

**UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**VALORACIÓN DE LA GLICEMIA POR TRES MÉTODOS DIFERENTES:  
ESPECTROFOTOMETRÍA, GLUCÓMETRO VETERINARIO Y HUMANO, EN  
CANINOS DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS DEL HOSPITAL DE PEQUEÑOS  
ANIMALES**

**Por**

Camila GONZÁLEZ COSTA

Walter SOUZA CABRERA

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


MODALIDAD: Ensayo Experimental

**MONTEVIDEO  
URUGUAY**

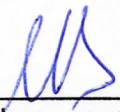
**2023**

Tesis de grado aprobada por:

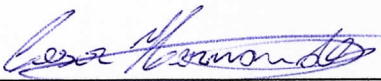
Presidente de mesa:

  
\_\_\_\_\_  
nombre completo y firma  
RUPRECHTER GRETTEL.


Segundo miembro (Tutor):

  
\_\_\_\_\_  
nombre completo y firma  
CLAUDIA DELLA CELLA  
Dr. 17697  
Depto. de Clínicas y Hospital Veterinario  
Facultad de Veterinaria

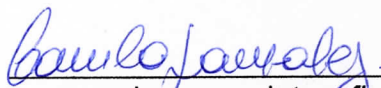
Tercer miembro:

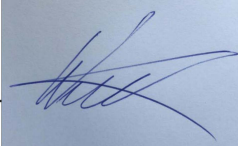
  
\_\_\_\_\_  
nombre completo y firma  
Cesar Hernández

Fecha: 08/09/23

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Adrián Carzoli

Autores:

  
\_\_\_\_\_  
nombre completo y firma  
Camila González

  
\_\_\_\_\_  
nombre completo y firma  
Walter Souza

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, queremos agradecerles a nuestras familias por su apoyo incondicional y ser un pilar fundamental durante toda la carrera.

A nuestros tutores la Dra. Claudia Della Cella y el Dr. Adrián Carzoli quienes nos apoyaron en este camino de crecimiento profesional y personal.

A nuestros amigos, a los de siempre y a los que nos regaló la FVet.

A Mendieta, Lola, Pipa, Inoa, Brenda, Tommy, Cielo, Luca, Tina, Rita, Kimba, Toto, Mili, Eva, Luna, Umma, Aparicia, Mia, Fiona, Blacky, Julia, Kobe, Mordelón, Lucky y a todos sus tutores por abrirnos las puertas de sus hogares para que este trabajo se lleve adelante.

Finalmente, a la Facultad de Veterinaria UdelaR, a sus funcionarios docentes y no docentes que fueron parte de nuestro aprendizaje y nos formaron como profesionales.

Camila agradece a Bettina, que a pesar de las dificultades que se le presento en la vida, ha sabido enseñarle a salir adelante y a no rendirse. A Enrique que la cuida desde el cielo. A Norma por su eterno cariño. A Sylvie y Fernando, quienes son su segunda familia.

Walter agradece a Claudia pilar fundamental en su vida y responsable directa de sus logros. A Roberto y Antonella por siempre estar y ser un apoyo incondicional. A amigos, en especial al Dr. Álvaro Hernández que siempre fue un guía dentro de Fvet. A Pierina que en la última etapa lo apoyo incondicionalmente.

## TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	6
RESUMEN .....	7
SUMMARY .....	8
1. INTRODUCCIÓN .....	9
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1. Anatomía y fisiología del Páncreas.....	10
2.1.1. Anatomía del Páncreas.....	10
2.1.2. Páncreas exocrino .....	11
2.1.3. Páncreas endocrino .....	12
2.2. Fisiología. Hormonas Pancreáticas.....	13
2.2.1. Glucagón.....	13
2.2.2. Somatostatina .....	13
2.2.3. Polipéptido pancreático .....	14
2.2.4. Insulina .....	14
2.3. Diabetes Mellitus en caninos .....	18
2.3.1. Clasificación de diabetes mellitus .....	18
2.3.2. Fisiopatología de Diabetes Mellitus .....	20
2.3.3. Síntomas .....	20
2.3.4. Diagnóstico .....	21
2.3.5. Tratamiento.....	23
2.3.6. Monitorización del paciente diabético.....	31
2.3.7. Complicaciones de la Diabetes Mellitus.....	33
2.3.8. Pronóstico.....	36
2.4. Métodos diagnósticos .....	37
2.4.1. Glucómetros .....	37
2.4.2. Espectrofotometría .....	39
3. HIPOTESIS .....	45
4. OBJETIVOS .....	45
4.1. Objetivos generales.....	45
4.2. Objetivos específicos.....	45
5. MATERIALES Y METODOS.....	46
5.1. Pacientes. ....	46
5.2. Equipos utilizados.....	46

5.3.	Análisis estadístico .....	47
6.	RESULTADOS.....	49
7.	DISCUSIÓN.....	56
8.	CONCLUSIONES .....	58
9.	BIBLIOGRAFIA .....	59

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Islote pancreático.	11
Figura 2. Procesamiento postraduccional de la insulina.	13
Figura 3. Cinética de secreción de insulina por la célula $\beta$ en respuesta al estímulo constante de glucosa.	14
Figura 4. Mecanismo de secreción de insulina.	14
Figura 5. Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4.	16
Figura 6. Farmacocinética de los tipos de insulina.	25
Figura 7. Tipos de insulina.	25
Figura 8. Diagrama de espectrofotómetro básico.	37
Figura 9. Equipo de espectrofotometría CB350i.	37
Figura 10. Descripción del sistema.	39
Figura 11. Reacción enzimática del equipo de Espectrofotometría.	40
Figura 12. Frecuencia de hiperglucemias de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.	45
Figura 13. Frecuencia de diabetes de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.	45
Figura 14. Frecuencia de hipoglucemias de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.	46
Figura 15. Comparación de medias para métodos diagnósticos.	46
Figura 16. Correlaciones entre glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.	47
Figura 17. Correlación entre glucosuria y glucómetro veterinario.	48
Figura 18. Correlación entre glucosuria y glucómetro humano.	48
Figura 19. Correlación entre glucosuria y espectrofotometría.	49

## **RESUMEN**

Hoy en día el rol que los caninos desempeñan en el entorno familiar, nos exige estar más preparados para la atención de éstos; y a su vez debido a los cuidados por parte de sus propietarios vemos un aumento en la expectativa de vida. Actualmente la

Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad endocrina frecuente en caninos, por lo que la toma de glicemia es un procedimiento normal en la clínica.

Los objetivos de esta tesis fueron estudiar los distintos métodos de determinación de glucemia plasmática disponibles en el Centro Hospital Veterinario. Se tomaron muestras de 15 caninos enfermos entre 3 y 15 años de edad y 10 caninos sanos entre 6 y 15 años de edad, de distintas razas. Las muestras se analizaron con un glucómetro veterinario (VQpet), glucómetro humano (FreeStyle Optium Neo) y espectrofotometría (método de referencia). Los resultados fueron analizados mediante el software SAS, considerando significativo cuando  $P < 0.05$ . La determinación de glucemia en ayunas de los pacientes diabéticos utilizando el glucómetro humano fue menor en comparación con el glucómetro veterinario y la espectrofotometría. Tanto para hipoglucemia como para hiperglucemia los valores de glucemia fueron similares entre el glucómetro veterinaria y la espectrofotometría. La medición de glucosuria posee una correlación positiva con la glucemia, por los que los resultados deben ser interpretados y utilizados con precaución. Por tanto, no se debería ajustar las dosis de insulina en base a los valores de glucosuria.

## **SUMMARY**

Today the role that canines play in the family environment requires us to be more prepared to care for them; and in turn due to the care by their owners we see an increase in life expectancy. Diabetes Mellitus (DM) is the currently a common endocrine disease in canines, so glycemia measurements a normal procedure in the clinic. Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels, which exceed normal values (60 to 110mg/dl) (Nelson, 2007; Nelson, 2010).

