - \text{bicarbonato paciente}) \times 0.5$ <sup>8,38</sup>

Si no se conoce el nivel de bicarbonato en plasma del paciente, se puede administrar de 1-2 miliequivalentes de bicarbonato por Kg de peso según la gravedad de la acidosis.<sup>8,38</sup>

### **Tratamiento de la causa concurrente en la cetoacidosis diabética**

Los pacientes con DCA es muy frecuente la presencia de infecciones sobre todo de tracto urinario, aunque también de cavidad oral, piel, de vías respiratorias etc. Es recomendable administrar rutinariamente al inicio de la hospitalización antibióticos bactericidas de amplio espectro y si se ha realizado previamente cultivo y antibiograma modificar el antibiótico si es necesario.<sup>8,38</sup> Al respecto se muestra la tabla 28 para orientar al clínico en el tratamiento de dichas enfermedades.

Tabla 28. Tratamiento de pacientes con cetoacidosis diabética<sup>38</sup>

Objetivo	Tratamiento	Tipo	Dosis y vía
Recuperar volemia y electrolitos	Fluidoterapia	Cloruro sódico	% De deshidratación x peso (kg)x10+(44-60ml/kg),
		Cloruro potásico	IV 20-80mEq/L, Cuando glucemia es <250mg/dl solución de dextrosa.
Reducir glucemia	Insulina	Regular	Iniciar 0.2UI/kg IM, 0.1UI/KgIM cada hora ó 0.05 a 0.1UI/Kg/horaIV en infusión continua, cuando la glucemia es de 250 mg/dl: 0.1-0.5UI/kg/6-8hrsSC
Corregir acidosis solo si bicarbonato <11mEq/L ó Ph <7.3	Bicarbonato	Bicarbonato sódico	mEq= peso (kg) x 0.4 x(12-bicarbonato paciente)x 0.5 IV lento en 1-2 horas
Infecciones por enfermedad concurrente	Antibioterapia	Cefalosporinas ó ac. Clavulánico	22mg/kg/c8 hrs/IV
Fallo renal	Diuresis forzada (con fluidoterapia)		
Oliguria	Diuréticos	Manitol	0.5g/kg/IV(10-20min) ó 1mg/kg/min IV infusion continua
Pancreatitis	Nada por vía oral en 72 hrs, analgesia	Buprenorfina	0.01mg/Kg C/12 horas IV
Diestro o piometra	OVH		

Tabla tomada de Torrance AC; 2000

Este cuadro orienta al clínico de cómo actuar ante diferentes complicaciones aunadas a la *diabetes mellitus*.

## Monitorización del paciente con cetoacidosis diabética

La monitorización del paciente es especialmente importante durante las primeras 24 horas ya que permite hacer los cambios necesarios en la fluidoterapia del suplemento empleado para corregir las alteraciones electrolíticas y en las dosis de insulina. Además permite conocer la respuesta al tratamiento, dar información pronóstica y aporta los datos necesarios para decidir el alta hospitalaria. Si no se realiza una correcta monitorización pueden aparecer complicaciones durante el tratamiento que de no ser detectadas y corregidas pueden ocasionar el fallo en la terapia y la muerte del animal.<sup>8,38</sup> Al respecto se muestra una tabla con diferentes parámetros clínicos y analíticos y la frecuencia con que deben de ser revisados.

Tabla 29. Parámetros que deben ser monitorizados en perros y gatos con cetoacidosis diabética<sup>38</sup>

Parámetro	Frecuencia	Parámetro	Frecuencia
Clínicos		Analíticos	
Estado mental	2-4 horas	Potasio plasmático	6-8 horas
Grado de hidratación	2-4 horas	Sodio plasmático	12 horas
Tiempo de llenado capilar	2-4 horas	Cloro plasmático	12 horas
Pulso	2-4 horas	Fósforo sérico	12-24 horas
Auscultación cardíaca	2-4 horas	Glucosa plasmática	Inicialmente 1-2 horas, posteriormente 2-4 horas
Auscultación pulmonar	2-4 horas		
Producción de orina	2-4 horas		
Temperatura	12 horas		
Peso	24 horas		
Presión arterial	24 horas		

Tabla tomada de Torrance AC; 2000

Así se puede observar que hay algunos parámetros que deben de ser revisados continuamente de 1-4 horas y otros que se pueden evaluar en espacios de tiempo más extensos de 6-24 horas, esto depende directamente de la condición de la gravedad de la cetoacidosis y del empeoramiento o mejora de los signos clínicos.