The objectives of this thesis were to study the different methods for determining plasma glucose available at the Veterinary Hospital Center. Samples were taken from 15 sick canines between 3 and 25 years of age and 10 healthy canines between 6 and 15 years of age, of different breeds. Samples were analysed with a veterinary glucometer (VQpet), human glucometer (FreeStyle Optium Neo) and spectrophotometry (reference method). The results were analyzed using the SAS software, considering significant when  $P < 0,05$ . The fasting blood glucose determination of diabetic patients using the human glucometer was longer compared to the veterinary glucometer and spectrophotometry. For both hypoglycemia and hyperglycemia, blood glucose values were similar between the veterinary glucometer and the spectrophotometry. The measurement on glycosuria has a positive correlation with glycemia, for which the results must be interpreted and used with caution. Therefore, insulin dose should not be adjusted based on glycosuria values.



## 1. INTRODUCCIÓN

Debido al rol que los caninos hoy desempeñan en el entorno familiar, nos encontramos con pacientes que cada vez reciben más cuidados por parte de sus propietarios determinando esto un aumento en la expectativa de vida de estos. Hoy en día la Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad endocrina frecuente en caninos, por lo que la toma de glicemia es un procedimiento normal en la clínica.

De acuerdo con la organización Mundial de la Salud (OMS) se define a la Diabetes Mellitus como una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa elevada en sangre (hiperglicemia) asociada a una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina.

La DM en caninos es una enfermedad metabólica que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, los cuales superan los valores normales (60 a 110 mg /dl) (Nelson, 2007; Nelson, 2010).

Esta patología se caracteriza por una hiperglicemia persistente (glicemias superiores a 130 mg/dl), como consecuencia de una producción deficiente de insulina o de un impedimento en la acción de ésta en los tejidos periféricos, lo que impide la utilización de glucosa por parte de las células (Melián & Pérez, 2008).

Más allá de esta enfermedad, no debemos olvidar que las variaciones de glucosa no solo nos orientan a una enfermedad endocrinológica, sino que debemos tenerla presente en situaciones de estrés, dolor, problemas hepáticos, entre otros (Vizcarra – Apaza & Lázaro – De la Torre, 2022).

La etiología de la DM en el perro está considerada como multifactorial. Dentro de los factores desencadenantes se encuentran la predisposición genética, infecciones, enfermedades o medicamentos que producen resistencia a la insulina, obesidad, insulinitis inmunomediada y pancreatitis (Nelson, 2007; Nelson, 2010).

Se presenta con mayor frecuencia en perros adultos entre los 4 y 14 años, con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años. Existe una presentación juvenil que se da en perros menores de un año, pero es poco frecuente. Las hembras presentan el doble de probabilidad de presentar la enfermedad en relación a los machos (Wingfiel & Raffe, 2005).

La sintomatología que se presenta incluye poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, a pesar del aumento de consumo de alimento (Nelson, 2010).

Para el diagnóstico debemos tener presente los síntomas clínicos, hiperglicemia persistente y glucosuria (Nelson, 2007; Nelson, 2010).

Los medidores de glucosa portátiles (glucómetros) son rápidos y de uso sencillo. Estos orientan al diagnóstico, en caso de que ya esté diagnosticada permiten establecer un mejor manejo del paciente, ya sea en consultorio u hogar (Gerber & Freeman, 2016).

En el Uruguay, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que permita comparar los glucómetros de uso regular en la clínica, lo cual no permite saber cuál podría ser el más preciso y exacto a la hora de medir la glucemia en los caninos para realizar un buen diagnóstico y poder instaurar el tratamiento; y que el paciente alcance valores de glucemias estables.

## **2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1. Anatomía y fisiología del Páncreas**

El páncreas es una glándula accesoria del aparato digestivo, de color rosa grisáceo. Está ubicado retroperitonealmente, a nivel de la segunda y tercera vértebra lumbar. Su cabeza está en contacto con el duodeno y su cuerpo y cola se extienden transversalmente por la pared posterior del abdomen hacia el bazo (Fawcett,1995).

El páncreas se compone de una parte exocrina formada por células acinares y una parte endocrina formada por los islotes de Langerhans. Cada lóbulo pancreático está compuesto principalmente de células acinares que sintetizan y secretan enzimas digestivas aproximadamente unos 1200 ml diarios de jugo pancreático, el cual es liberado en la parte proximal del duodeno (Fawcett,1995). Este está compuesto por lipasa, tripsina y amilasa (Simpson, Maskell, Quigg & Markwell, 2008); estas enzimas degradan las proteínas (tripsina y quimiotripsina), carbohidratos (amilasa) y lípidos (lipasa y fosfolipasa). El componente endocrino está compuesto por islotes pancreáticos que secretan insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático (Dyce, 2012; König & Liebich, 2015).

#### **2.1.1. Anatomía del Páncreas**

El origen embrionario de esta glándula comienza de dos primordios que brotan de la porción proximal del duodeno, como un brote dorsal y otro ventral del duodeno. Los brotes se fusionan durante la embriogénesis para dar lugar al páncreas.

El conducto pancreático principal surge de la fusión del conducto ventral y la porción distal del conducto dorsal (McGavin & Zachary, 2007). Un ducto pancreático mayor drena la porción del páncreas que emerge del primordio ventral y se abre en el duodeno con el conducto biliar. El ducto menor (accesorio) sale de la porción del páncreas formada por el primordio dorsal y se abre en la cara opuesta de intestino (Dyce, 2012).

El páncreas consta de un cuerpo y dos lóbulos (lóbulo derecho o rama derecha duodenal y un lóbulo izquierdo del páncreas o rama izquierda esplénica). Estos lóbulos forman una U abierta caudalmente por la que pasa la vena porta. El lado izquierdo es más corto pero grueso, se encuentra sobre la superficie caudal del estómago hacia el bazo, dentro del omento mayor; y el lóbulo derecho es más delgado situándose en el mesoduodeno (Dyce, 2012).

El canino presenta un conducto pancreático (también llamado conducto de Wirsung) el cual se inicia en la cola y recorre longitudinalmente a través de la glándula aumentando su diámetro. Éste junto con el colédoco desembocan en la ampolla de Vater ubicada en el duodeno. Por otro lado, tenemos el conducto pancreático accesorio (conducto de Sartori) el cual desemboca en la papila menor del duodeno (Fawcett,1995).

Estos grandes conductos pancreáticos están revestidos por un epitelio cilíndrico bajo que contiene una cantidad moderada de células caliciformes. Están rodeados por una gruesa capa de tejido conjuntivo que contiene algunas células musculares lisas y abundantes células cebadas (Fawcett, 1995).

La irrigación proviene de las arterias pancreaticoduodenales craneal y caudal, ramas de arteria celiaca y arteria mesentérica craneal respectivamente. La arteria pancreaticoduodenal craneal para el lóbulo derecho del páncreas y la arteria pancreaticoduodenal caudal para el cuerpo y lóbulo izquierdo (Dyce, 2012; König & Liebich, 2015).

La inervación es por el nervio vago y por los nervios esplácnicos, a través del plexo nervioso esplácnico. Los vasos linfáticos drenan en los nódulos linfáticos pancreático duodenales que pertenecen al linfocentro celiaco (König & Liebich, 2015).