### **Pronóstico del paciente con cetoacidosis diabética**

El pronóstico de la DCA es grave y su mortalidad en el perro y gato es elevada de 25-45%. Los factores que probablemente están asociados a un peor pronóstico son el número y la gravedad de las enfermedades concurrentes y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización del paciente. Por otro lado la enfermedad parece tener peor pronóstico en animales sin diagnóstico previo de *diabetes mellitus* y por tanto sin tratamiento con insulina, que en animales ya diagnosticados y en tratamiento.<sup>8,38</sup>

### **7.6.9 *Diabetes mellitus* hiperosmolar no - cetósica**

En muy pocas ocasiones los pacientes desarrollan *diabetes mellitus* hiperosmolar no - cetósica, ó también llamada hiperglucemia hiperosmolar, la patogénesis de la enfermedad es similar a la cetoacidosis diabética, pero se desconoce el factor de porque unos pacientes desarrollan cetoacidosis y otros no. La variedad hiperosmolar no - cetósica se caracteriza por hiperglicemia grave: 35mmol/L, hiperosmolaridad: >350mOsm/kg y deshidratación sin cetosis ni acidosis (aunque puede haber acidosis láctica). Se cree que esta patología refleja la presencia remanente de células beta funcionales. Estas células producen insulina suficiente para prevenir la descomposición de grasa previniendo por lo tanto el desarrollo de cetosis. El incremento de la osmolaridad del plasma es resultado del movimiento de fluidos del interior de las células al espacio extracelular.<sup>74,92</sup>

No se dan los signos clínicos asociados a la cetoacidosis temprana, y por consiguiente puede que se produzca una deshidratación grave debido a enfermedades concurrentes, una ingesta inadecuada y la pérdida excesiva de fluido. Los signos clínicos de

la *diabetes mellitus* están presentes en adición a letargia, depresión, anorexia, debilidad confusión mental, estupor o coma.<sup>63,70</sup>

La deshidratación provoca un fallo en la excreción renal de la glucosa debido a la reducción de filtración glomerular y un aumento de glucosa en sangre. Las alteraciones laboratoriales incluyen glucosa sanguínea >600mg/dl, azotemia, concentración de electrolitos séricos variable e hiperosmolaridad.<sup>63,70</sup>

Para calcular la osmolaridad sérica puede ser utilizada la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = 2(\text{Na}+\text{K}) + \text{glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$$

Osmolaridad normal en un individuo sano es de 305-315 mOsm/kg, valores por arriba de >350 mOsm/Kg pueden dar como resultado signos clínicos.<sup>70</sup>

El tratamiento es similar al de la cetoacidosis diabética, con el objetivo de disminuir gradualmente la concentración de glucosa en sangre. Dado que los perros y gatos con diabetes hiperosmolar no cetósica tienden a estar en estado crítico, el pronóstico es, por lo general reservado a grave. La causa de muerte más frecuente en estos casos es la insuficiencia renal.<sup>38, 70</sup>



### 7.6.10 Pronóstico de la *diabetes mellitus*

El pronóstico depende de la presencia y reversibilidad de las enfermedades ocurrentes, de la facilidad para regular la diabetes con la insulina o con los hipoglucemiantes, además del compromiso del dueño para el tratamiento de la enfermedad. El tiempo medio de supervivencia tanto en perros como en gatos diabéticos es aproximadamente de 3 años desde el momento del diagnóstico.

Este tiempo de supervivencia está algo sesgado, ya que muchos pacientes tienen entre 8 - 12 años de edad en el momento del diagnóstico y existe una tasa de mortalidad relativamente alta durante los primeros 6 meses debido a la presencia de signos críticos y enfermedades concurrentes: por ejemplo cetoacidosis, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, entre otros. Los diabéticos que sobreviven a los primeros 6 meses pueden mantener una calidad de vida óptima aproximadamente de 3 a 5 años, siempre que el dueño los cuide adecuadamente, el veterinario realice las evaluaciones oportunas que permitan que exista una buena comunicación entre el cliente y el veterinario.<sup>7</sup>

Por otro lado los pacientes que llegan a consulta en estado de urgencia, sin un diagnóstico previo de *diabetes mellitus*, el pronóstico es muy reservado y el tiempo de supervivencia estimado es de días a semanas dependiendo de la complicación que se presente.<sup>7</sup>

## 8. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Al revisar los diversos autores sobre el tema de la diabetes mellitus en perros y gatos se observó que había diferencias entre un autor y otro. Para fines objetivos se tomaron solo las ideas en las que la mayoría de ellos coincidía y las otras se mencionaron con su debida aclaración, sin embargo, en otros aspectos como en los valores de laboratorio se realizaron promedios de las cifras proporcionadas por las diversas fuentes para homogeneizar la información.

Hay una incertidumbre en la incidencia debido a que no hay cifras exactas, puesto que en la mayoría de los casos se presentan signos pero no son llevados al veterinario o son atendidos hasta la complicación más evidente que es la cetoacidosis diabética, además que los casos reportados son de investigaciones extranjeras como la de *Nelson (2007)* que reporta 1 por cada 100 en caninos y *Guptill et al; (2003)* que en contraste, declara 63 por cada 10000 en E.U.A. Pero en nuestro país aún no se cuenta con algún conteo similar, aunque se estima que su presentación se ha aumentado en los últimos años. De igual forma tampoco se cuenta con una lista de incidencia racial de presentación en nuestro país. Sería conveniente que se realizarán ambas investigaciones en México para tener una mejor visión de la enfermedad.

Aunque la *diabetes mellitus* es una enfermedad que en muchos aspectos los animales han sido pioneros para su investigación, desde los perros pancreatomizados para demostrar los signos clínicos hasta el caso de la perrita “marjorie” que fue elemento clave para el descubrimiento de la insulina, hay avances que ya se aplican en medicina humana y no para medicina veterinaria, debido a la falta de investigación para traspolar el conocimiento de una rama a otra. De hecho hasta nuestros días los perros y gatos siguen siendo parte de la investigación de *diabetes mellitus* en humanos ya que no se ha encontrado un modelo animal que se asemeje a las condiciones de interacción entre genética y ambiente que se observan en las personas para la presentación de este desorden metabólico.

Es importante resaltar que no importa que método se utilice para el diagnóstico, tratamiento y control, siempre y cuando sea eficiente para beneficio de la mascota; sin

embargo es necesario actualizarse para conocer otras opciones, ya que es una enfermedad que siempre se halla en constante investigación. Por otro lado la falta de disponibilidad de tecnología veterinaria que se ve reflejada sobre todo en la veracidad de los resultados del glucómetro para personas cuando se utiliza en animales y también la escasez más constante de insulina específica para perros y gatos. Esta falta de herramientas veterinarias obliga al clínico a aplicar lo que es más accesible: productos dirigidos para uso humano, sin embargo el problema radica cuando el médico no realiza el ajuste necesario para utilizarlos adecuadamente y solamente los utiliza indistintamente de una especie a otra. En este punto es cuando el conocimiento de los fundamentos de *diabetes mellitus* tanto en medicina humana como en veterinaria cobra su valor.

## 9. CONCLUSIONES

En base a los objetivos establecidos al principio de la investigación se considera que fueron alcanzados satisfactoriamente, ya que se revisaron diversas publicaciones, tesis y artículos científicos, que se organizaron, analizaron y se explicaron con el fin de aportar una revisión completa y actualizada de diferentes autores en torno al tema de *diabetes mellitus* en perros y gatos. Cuyo resultado confluye en un texto para orientar a los médicos de dicha área a dar al paciente diabético una mejor calidad de vida; de este modo al preservar el bienestar de la mascota se obtiene el bienestar del propietario, dos de los objetivos primordiales del médico veterinario.

En el análisis de los 98 autores se puede apreciar que existe mucha información acerca de este tema, pero en la mayoría de los casos el conocimiento que se tiene en el desarrollo de los procesos bioquímicos y patológicos se obtuvo por asimilación de lo que ocurre en medicina humana, ya que en medicina veterinaria apenas se están iniciando las investigaciones. De igual manera ocurre con los tratamientos pero no todos se aplican en la clínica de perros y gatos debido a su costo o a la falta de adaptación para considerarse prácticas para estas especies.

Por ello se considera que es preciso continuar con las investigaciones de medicina veterinaria en este campo, ya que todavía hay dudas por esclarecer y aún faltan más aplicaciones tecnológicas que faciliten la práctica y eficiencia del mantenimiento del paciente diabético.