Histológicamente el páncreas es una glándula túbulo acinar compuesta que recuerda a un racimo de uvas. Está recubierto por una fina capa de tejido conjuntivo, que no forma una capsula fibrosa bien definida (Fawcett, 1995). Se presenta organizada en muchos lobulillos que están unidos entre sí por un estroma de tejido conjuntivo laxo por el cual corren los vasos sanguíneos, los nervios, los linfáticos y los conductos interlobulillares. La parte exocrina está formada por los acinos pancreáticos que presentan una forma redonda o alargada y están formados por 40 a 50 células piramidales, en una capa única. El tamaño de la luz varía de acuerdo al estado fisiológico de del órgano, es decir pequeño cuando está en reposo y se dilata cuando tiene una secreción activa (Fawcett, 1995).

El tejido endocrino está dividido en agregados celulares llamados Islotes de Langerhans. No son visibles a simple vista y se encuentran diseminados por todo el órgano, aunque son más numerosos en cola. En el humano constituye el 1 al 2 % del volumen de la glándula. Cada islote está formado por 2000 a 3000 células. Se encuentran como una masa compacta de células epiteliales en cuyo centro hay una red de capilares. Los islotes se encuentran separados del tejido acinar por una capa de fibras reticulares que se extienden en su interior revistiendo los capilares (Fawcett, 1995).

Los Islotes de Langerhans están formados por cuatro tipos de células, las células  $\alpha$  (alfa) las cuales secretan glucagón, células  $\beta$  (beta) que constituyen cerca del 60% del total de las células insulares y en general, están ubicadas en la región central del islote. Contienen gránulos citoplasmáticos de insulina con un centro pleomórfico (circular, en barra, Y o V) más denso y rodeado por un gran halo claro. Las células  $\delta$  (delta) representan entre el 5 a 10 % de los cúmulos y también son periféricas en el islote. Estas células secretan somatostatina, la cual está contenida en gránulos de secreción que son más grandes que los de las células  $\alpha$  y  $\beta$ . Los gránulos tienen poca densidad electrónica y no poseen ningún halo claro y por último células F que secretan polipéptido pancreático. Por lo tanto, la distribución de los diferentes grupos celulares dentro de los islotes es básicamente: las células  $\alpha$  en la periferia del islote, las células  $\beta$  (70% del volumen total de células) ocupando la parte central, entre ellas se encuentran las células  $\delta$  y las células F se encuentran muy distribuidas y son escasas (Fawcett, 1995).

### **2.1.2. Páncreas exocrino**

Las secreciones exocrinas del páncreas son indispensables para la digestión de los nutrientes complejos: proteínas, carbohidratos y lípidos. Son las células acinares del páncreas las que secretan enzimas, mientras que las células centroacinares y las de los conductos secretan una solución electrolítica rica en bicarbonato sódico (Bradley, 2014; Fawcett, 1995).

Las células acinares poseen un gran retículo endoplasmático rugoso en el que se sintetizan grandes cantidades de proteínas, las enzimas digestivas. Cada una de estas células puede producir más de 10 enzimas diferentes que secreta el páncreas (Bradley, 2014).

Las enzimas pancreáticas que digieren proteínas pueden ser potencialmente peligrosas para las propias células del páncreas, por lo que se sintetizan como zimógenos. Después de la síntesis, las enzimas y proenzimas se almacenan en vesículas o gránulos de zimógeno. Cuando las células son estimuladas, los gránulos de zimógeno se fusionan con la membrana plasmática y liberan su contenido a la luz de la glándula alcanzando el duodeno, donde se convierten en la forma activa de la enzima (Bradley, 2014).

Hay unas células especializadas cerca de la unión de los ácinos y los conductos que se denominan células centroacinares. Tienen como función modificar la composición electrolítica del fluido secretado por las células acinares (Bradley, 2014). La secreción pancreática es líquido que contiene electrolitos y una alta concentración de bicarbonato que neutraliza la ingesta acida que llega del estómago al duodeno, permitiendo así la acción de las enzimas pancreáticas (Bradley, 2014).

Las células pancreáticas poseen receptores de membrana para acetilcolina, colecistocinina y secretina (Bradley, 2014). La secretina es un polipéptido que estimula la secreción de un gran volumen de bicarbonato. La colecistocinina es una hormona peptídica que es secretada por la mucosa del duodeno y parte del yeyuno (Fawcett, 1995).

Estímulos visuales y olfatorios de alimentos estimulan la secreción pancreática, y se la conoce como fase cefálica. Se continua con la fase gástrica la cual es por la distensión del estómago. La función de estas fases es preparar al intestino para la llegada del alimento. La tercera fase (intestinal) es la secreción pancreática más intensa (Bradley, 2014).

### **2.1.3. Páncreas endocrino**

Como se nombró anteriormente, la parte endocrina se organiza en islotes que contienen cuatro tipos de células.

Células  $\beta$  que producen insulina, células  $\alpha$  que secretan glucagón, células  $\delta$  que producen somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático (Bradley, 2014; Fawcett, 1995). Existen otros tipos de células, que se encuentran en un menor porcentaje y se denominan células insulares menores. Estas constituyen alrededor del 5 % del tejido del islote y secretan sustancias diferentes como polipéptido pancreático, secretina, motilina, péptido intestinal vaso activo (VIP), entre otras (Ross & Pawlina, 2013). Aunque todas tienen funciones diferentes, todas participan del control de metabolismo y homeostasis de la glucosa (Bradley, 2014).

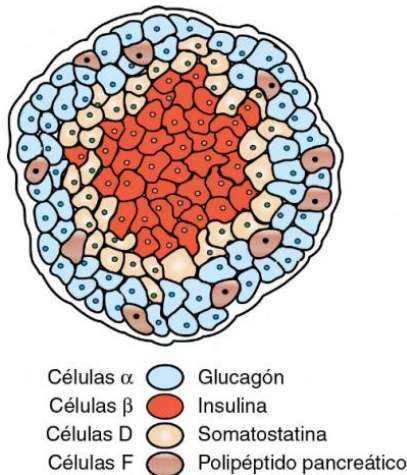


Figura 1. Islote pancreático (Bradley, 2014).

## 2.2. Fisiología. Hormonas Pancreáticas

### 2.2.1. Glucagón

Hormona proteica de 29 aminoácidos sintetizada por las células  $\alpha$ . Junto con la insulina se encarga del metabolismo de la glucosa. Tiene una secreción por parte del estómago que se llama glucagón intestinal, la cual es idéntica al glucagón pancreático (Bradley, 2014).

Se sintetiza en el retículo endoplasmático como molécula precursora, para luego ser empaquetada en el aparato de Golgi y su procesamiento final es en los gránulos secretores. Se libera por exocitosis y su metabolismo es hepático y renal. Tiene una semivida de 5 minutos (Bradley, 2014).

Sus funciones son reducir la síntesis de glucógeno e incrementar la glucogenólisis. Esto lleva a un incremento de las concentraciones de glucosa en sangre. También promueve la lipólisis y aumento de ácidos grasos (Bradley, 2014).

Las concentraciones bajas de glucosa en la sangre estimulan la síntesis de glucagón, por lo que, si no se secretara el glucagón para mantener las concentraciones de glucosa, se podría generar un shock hipoglucémico (Bradley, 2014).

### 2.2.2. Somatostatina

Péptido de 14 aminoácidos que inhibe la secreción de la hormona de crecimiento por parte de la pars distalis. Se ha encontrado en varios tejidos como cerebro, tracto gastrointestinal (GI) y células  $\delta$  de los islotes pancreáticos. La síntesis y secreción es similar a las hormonas proteicas. Su metabolismo es rápido (cerca de 5 minutos) y se produce principalmente en el hígado y los riñones (Bradley, 2014).

La principal función es la inhibición de la secreción de las hormonas producidas por el páncreas. Inhibe los procesos digestivos mediante la disminución de la absorción y digestión de nutrientes, reduce la motilidad y la actividad secretora del tracto GI (Bradley, 2014).