Uno de los aspectos más importantes de la investigación es la relevancia que tiene el propietario para el éxito o fracaso del manejo de la enfermedad, ya que como en muchos padecimientos el tratamiento se debe adaptar a las necesidades y horarios tanto de la mascota como del dueño. Porque en este transtorno se involucran diferentes factores que deben de ser atendidos (alimentación, ejercicio, medicamentos etc) y por lo tanto no se puede mirar a la mascota solo como un individuo sino que se tiene que considerar que es un animal de compañía y que su bienestar también repercute en la familia. De igual forma ocurre con los pacientes con fines zootécnicos de trabajo, donde su salud es parte valiosa para la función que realice y por lo tanto para el interés del propietario.

Finalmente se concluye en los siguientes puntos sobre la *diabetes mellitus* en perros y gatos

- En México no hay investigaciones sobre la predisposición e incidencia de la DM en las poblaciones de perros y gatos, lo que se sabe al respecto es proveniente de censos extranjeros.
- El diagnóstico de la enfermedad es más preciso que en décadas anteriores, ya que se cuenta con múltiples opciones para evitar falsos negativos.
- La evolución en las innovaciones en los tratamientos ha sido lenta, sin embargo la formulación de los tipos de insulina ha tenido cambios importantes en los últimos años.
- El control y el monitoreo de la enfermedad es un aspecto que en México llega a causar conflicto, ya que pocos laboratorios hacen determinaciones de fructosamina sérica y hemoglobina glicosilada.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Serrato GE. Historia de la diabetes. Spin cero. (on line). 2002; 6. Disponible en: URL <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/iespablopicasso/2002/>.
2. Turnes AL. Introducción a la historia de la diabetes mellitus en la era pre- insulínica. 2007. Disponible en: URL: [http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes\\_melli.pdf](http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes_melli.pdf).
3. Sánchez RE. Historia de la diabetes. Gac Med Bol. (online). 2007; 30 (2): p.74-78. Disponible en: URL: <[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662007000200016&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 1012-2966.
4. Hernández JP. 14 de noviembre de 1891 Nacimiento de Frederick G Banting. Efemérides, historia de la medicina (on line). 2011. Disponible en: URL: <http://articulos.sld.cu/cimeq/?p=4618>
5. Melián C, Pérez AM. Diabetes mellitus canina. En Manual de endocrinología de pequeños animales. España: Multimédica ediciones veterinarias, 2008: 225-266.
6. Feldman EC, Nelson RW. Diabetes mellitus. En: Endocrinología y reproducción en perros y gatos. 2º edición. Philadelphia Pennsylvania: Mc Grall Hill Interamericana, 2000: 370-394.
7. Nelson RW, Couto CG. Enfermedades del páncreas endócrino. En: Medicina interna de pequeños animales. 4º edición. España: Elsevier, 2010: 764-802.
8. Nelson RW. Diabetes mellitus. Ettinger SJ, Feldman EC, editores. En: Tratado de medicina interna veterinaria. 6º edición. Vol. 2. España: Elsevier, 2007: 1563–1591.
9. López H. Avances en nutrición y alimentación del gato diabético (Tesis de licenciatura). México: UNAM FESC, 2009: 7-26.
10. Graham PA. El diabético incontrolable. Torrance AG, Mooney CT, editores. En: Manual de endocrinología en pequeños animales. España: Ediciones S, 2000: 35-42.
11. Klinkenberg H, Sallander MH, Hedhammar A. Feeding, Exercise, and Weight Identified as Risk Factors in Canine Diabetes Mellitus. The journal of nutrition. 2006; 136: 1985S–1987S.

12. Schaer M. Enfermedades del páncreas endocrino (células de los islotes). Morgan RV, editor. En: Clínica de pequeños animales. 4<sup>o</sup> edición. España: ElSevier, 2004: 463-469.
13. Zwicker K, Bain PJ, Rakich PM, Latimer KS. Canine Hyperadrenocorticism, Diabetes Mellitus, or Both?. Veterinary Clinical Pathology Clerkship Program. (on line) 2003. Disponible en: URL: <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Zwicker/index.php>.
14. Short AD, Saleh NM, Catchpole B, Kennedy LJ, Barnes A, Jones CA, *et al.* CTLA4 promoter polymorphisms are associated with canine diabetes mellitus. Tissue Antigens. Journal of Heredity. (on line).2009; 1-11. Disponible en: URL: <http://jhered.oxfordjournals.org/>.
15. Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM, Davison LJ. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? Diabetologia. (On line). 2005; 48: 1948–1956. Disponible en: URL: <http://www.elsevier.com/locate/vetimm>
16. Kennedy LJ, Davison LJ, Barnes A, Short AD, Fretwell N, Jones CA, *et al.* Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. The Authors Journal compilation. 2005; 68: 467-476.
17. Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Dogs: Analysis of Veterinary Medical Data Base Records (1970–1999). The Veterinary Journal (on line). 2003; 165: 240–247. Disponible en: URL:<http://www.elsevier.com/locate/mce>.
18. Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA. Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture?. WALTHAM International Science Symposium: Nature, Nurture, and the Case for Nutrition. Journal of nutrition. 2004; 134.
19. Jordan E, Kley S, Le NA, Waldron M, Hoenig M. Dyslipidemia in obese cats. Domestic Animal Endocrinology. (On line). 2008; 35: 290–299. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com>.
20. Tvarijonaviciute A, Ceron JJ, Holden SL. Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. Domestic

- Animal Endocrinology (on line). 2012; 42. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com>.
21. Hoenig M, Jordan ET, Ferguson DC, Vries F. Oral glucose leads to a differential response in glucose, insulin, and GLP-1 in lean versus obese cats. *Domestic Animal Endocrinology*. (on line). 2010; 38: 95–102. Disponible en: URL: <http://www.Domesticanimalendo.com>.
  22. Appleton DJ, Rand RS, Priest J, Sunvold GD, Vickers JR. Dietary carbohydrate source affects glucose concentrations, insulin secretion, and food intake in overweight cats. *Nutrition Research* (On line). 2004; 24: 447–467. Disponible en: URL: <http://www.elsevier.com/locate/dsx>.
  23. Mc Donald LE. Pancreatic hormones: insulin and glucagon. En: *Veterinary endocrinology and reproduction*. 5° edición. E.U.A: Interamericana, 2008: 110-121.
  24. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJ. Aparato digestivo. En: *Anatomía veterinaria*. 3° edición. España: El manual moderno, 2002: 157-158.
  25. Sisson S, Grossman JD. Anatomía de los animales domésticos. 4° edición. España: SALVAT editores, 1978: 415, 416, 496.
  26. König HE, Sautet. Liebich HG. Aparato digestivo. König HE, Liebich HG. Editores. En: *Anatomía de los animales domésticos*. Tomo 2. 2° edición. España: Panamericana, 2008: 11, 15, 65, 79, 80.
  27. Eiler H. Glándulas endócrinas. Reece W, editor. En: *DUKES Fisiología de los animales domésticos*. España: Acribia, 2004: 761-768.
  28. Ganong WF. Funciones endocrinas el páncreas y regulación del metabolismo de carbohidratos. En: *Fisiología médica*. 20° edición. México: El manual moderno, 2006: 313-333.
  29. Greco DS, Stabenfeldt G. Endocrinología. Cunningham J, Editor. En: *Fisiología veterinaria*. 3° edición. España: Elsevier, 2003: 360-361.
  30. Tartalia L, Waugh A. *Veterinary physiology and applied anatomy a textbook for veterinary nurses and technicians*. E.U.A: The college of animal welfare editorial, 2005: 71.
  31. Berg JM, Tymoczko JL, Stryler L. Metabolismo de los ácidos grasos. En: *Bioquímica*. 6° edición. España. Editorial Reverté, 2007: 632, 633.