La secreción de somatostatina aumenta por los nutrientes (glucosa y aminoácidos), y por los neurotransmisores del sistema nervioso autónomo (adrenalina, noradrenalina y acetilcolina). Solo el glucagón estimula su secreción (Bradley, 2014).

### **2.2.3. Polipéptido pancreático**

Se produce por las células F y está compuesto por 36 aminoácidos. Su secreción se limita al páncreas y sus efectos se dirigen al tracto GI (inhibe la secreción de las enzimas pancreáticas y contracción de la vesícula biliar, aumenta vaciado gástrico y motilidad intestinal) (Bradley, 2014).

Las hormonas intestinales, entre ellas la colecistocinina, la secretina y la gastrina, estimulan la secreción del polipéptido pancreático. La estimulación del nervio vago y la ingesta de proteínas promueven su secreción, mientras que los carbohidratos y las grasas tienen poco efecto (Bradley, 2014).

### **2.2.4. Insulina**

Es una proteína pequeña formada por dos cadenas A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) unidos por dos puentes disulfuro. La insulina canina es más parecida a la humana, y es idéntica a la porcina en su estructura de aminoácidos (Bradley, 2014).

La síntesis de la insulina es bifásica: tiene una fase aguda donde se libera la insulina preformada y una fase crónica donde es necesaria la síntesis proteica. Por lo tanto, la liberación inicial aguda está dada por la insulina preformada en los gránulos. Esta es seguida por la fase crónica en la cual se debe sintetizar de cero. La insulina se metaboliza en el hígado y los riñones. Las enzimas reducen los puentes disulfuro que unen las cadenas A y B, que se convierten en objeto de la actividad proteasa, que las reduce a péptidos y aminoácidos. La semivida de la insulina es de alrededor de 10 minutos (Bradley, 2014).

En los tejidos la presencia de insulina es necesaria para que las células puedan internalizar la glucosa. De esta manera facilita el uso de la glucosa, principalmente la glucólisis y promueve la producción de glucógeno en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético (Bradley, 2014). Además, disminuye la actividad de las enzimas hepáticas que participan en la conversión de aminoácidos en glucosa. En el tejido adiposo promueve la síntesis de triglicéridos, aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa localizada en el endotelio de los capilares de los tejidos extra hepáticos que promueven el movimiento de ácidos grasos hacia el tejido adiposo y disminuye la lipólisis (Bradley, 2014.) Cabe destacar que las células del cerebro no necesitan insulina para capturar glucosa, porque los transportadores de ésta en el cerebro se regulan de forma diferente y se localizan permanentemente en la membrana celular. Por lo tanto, incluso en situaciones en las que la concentración de glucosa se ve alterada como ocurre en enfermedades como la diabetes, en la cual los niveles de insulina se presentan disminuidos, las células cerebrales continúan recibiendo un suministro adecuado de glucosa; siempre y cuando la sangre contenga una concentración de glucosa dentro de los valores normales (Bradley, 2014).

#### **2.2.4.1. Producción de insulina**

La insulina comienza con la formación de una pre insulina polipeptídica en el retículo endoplasmático rugoso (RER). Los ribosomas del RER traducen el ARNm preexistente para la síntesis de la insulina, y generan una cadena polipeptídica denominada preprohormona insulínica. La preprohormona a su vez, se desdobra en

el retículo endoplásmico dando como resultado una prohormona llamada proinsulina, péptido que contiene de 81 a 86 aminoácidos. Con respecto a la estructura de la proinsulina está formada por 3 cadenas peptídicas A y B y la cadena C de conexión (figura 2) (Ross, 2012). En el complejo de Golgi por acción enzimática se escinde la cadena de conexión C y la proinsulina se transforma en insulina, la cual contiene 51 aminoácidos distribuidos en las cadenas A y B unidas por puentes disulfuro. Finalmente, la insulina y las porciones de péptido C son empaquetados en gránulos secretores limitados por una membrana. Por lo tanto, la liberación inicial aguda está dada por la insulina que estaba preformada en los gránulos. Ésta es seguida por la fase crónica en la cual se debe sintetizar de cero (Bradley, 2014; Ruckebusch, 1994).

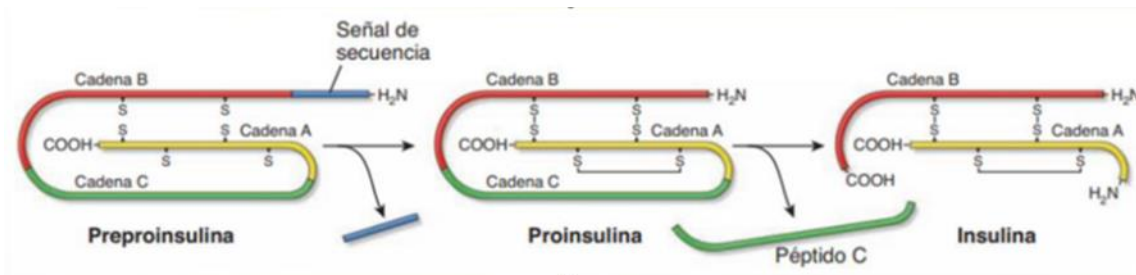


Figura 2. Procesamiento postraduccional de la insulina (Ross,2012).

La insulina se metaboliza en el hígado y los riñones. Las enzimas reducen los puentes disulfuro que unen las cadenas A y B, que se convierten en objeto de la actividad proteasa, que las reduce a péptidos y aminoácidos. La semivida de la insulina es de alrededor de 10 minutos (Bradley, 2014).

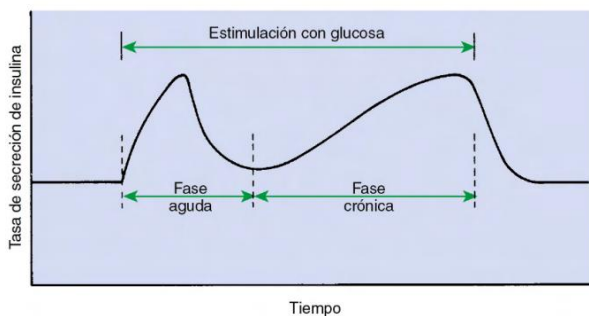


Figura 3. Cinética de secreción de insulina por la célula  $\beta$  en respuesta al estímulo constante de glucosa (Bradley, 2014).

#### 2.2.4.2. Liberación de la insulina

La insulina en una situación normal se une a su receptor y activa la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT), para que esta sea transportada al interior de la célula. Dentro de la célula es metabolizada para obtener energía. Cuando el páncreas no produce insulina, no hay interacción de esta hormona con su receptor y por lo tanto no existe señalización que promueva la expresión de los transportadores GLUT, impidiendo la internalización de glucosa y generando un incremento de ésta a nivel sanguíneo, que consecuentemente lleva al estado de hiperglucemia. Este fenómeno

está asociado a la DM tipo I. Alternativamente puede ser que el páncreas produzca insulina; sin embargo, el receptor de esta hormona ha perdido la capacidad de activarse y enviar señales intracelulares, lo que impide total o parcialmente la expresión de los transportadores GLUT, produciendo así hiperglucemia, y es un mecanismo asociado a la DM tipo II (Guyton & Hall, 2006).

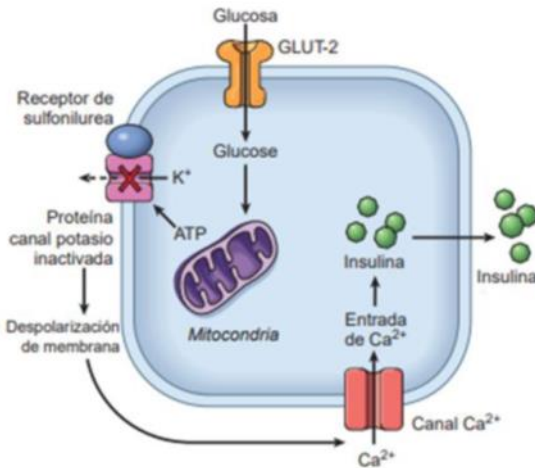


Figura 4. Mecanismo de secreción de insulina (Robbins et al, 2010).