32. Hill RW, Wyse GA, Anderson M. Fisiología endocrina y neuroendocrina. En: Fisiología animal. España: Editorial Médica panamericana, 2004: 466.
33. Tesseraud S, M'etayer S, Duchêne S, Bigot K, Grizard J, Dupont J. Regulation of protein metabolism by insulin: Value of different approaches and animal models. Domestic Animal Endocrinology (On line). 2007; 33: 123–142. Disponible en : URL: [http://www. Journals.elsevierhealth.com/periodicals/dae](http://www.Journals.elsevierhealth.com/periodicals/dae).
34. Cunningham JG. Glándulas endocrinas y su función. En: Fisiología veterinaria. 3° edición. España: Elsevier, 2003: 447-452.
35. Behrend EN, Terrence PC. Patogenia de la diabetes mellitus. August JR, Editor. En: Consultas en medicina interna felina. Argentina: Intermédica, 1999: 125-137.
36. Alba A, Verdaguer J, Vives-Pi M. Diabetes mellitus tipo 1: autoinmunidad frente a la célula beta. Endocrinol Nutr. 2004; 51(3): 121-125.
37. García HB. Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo I: Actualización. Rev. chil. pediatr. (on line). 2001; 72 (4): 285-291. Disponible en: URL: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S037041062001000400002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062001000400002&lng=es&nrm=iso). ISSN 0370-4106. doi: 10.4067/S0370-41062001000400002.
38. Torrance AC, Money CT. Diabetes mellitus en el perro. En: Manual de endocrinología en pequeños animales. España: Ediciones S, 2000: 121-148.
39. Davison LJ, Ristic JM, Herrtage ME, Ramsey IK, Catchpole B. Anti-insulin antibodies in dog whit naturally occurring diabetes mellitus. Veterinary Immunology and Immunopathology. (On line). 2003; 91: 53-60. Disponible en: URL: [www.elsevier.com/locate/vetimm](http://www.elsevier.com/locate/vetimm).
40. Zicker SC, Ford RB, Nelson RW, Kirk CA. Transtornos endocrinos y de los lípidos. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P, editores. En: Nutrición clínica en pequeños animales. 4° edición. Colombia: Mark Morris Institute, 2000: 996-1009.
41. Davison LJ, Weenink SM, Christie MR, Herrtage ME, Catchpole B. Autoantibodies to GAD65 and IA-2 in canine diabetes mellitus. Veterinary Immunology and Immunopathology (on line) 2008; 126: 83–90. Disponible en: URL: [HTTP//www.elsevier.com/locate/vetimm](http://www.elsevier.com/locate/vetimm).

42. Short AD, Catchpole B, Kennedy LJ, Barnes A, Fretwell N, Jones C, *et al.* Analysis of Candidate Susceptibility Genes in Canine Diabetes. *Journal of Heredity*. (on line). 2007; 98(5): 518–525. Disponible en: URL: <http://jhered.oxfordjournals.org/>.
43. Van Dijk JE, Gruys E, Mouwen JM. Glándulas endócrinas. En: *Color atlas of veterinary pathology*. 2º edición. E.U.A: Elsevier, 2007: 105.
44. Connolly CC. Insulin action during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab* (on line) 2004; 286: 909-915. Disponible en: URL: <http://ajpendo.physiology.org/content/286/6/E909.full.html#ref-list-1>.
45. Prélaud P, Rosenberg D, Fornel P. Pruebas hormonales. España: Masson, 2005: 117-135.
46. Davies M. Geriatria canina y felina. España: Editorial Acribia, 1996: 133.
47. Summers A. Common diseases of companion animals. 2º edición. E.U.A: Mosby Elsevier, 2007: 537.
48. Thomason JD. Polyuria and polidipsia. En: *Small animal medical diagnosis*. U.S.A: Wiley-Blackwell, 2009: 36-41.
49. Dunn JK. El perro con polidipsia y poliuria. Torrance AG y Mooney CT, editores. En: *Manual de endocrinología en pequeños animales*. España, 2000: 3-48.
50. Giles R. Nutrition. Cannon M, Forster-vanhijfte M, editores. En: *Feline medicine a practical guide for veterinary nurses and technicians*. U.S.A: Elsevier, 2006: 39-52.
51. Gough A. Historical signs. En: *Differential diagnosis in small animal medicine*. U.S.A: Blackwell publishing, 2007: 1-8.
52. <http://www.mundoperros.es/>
53. Hoskins JD, Carr AP, Chastain CB, Dzanis DA. Geriatria y gerontología del perro y gato. 2º edición. Argentina: Intermédica, 2004: 274-283.
54. Willard MD, Tvedten H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4º edición. U.S.A: Saunders, 2004: 175-182.
55. Jardón H, Mondragón V, García O, Bouda J. Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. *Revista veterinaria México*. (on line). 2007; 38 (1): 55-62. Disponible en : URL: <http://revistaveterinaria.fmvz.unam.mx/>.

56. Nelson RW, Turnwald GH, Willard MD. Transtornos endocrinos, metabólicos y lipídicos. Willard MD, Tredten H, Turnwald GH, editores. En: Diagnóstico clinicopatológico práctico en los pequeños animales. 3° edición. Argentina: Intermédica, 2002: 147-153.
57. Woodman DD. Laboratory animal endocrinology. E.U.A: Wiley, 1997: 314-339.
58. Jardón H, Mondragón V, García O, Bouda J. Alteraciones de analitos séricos y de orina en perros diabéticos: Informe de 30 casos. Revista veterinaria México. (on line). 2008; 39 (4): 387-395. Disponible en : URL: <http://revistaveterinaria.fmvz.unam.mx/>.
59. Nishii N, Takasu M, Kojima M, Hachisu T, Wakabayashi K , Iwasawa A, *et al.* Presence of anti-insulin natural autoantibodies in healthy cats and its interference with immunoassay for serum insulin concentrations. Domestic Animal Endocrinology (on line). 2010; 38: 138–145. Disponible en: URL: [http:// www.Domesticanimalendo.com](http://www.Domesticanimalendo.com).
60. Huston L. Diagnosing Canine and Feline Diabetes Mellitus. Disponible en: URL: <http://vetmedicine.about.com/od/diseasesandconditions/a/CW-DiabetesTesting.htm>.
61. Suliman A. Ghazlat, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN, *et al.* The Prevalence of Microalbuminuria and Proteinuria in Cats with Diabetes Mellitus. Original research. Elsevier (On line). 2011; 26 (3): 154-156. Disponible en: URL: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
62. Bennett N. Monitoring Techniques for Diabetes Mellitus in the Dog and the Cat. Elsevier Science. (On line). 2002; 17(2): 65-69. Disponible en: URL: [www.elsevier.com/locate/rvsc](http://www.elsevier.com/locate/rvsc).
63. Villiers E, Blackwoods L. Manual de diagnóstico de laboratorio en pequeños animales. 2° edición. España: Ediciones S, 2009: 349-358.
64. Schrey CF. Manual de síntomas y pruebas clave para el diagnóstico diferencial en el perro y en el gato. 2° edición. España: Acribia, 2005: 386.
65. Crenshaw KL. Actualización de TV: vigilancia del tratamiento de la diabetes mellitus en perros y gatos. Bonagura JD, editor. En: Terapéutica veterinaria de pequeños animales. España: Mc graw- hill Interamericana, 2001: 370-385.

66. Hoenig M, Ferguson DC. Diagnostic utility of glycosylated hemoglobin concentrations in the cat. *Domestic animal endocrinology*. (on line). 1999; 16 :11-17. Disponible en :URL: [http://: www.elsevier.com/locate/vetimm](http://www.elsevier.com/locate/vetimm).
67. Hoenig M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. (on line). 2002; 197: 221- 229. Disponible en: URL: <http://www.elsevier.com/locate/mce>.
68. Norsworthy G, Crystal M, Fooshee S, Tilley L. *El paciente felino*. 3° edición. Argentina: editorial intermédica, 2009: 67-73.
69. Nelson RW. Diabetes mellitus canina. Mooney CT, Peterson ME, editores. En: *Manual de endocrinología en pequeños animales*. 3° edición. España: Ediciones S, 2012: 168-193.
70. Panciera DL, Carr AP. *Endocrinología para el clínico de pequeños animales*. España: Multimédica ediciones veterinarias, 2007: 137-173.
71. Rand J, Marshall R. Diabetes mellitus felina. Mooney CT, Peterson ME, editores. En: *Manual de endocrinología en pequeños animales*. 3° edición. España: Ediciones S, 2012: 196-204.
72. Stein JE, GrecoDS. *Portable Blood Glucose Meters as a Means of Monitoring Blood Glucose Concentrations in Dogs and Cats With Diabetes*. Elsevier Science. 2002; 69-72.
73. <http://mazatlan.olx.com.mx/glucometros-optium-exceed-y-mini-iid-138432698>
74. Hess RS. *Diseases of the endocrine pancreas (islet cells)*. 5° edición. U.S.A: Ed Saunders Elsevier, 2008: 471-476.
75. Sturgess K. *Notas de medicina interna felina*. España: editorial Acribia, 2003: 189-194.
76. German AJ, Hervera M, Hunter L, Holden SL, Morris PJ , Biourge D, et al. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic Animal Endocrinology* . (On line). 2009; 37: 214–226. Disponible en :URL://[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
77. Hunn A. Alimentación. En: *Enfermedades del gato*. España: Acribia, 2001: 15-19.
78. Church DC, Pond WR, Pond KR. *Fundamentos de nutrición y alimentación de los animales*. México: Limusa, 2010: 555-561.