#### 2.2.4.3. Control de la secreción de insulina

El control de la insulina es mediante una retroalimentación positivo en el que las concentraciones elevadas de glucosa tienen como consecuencia la elevación de las concentraciones de insulina. Hormonas gastrointestinales (GI) como la gastrina, la colecistocinina, la secretina y el péptido inhibidor gástrico estimulan la secreción de insulina. Por otro lado, las catecolaminas disminuyen la secreción (Bradley, 2014).

En ausencia de insulina, la glucosa no puede ingresar a las células, salvo en el sistema nervioso como se dijo anteriormente. Por lo tanto, el exceso de glucosa en sangre determina una hiperglicemia que da lugar a la eliminación de glucosa por orina (glucosuria), la cual genera aumento de la micción (poliuria) por consiguiente el aumento del consumo de agua por parte del paciente (polidipsia). Se activan células del hipotálamo que controlan el apetito, incrementando el hambre y llevando a un aumento en el apetito (polifagia) (Fawcett, 1995).

#### 2.2.4.4. Efectos de la insulina en el metabolismo

La insulina es una hormona que está asociada al exceso de energía. Es decir, que cuando hay una alimentación con contenido energético alto, como hidratos de carbono, se desencadena la liberación de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. Por lo tanto, la principal función de la insulina es estimular las reacciones anabólicas por parte del metabolismo, permitiendo que en la membrana plasmática de las células blanco incremente principalmente la entrada intracelular de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y de los iones potasio y magnesio. De esta manera aumenta la oxidación de glucosa en los tejidos blanco, estimulando el almacenamiento de glucógeno mediante la glucogenogénesis en hígado y musculo, mientras que lo que no puede almacenarse como glucógeno se transforma en grasa y se acumula en el tejido adiposo a través de la lipogénesis. Por otra parte, la insulina minimiza las acciones antagónicas como gluconeogénesis, lipolisis, cetogénesis y proteólisis (Ruckebusch et al, 1994; Guyton & Hall, 2006).



Por lo tanto, cuando se ingieren alimentos ricos en carbohidratos, éstos son absorbidos en el intestino, pasando a la sangre y elevando rápidamente la glucosa. Este aumento en la glucemia desencadena liberación rápida de grandes cantidades de insulina, que facilitan el depósito de la glucosa en el tejido muscular, el tejido adiposo y en hígado (Guyton & Hall, 2006).

La insulina además de aumentar el consumo de glucosa por parte de los tejidos al mismo tiempo reduce la utilización de grasas. Sin embargo, cuando la cantidad de glucosa en sangre supera a la utilización por parte de los tejidos, así como también, a la que se puede depositar en forma de glucógeno en el hígado, la insulina estimula la conversión de ese exceso de glucosa en ácidos grasos que se empaquetan como triglicéridos dentro de proteínas de baja densidad depositándose en el tejido adiposo (Guyton & Hall, 2006).

También estimula la síntesis y el depósito de proteínas. Luego de la ingesta de alimento, la insulina, al igual que la hormona de crecimiento, se encarga de promover el transporte de distintos aminoácidos dentro de la célula, y de aumentar la traducción de ARNm. Estas acciones generan que se eleve la formación de proteínas en un periodo corto de tiempo (Guyton & Hall, 2006). Cuando hay escasez de insulina, se invierten las acciones y comienza el catabolismo de proteínas dentro de la célula. Se liberan grandes cantidades de aminoácidos a circulación que se destinan a fines energéticos o viajan hasta hígado en donde se utilizan como sustrato para hacer la neoglucogénesis (Guyton & Hall, 2006).

#### 2.2.4.5. Transportadores de glucosa

Los transportadores de glucosa (GLUT) son los que se encargan de la difusión facilitada de los carbohidratos a través de las membranas celulares. Si bien existen 7 tipos de transportadores, el más destacado es el GLUT 4 ya que es estimulado por la insulina. El 90 % de GLUT-4 que se encuentra en músculo y tejido adiposo, está dentro de vesículas en el citoplasma de las células sensibles a la insulina. Cuando se activan los receptores insulínicos, las vesículas se movilizan y fusionan con la membrana citoplasmática aumentando el número de transportadores en la misma (Figura 5). Cuando cesa la presencia de insulina luego de 3 a 5 minutos hay endocitosis en las zonas de la membrana con los transportadores, y las vesículas regresan al citoplasma (Barrett, Barman & Brooks, 2012).

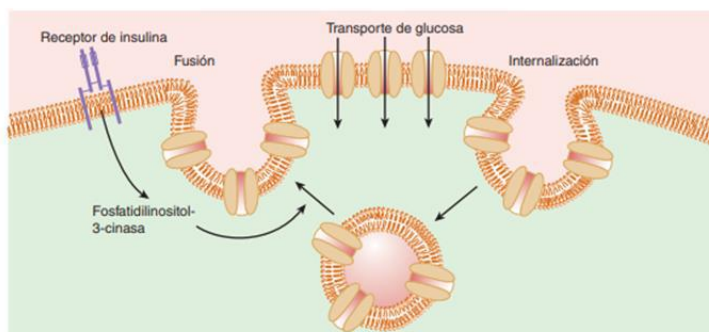


Figura 5. Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4 (Barrett, Barman & Brooks, 2012).

### **2.3. Diabetes Mellitus en caninos**

El trastorno más frecuente del páncreas endocrino es la Diabetes Mellitus, se asocia a una deficiencia completa o parcial de insulina a causa de una secreción insuficiente por parte de las células beta (Nelson, 2007; Nelson, 2010).

"La Diabetes Mellitus es un término colectivo para los trastornos metabólicos heterogéneos cuyo principal hallazgo es la hiperglicemia crónica" (Petersmann, 2019).

Es una endocrinopatía clasificada dentro de las enfermedades metabólicas cuyo origen orgánico deviene en el paciente canino por la disfunción en la capacidad del organismo para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea y tisular en homeostasis, producto de una absoluta o relativa pérdida de la capacidad del organismo para sintetizar la insulina o resistencia a ejercer su función, a causa de deficiencia en la actividad de los receptores GLUT, para permitir el ingreso de glucosa al interior de la célula (Cervantes-Villagrana & Presno-Bernal, 2013; Nelson, 2007).

En los humanos se puede hacer una clasificación en tipo 1 y tipo 2. La DM tipo 1 representa el 10% de los pacientes diabéticos y se caracteriza por un problema inmunitario de las células beta pancreáticas, deficiencia de insulina y suele aparecer en la niñez. La DM tipo 2 se asocia con obesidad y se caracteriza por una resistencia a la insulina y suele darse en la edad adulta (Davison, 2015).

La DM en perros es más similar al tipo 1 en humanos. Al momento del diagnóstico la mayoría de los perros no son capaces de sintetizar y secretar cantidades adecuadas de insulina endógena en respuesta a la hiperglicemia (Davison, 2015; Nelson & Reusch, 2014).

#### **2.3.1. Clasificación de diabetes mellitus**

##### **2.3.1.1. DM insulino dependiente**

La etiología es desconocida, pero se cree que es multifactorial. Se estima que existe una predisposición genética (Nelson, 2007). Se vio predisposición en las razas terriers, beagles, samoyedos, schnauzers miniaturas, caniches, springer spaniels ingleses y keeshonden, mientras que el bóxer, pastor alemán y Golden retriever tienen un riesgo reducido (Behrend et al, 2018; Davison, 2015; Hoenig, 2002; Nelson, 2007).