79. Geetanjali K, Satya S, Khandelwal RK, Naik SN. Commonly consumed Indian plant food materials in the management of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. (On line). 2010; 4: 21-40. Disponible en: URL: <http://www.elsevier.com/locate/dsx>
80. <http://www.hillspet.com.mx/>
81. <http://productos.royalcanin.es/perros/gama-veterinaria-dietetica/obesity-management/5>
82. <http://www.purinaveterinarydiets.com/Product/DMDieteticManagementCatFood.aspx>
83. <http://www.eukanuba.com.mx/es-LA/index.jsp>
84. Niessen JM, Fernandez-Fuente M, Mahmoud A, Campbell SC, Aldibbiat A, Huggins C, *et al.* Novel diabetes mellitus treatment: mature canine insulin production by canine striated muscle through gene therapy. *Domestic Animal Endocrinology* (On line). 2012; 20: 1-10. Disponible en: URL: [www.domesticanimalendo.com](http://www.domesticanimalendo.com).
85. Gilor C, Graves TK, Gilor S, Ridge TK, Rick M. The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*. (On line). 2011; 41: 42–49. Disponible en: URL: <http://www.domesticanimalendo.com>.
86. Mato ME. Células madre: un nuevo concepto de medicina regenerativa. *Rev Cubana Endocrinol.* (online). 2004; 15 (2). Disponible en: URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532004000200007&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200007&lng=es&nrm=iso). ISSN 1561-2953.
87. De Acha TR. Enfoques del trasplante pancreático y de Islotes de Langerhans en el tratamiento de la Diabetes. *Rev Cient Cienc Méd.* (online). 2011; 14 (1): 31-35. Disponible en : URL: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-74332011000100009&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332011000100009&lng=es&nrm=iso). ISSN 1817-7433.
88. Feldman EC, Nelson RW. Cetoacidosis diabética. En: *Endocrinología y reproducción en perros y gatos*. 2º edición. Philadelphia Pennsylvania: Mc Grall Hill Interamericana, 2000: 370-424.
89. Barbett KC, Crispin SM. *Feline ophthalmology*. USA: Saunders, 2002: 115, 116, 139, 157.

90. Couture R, Girolami JP. Putative roles of kinin receptors in the therapeutic effects of angiotensin 1-converting enzyme inhibitors in diabetes mellitus. *European Journal of Pharmacology*. (On line). 2004; 500: 467– 485. Disponible en: URL: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
91. Murphy K, Darke P. *Notas de medicina interna canina*. 3° edición. España: Editorial Acribia, 2006: 147.
92. Reush AE, Robben JH, Kooistra HS. *Endocrine páncreas*. Rijnberk AD, Koolstra HS editores, En: *Clinical endocrinology of dogs and cats*. 2° edición. Alemania: schlutersche, 2010: 155-180.
93. Nelson DL, Cox MM, Cuchillo CM. *Catabolismo de los ácidos grasos*. En: *Lehninger principios de bioquímica*. 4° edición. España: Ediciones Omega, 2005: 652.
94. Ruckebusch Y, Phaneuf L, Dunlop R. *Fisiología de pequeños y grandes especies*. México: El manual moderno, 1994: 649-657.
95. Melián C, Pérez AM. *Cetoacidosis diabética*. En: *Manual de endocrinología de pequeños animales*. España: Multimédica ediciones veterinarias, 2008: 225-266.
96. Trotman TK. *Management of specific endocrine and metabolic diseases: Diabetes*. Dobratz KJ, Costello MF, Editores. En: *Feline emergency y critical care medicine*. E.U.A : Wiley Blackwell, 2010: 409-418.
97. Ruíz CJ, Serna HC, Hernández AI, Vázquez HL, López RE. *Farmacología veterinaria (Manual de laboratorio)*. México: UNAM, 2009: 57-58.
98. Greco DS. *Diabetes mellitus*. Birchard SJ, Sherding RG, editores. En: *Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies*. 2° edición. Vol. 1. España: Mc Graw Hill, 2002: 323-336.