Se caracteriza por una hipoinsulinemia permanente y la necesidad de recibir insulina de manera exógena para poder mantener el control de glucosa (Nelson, 2007).

Las alteraciones histológicas comunes que se ven son la reducción del número y del tamaño de los islotes pancreáticos, reducción del número de células beta en el interior de los islotes y vacuolización y degeneración de las células beta (Nelson, 2007).

Una de las causas de la destrucción de las células beta está dada por el sistema inmune. Las células beta del páncreas, son destruidas y pierden de manera irreversible su capacidad de secretar insulina, por tal motivo se le ha clasificado como una enfermedad autoinmune (Nelson, 2007).

En estos casos se evidencio una infiltración de leucocitos en los islotes pancreáticos, y una respuesta inmune de anticuerpos dirigidos contra células pancreáticas, insulina, proinsulina y la carboxilasa de ácido glutámico (Álvarez – Linares, Ávila – Ramos, López -Briones, 2017; Nelson, 2007). En algunos perros se reportó una presentación grave por una deficiencia congénita absoluta de las células beta e hipoplasia o aplasia de los islotes pancreáticos (Nelson, 2007).

Los islotes pancreáticos también se pueden ver afectados por enfermedades o medicamentos antagonistas de la insulina, obesidad y pancreatitis (Behred et al, 2018; Davison, 2015; Nelson, 2007; Nelson, 2010).

Por otra parte, la asociada a pancreatitis representa del 28 al 40%, en estos casos además de los síntomas de DM, puede coexistir síntomas como dolor abdominal, vómitos y anorexia (Davison, 2014).

#### 2.3.1.2. DM no insulino dependiente

Es poco frecuente la presentación en perros, se presenta en gatos. Se suele asociar a trastornos o fármacos antagonistas de insulina. En lo humanos la obesidad, la genética y la amilodosis de los islotes son factores para el desarrollo de la enfermedad (Nelson, 2007).

Los estimulantes de la secreción de insulina también estimulan la secreción de amilina. Ésta actúa como una hormona neuroendocrina la cual interviene en la regulación de la glucosa. Genera una desaceleración del ritmo de tránsito de los alimentos desde el estómago al intestino delgado para su absorción, inhibe la secreción de glucagón y la estimulación de la saciedad. Una secreción crónica de insulina y amilina como se ve en los obesos, provoca agregación y depósito de amilina en los islotes pancreáticos. Las fibrillas de amiloide que se forman son citotóxicas y generan la apoptosis de las células beta, llevando de esta manera a la deficiencia de la secreción de insulina (Nelson, 2007).

Una demanda continua de secreción de insulina en respuesta a la resistencia de la misma, puede agravar el problema en los islotes pancreáticos y reducir aún más la población de las células beta (Nelson, 2007).

La obesidad produce una resistencia a la insulina reversible debido a la inhibición de los receptores de insulina y una alteración de la afinidad de la unión de la insulina con el receptor (Nelson, 2007).

#### 2.3.1.3. Diabetes Mellitus transitoria

Se presenta más en gatos y raramente en perros (Nelson, 2007).

Los pacientes presentan alguna alteración en los islotes pancreáticos (ejemplo: amiloidosis, degeneración) y una disminución en la cantidad de células pancreáticas. La secreción en las células beta se inhibe de forma reversible como resultado del agravamiento de la intolerancia de los hidratos de carbono. Una hiperglucemia crónica altera la secreción de insulina en las células beta e induce una resistencia a la insulina periférica a través de la activación de la inhibición de los transportes de glucosa y un defecto en la acción de la insulina posterior al transporte (Nelson, 2007).

En perros, se suele producir en animales con diabetes subclínica tratados con fármacos antagonistas de la insulina (glucocorticoides) o en fases iniciales de un

trastorno antagonista de insulina (diestro en hembra, hiperfunción cortico suprarrenal). Los perros presentan una masa de células reducida, aunque es suficiente para mantener la tolerancia a los hidratos de carbono, pero no es capaz de secretar una cantidad suficiente para mantener los valores normales de glicemia (Nelson, 2007).

#### 2.3.1.4. Diabetes gestacional

La hiperglicemia en diabetes gestacional y en la fase de diestro, se presenta debido a que la progesterona induce resistencia a la insulina. Esto sucede debido a una disminución en el número o la velocidad de expresión de los receptores de insulina. La resistencia a la insulina se inicia a partir del día 30 de gestación y va aumentando durante el periodo gestacional. En el diestro, los niveles de glucosa son más elevados que en el resto de las fases del ciclo estral; por lo tanto, los primeros signos de intolerancia a la glucosa se presentan 30 días después del estro, y el diagnóstico suele establecerse 15 días más tarde. Si después del parto o del diestro la perra sigue con los signos clínicos, se considera que tiene otro tipo de DM (Álvarez – Linares, Ávila – Ramos, López -Briones, 2017).

### 2.3.2. Fisiopatología de Diabetes Mellitus

La deficiencia de insulina causa una disminución de la utilización de la glucosa, aminoácidos y lípidos por parte de los tejidos y activa la glucogenólisis y gluconeogénesis. Esto genera un acumulo de glucosa en sangre llevando a una hiperglicemia. Como consecuencia, y en conjunto con la glucosa que ingresa con la dieta, se llega a valores que superan los 180 a 220 mg/dl. Valores superiores a 180 mg/dl nos orientan a un diagnóstico de DM. En este punto las células de los túbulos renales superan su capacidad para reabsorber la glucosa, provocando glucosuria. La glucosuria lleva a una diuresis osmótica que trae consigo la poliuria (Nelson, 2007).

La pérdida de peso se produce asociada a la incapacidad que tienen los tejidos para poder internalizar la glucosa. La interacción entre el centro de la saciedad y el centro de alimentación, ambos ubicados en el hipotálamo, es la responsable de controlar la cantidad de alimento que se ingiere. El centro de la saciedad luego de la ingestión de alimentos inhibe al centro de la alimentación. La cantidad de glucosa que llega al centro de la saciedad afecta directamente la sensación de hambre, por lo que, a mayor cantidad de glucosa, menor será la sensación de hambre y viceversa. La glucosa puede ingresar a las células del centro de la saciedad mediante la insulina. Por lo que, en el diabético, al tener una alteración en la insulina, la glucosa no penetra en las células del centro de la saciedad, por lo que éste no inhibe el centro del hambre. Debido a esto el paciente presenta polifagia a pesar de que exista una hiperglicemia (Nelson, 2007).

### 2.3.3. Síntomas

Los motivos que generan la primera consulta por parte del propietario son poliuria, polidipsia, polifagia y ceguera repentina (Behrend et al, 2018; Nelson, 2007; Nelson, 2010).

Debe realizarse una exhaustiva anamnesis, interrogando al propietario sobre los síntomas que presenta el paciente, que en general son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Estos síntomas se presentan cuando los niveles de glucosa en sangre llegan a de 180-220 mg/dl (Álvarez – Linares, Ávila – Ramos, López - Briones, 2017).

Muchos de los caninos son obesos, pero si no son tratados durante mucho tiempo, pueden presentar adelgazamiento, pero rara vez están caquécicos salvo que tengan otras enfermedades concomitantes (Nelson, 2007).

La capa de pelo puede presentarse opaca, sin brillo, áspera y con presencia de escamas por hiperqueratosis (Nelson, 2007).

Por otra parte, debido al aumento de la movilización de grasa se produce una lipidosis hepática, hepatomegalia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aumento del catabolismo (Álvarez – Linares et al, 2017; Behrend et al, 2018, Nelson, 2007).

Las cataratas ocurren al menos en el 75% de los perros diabéticos (Panciera & Carr, 2007). Éstas se generan por un acúmulo de glucosa que atrae agua en el cristalino del ojo, dando lugar a la hinchazón y a la rotura de fibras de la lente óptica, es un proceso irreversible (Álvarez – Linares et al, 2017).

En consecuencia, si el propietario no advierte la presencia de los síntomas antes descritos, puede evolucionar la enfermedad y presentar síntomas sistémicos como letargo, inapetencia, vómitos y debilidad. Pudiendo llegar a una acidosis metabólica y cetonemia (Nelson, 2007).

#### **2.3.4. Diagnóstico**

El diagnóstico de DM se basa en la presencia de los síntomas de la enfermedad anteriormente descritos, hiperglucemia persistente en ayunas (mayor de 180 a 220 mg/dl en perros) y glucosuria persistente (Behrend et al, 2018; Nelson, 2010). Las hiperglucemias leves (130 a 180 mg/dl) son asintomáticas y suelen ser hallazgos inesperados e insospechados (Nelson, 2010).

Es importante demostrar la existencia de hiperglucemia y glucosuria persistente ya que la hiperglucemia distingue la DM de la glucosuria renal primaria, mientras que la glucosuria diferencia la DM de otras causas de hiperglucemia (Nelson, 2007). Debe realizarse una exploración detallada del estado general del perro para poder identificar la evolución de la patología (animal diabético sin cetosis y animales diabéticos con cetosis) y concomitantemente posibles enfermedades que puedan causar o contribuir a la intolerancia de los carbohidratos (ejemplo hiperadrenocorticismos), o que deriven de tal intolerancia (ejemplo cistitis bacteriana) o que requieran una modificación de tratamiento (ejemplo pancreatitis) (Nelson, 2010).

La evaluación de laboratorio mínima para cualquier perro diabético debe incluir un hemograma completo, perfil bioquímico sérico, glicemia y análisis de orina; en hembras no castradas se debe determinar la concentración sérica de progesterona (Nelson 2010).

##### **2.3.4.1. Hemograma**

Los resultados suelen ser normales (Nelson, 2015). Se puede observar una disminución en el valor de hematocrito (Alvares-Linares et al, 2017). Puede presentarse una elevación en el recuento de los glóbulos blancos a causa de un proceso infeccioso o inflamatorio (Álvarez – Linares et al, 2017; Nelson, 2015).

#### 2.3.4.2. Perfil bioquímico

La prevalencia y gravedad de las anomalías identificadas en el panel bioquímico dependen de la duración de la diabetes no tratada y la presencia de enfermedades concomitantes. En los pacientes diabéticos se presenta hiperglucemia e hipercolesterolemia (Nelson, 2015).

Las concentraciones de colesterol y triglicéridos están aumentadas en pacientes diabéticos. La insulina es un inhibidor de la lipólisis y oxidación de ácidos grasos libres, por lo que, durante un estado de deficiencia de la insulina, se reduce la actividad de la lipoproteína lipasa y se activa la lipasa sensible a hormonas determinando una producción hepática de triglicéridos. La actividad de la lipasa sensible a hormonas da como resultado la liberación de grandes cantidades de ácidos grasos. Éstos son convertidos en el hígado a triglicéridos, empaquetados en partículas de VLDL y secretados a la circulación (Nelson, 2015).

La actividad de la fosfatasa alcalina (FAS) y la alanina aminotransferasa (ALT) elevadas están presentes en el 50% de los pacientes diabéticos (Panciera & Carr, 2007; Nelson, 2015). Si la elevación de la FAS es superior a 800U/L debe plantearse la posibilidad de un hiperadrenocorticismismo concurrente; y en casos de ALT superior a 600U/L sospechar de hepatopatías (Nelson, 2015).

Las concentraciones de urea en sangre y creatinina sérica suelen ser normales en pacientes diabéticos sin complicaciones. Si se presenta una elevación en estos parámetros deberá descartarse una posible insuficiencia renal (Nelson, 2015).

#### 2.3.4.3. Uroanálisis

En el uroanálisis se evalúa las características físicas y químicas de la orina. En relación a las características físicas, se puede apreciar un color amarillo claro, olor leve y densidad baja cuando se presentan grandes volúmenes de orina o una densidad alta cuando los volúmenes de orina son bajos. Por otro lado, las características químicas son: pH en un rango de 5.5 a 7.5; con una cantidad mínima (casi indetectable) de proteínas, no presencia de glucosa, la bilirrubina puede encontrarse en cantidades traza y no debe existir presencia de cuerpos cetónicos (Álvarez – Linares et al, 2017).

Los cambios encontrados en el análisis de orina de un paciente diabético son glucosuria, cetonuria, proteinuria y bacteriuria con o sin hematuria asociada (Nelson, 2015). El paciente con diabetes no complicada normalmente tiene glucosuria, pero sin cetonuria (Álvarez – Linares et al, 2017; Nelson, 2015).

La densidad de la orina suele estar entre 1025 y 1035 (Nelson, 2015). Por otra parte, la proteína puede ser el resultado de una infección del aparato urinario o daño glomerular secundario a la ruptura de la membrana basal (Nelson, 2015).

#### 2.3.4.4. Enzimas pancreáticas

Debe valorarse la presencia de pancreatitis en un perro diabético recién diagnosticado. Para lo cual se debe seguir una ruta diagnóstica basada en los síntomas del paciente, y el estudio de enzimas pancreáticas; la lipasa pancreática

específica es actualmente el análisis de sangre de elección para detectar pancreatitis (Nelson, 2015). El diagnóstico debe ser complementado con un método de diagnóstico por imagen, en este caso mediante ecografía abdominal, que evidencia en general un páncreas inflamado generalmente aumentado de tamaño, con márgenes indefinidos (Nelson, 2015). La medición de la inmunorreactividad a la tripsina sérica (TLI) ya no se recomienda para identificar pancreatitis, sino que se utiliza más para la insuficiencia pancreática exocrina (Nelson, 2015).

#### 2.3.4.5. Concentración de insulina sérica

La medición de concentración de insulina sérica no es parte de la rutina. Identificar un aumento en sangre de insulina en un perro diabético recién diagnosticado, sugiere la presencia de células beta funcionales y la presencia de un trastorno antagonista de la insulina. Pero, la mayoría de los perros diabéticos recién diagnosticados tienen una concentración de insulina baja o indetectable (Nelson, 2015).

Es frecuente que algunos propietarios no adviertan los signos de la enfermedad y los pacientes desarrollan una cetoacidosis diabética (CAD). Ésta se presenta debido a la utilización de cuerpos cetónicos (acetoacetato, betahidroxibutirato y acetona). Éstos se producen mediante la oxidación de ácidos grasos no saturados libres en el hígado y tejidos como fuente alternativa de energía en ausencia de la glucosa. Este cuadro agrava el estado del paciente, las concentraciones altas de cuerpos cetónicos producen mayor diuresis osmótica, pérdida de electrolitos, pudiendo llevar a una deshidratación celular mortal (Nelson, 2010).

#### 2.3.4.6. Ecografía.

La hepatopatía vacuolar degenerativa se presenta con otros trastornos primarios en perros. Estas hepatopatías suelen estar asociadas a un aumento difuso del parénquima, ecogenicidad (los vasos porta se observan con dificultad) y hepatomegalia (bordes hepáticos redondeados). El parénquima puede presentarse heterogéneo o evidenciar focos nodulares hipoecoicos o hiperecoicos, posiblemente debido a la hiperplasia nodular o nódulos regenerativos (d'Anjou & Penninck, 2015). Se puede observar una hiperecogenicidad difusa (hígado más brillante) en hepatopatías metabólicas y endocrinas como la diabetes (Lisciandro, 2014).

### 2.3.5. Tratamiento

El tratamiento del perro diabético tiene como objetivo el control de la hiperglicemia y se basa en tres pilares fundamentales insulina, dieta y ejercicio, así como prevención o control de las enfermedades concurrentes antagonistas de la insulina y mediante la suspensión de la medicación que causa resistencia a la misma. Las complicaciones de la diabetes mellitus incluyen: hipoglucemia, cetoacidosis, cataratas, lipodosis hepática, pancreatitis, infecciones, retinopatía, nefropatía diabética, neuropatía diabética (Herrtage, 2009; Nelson, 2010).

El veterinario también debe evitar que el animal desarrolle hipoglucemia, que es una complicación grave y potencialmente fatal de la terapia. Un estadio de hipoglucemia grave, producida por una sobredosis de insulina puede causar daños irreversibles en el cerebro e incluso la muerte; por lo que uno de los objetivos más importantes del tratamiento de los perros diabéticos es evitar la hipoglucemia inducida por el tratamiento con insulina (Hess & Ward, 2000; Difazio & Fletcher, 2016).

Es imprescindible una buena comunicación con el propietario, esto es fundamental para lograr un buen manejo terapéutico del paciente, por lo tanto, es necesario lograr que el propietario se familiarice con las jeringas y las agujas, la forma de administrar la insulina por vía subcutánea, a controlar la glucosuria mediante tiras reactivas para la orina, y a identificar y tratar los episodios de hipoglucemia, y así evitar fracasos posteriores en el tratamiento (Pérez Alenza & Arenas Bermejo, 2014).

#### 2.3.5.1. Insulina

Una vez establecido el diagnóstico de diabetes, se debe considerar que el perro padece una diabetes mellitus insulino dependiente e iniciar el tratamiento con insulina, el cual es esencial.

Este tratamiento debe ser cuidadoso y responsable dado que debe tener en cuenta que el tratamiento excesivo de insulina puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipoglucemia en las primeras 24 horas de tratamiento (Nelson, 2007).

La insulina se encuentra en múltiples formas que difieren en cuanto a su concentración, duración, pureza y costo. Existen tres grupos generales de insulina para perros que son de acción, rápida, intermedia y prolongada (Álvarez – Linares et al, 2017).

La insulina de acción rápida se presenta en forma de solución, que puede administrarse por cualquier vía, intravenosa (IV), intramuscular (IM) y subcutánea (SC). Su acción se inicia dentro de un rango de una a cuatro horas, y su tiempo de vida media en el organismo es de ocho horas. La actividad de la insulina de acción intermedia oscila en un promedio de nueve horas, y tiene un tiempo de vida media en el organismo de 24 horas; esta presentación es más utilizada, debido a que se requiere sólo una administración al día. La insulina de acción prolongada tiene actividad durante las 12 horas post administración, y tiene un tiempo de vida media en el organismo largo de entre 24 a 36 horas, siendo administrada por vía subcutánea una dosis diariamente (Álvarez – Linares et al, 2017).

La insulina utilizada en el tratamiento de la DM en perros se deriva principalmente del porcino. Las moléculas de insulina porcina presentan alta homología a la insulina canina, de tal modo que resulta poco antigénica y teóricamente tiene menos probabilidades de inducir la formación de anticuerpos anti-insulina tras un uso prolongado (Álvarez – Linares et al, 2017).

##### 2.3.5.1.1. Manejo de la insulina

Las preparaciones de insulina se comercializan sólo en dosis de: 40 unidades/ml y 100 unidades/ml (Álvarez – Linares et al, 2017).

La insulina es estable a temperatura ambiente durante 18 meses; sin embargo, se recomienda que los viales se mantengan en la puerta de la heladera (Nelson, 2007; Álvarez et al, 2017). Igual cabe destacar que se debe tener presente la fecha que tiene de vencimiento (Álvarez – Linares et al, 2017).

Antes de que la insulina sea administrada, debe de agitarse suavemente hasta generar una suspensión homogénea, para evitar errores en la dosificación (Álvarez – Linares et al, 2017).



Existen factores que influyen en la absorción de insulina, entre ellos están: la vía de administración; por ejemplo, por vía cutánea, la localización de la inyección, el estado de la piel, el volumen y concentración de insulina son importantes en la absorción del medicamento (Álvarez – Linares et al, 2017). Las zonas donde se aplica la inyección deben de alternarse frecuentemente, para evitar la formación de hematomas y procesos inflamatorios; las zonas subcutáneas dorso-lumbar resultan muy apropiadas y efectivas en perros (Álvarez – Linares et al, 2017).

#### 2.3.5.1.2. Tipos de insulinas

##### 2.3.5.1.2.1. Insulina bifásica- Caninsulin®

Es una insulina porcina altamente purificada. Se presenta como 30% de insulina-zinc amorfa y 70% de insulina-zinc cristalina suspendida en solución acuosa. Contiene metilparahidroxibenzoato como conservador. Es una insulina de acción intermedia que contiene tanto insulina amorfa como cristalina en una proporción de 3.5:6.5. En los perros diabéticos, la concentración pico de insulina en plasma ocurre aproximadamente entre 2 y 6 horas después de haber administrado la inyección por vía subcutánea y la insulina permanece por encima del nivel anterior a la inyección durante un periodo de 14 a 24 horas. La dosis inicial es 0,5UI/kg una vez al día (Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

##### 2.3.5.1.2.2. Insulinas basales

Son aquellas de absorción lenta, escaso o nulo pico de acción y larga duración de acción. Esto permite simular un patrón de secreción basal de insulina, en otras palabras, la secreción de insulina que mantiene la glucemia bajo control en condiciones de ayuno (Vedilei & Marante, 2012). Entre ellas difieren en su inicio de acción, pico máximo, duración máxima y variabilidad de absorción (Mata, 2017).

##### Insulina neutral protamine Hagedorn (NPH) ®

Es una insulina humana de acción intermedia que se obtiene añadiendo protamina a la insulina humana regular. Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 horas y su duración efectiva es de 12 horas. Se puede administrar en una o dos dosis. Es necesario agitarla antes de su administración para garantizar su homogeneización y así evitar variaciones en las unidades administradas y en su absorción (Mata, 2017).

##### Insulina detemir

Es un análogo soluble de insulina que se obtiene de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, sumando a la molécula de insulina el ácido mirístico, que forma un complejo que se une de forma reversible a la albúmina, con lo que su absorción se hace más lenta y se prolonga su duración de acción. Tiene menor variabilidad en su absorción (al igual que la glargina), en comparación con la NPH. La duración de acción de la insulina detemir es dependiente de la dosis. Es de 12 horas para dosis de 0,2 U/kg y de 20 horas para dosis de 0,4 U/kg (Mata, 2017).

##### Insulina glargina

Es un análogo de insulina que se obtiene por tecnología de ADN recombinante de *Escherichia coli* en el que se ha sustituido asparagina por glicina en la posición 21 de la cadena A de la insulina, y se han añadido dos moléculas de arginina en la posición 30 de la cadena B. El inicio de acción es más lento que el de la insulina NPH humana, y su perfil de acción, más suave y sin picos, y presenta una duración de acción prolongada de hasta 18-24 horas. También tiene una menor variabilidad en su absorción que la NPH, por lo que reproduce mejor la secreción basal fisiológica de insulina. Debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero todos los días a la misma hora, aunque es preferible administrar por la mañana cuando aparecen hipoglucemias nocturnas (Mata, 2017).

#### Insulina degludec

Es un análogo de insulina obtenida de *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Se diferencia de la insulina humana por la delección del último aminoácido de la cadena B y la adición de un ácido glutámico unido desde la LysB29 al ácido graso hexadecanoico. Esto le confiere la propiedad de formar multihéxámeros tras la inyección subcutánea, lo que da lugar a un depósito soluble subcutáneo, con lo que se consigue una secreción estable y una semivida superior a 24 horas. La duración de la acción mayor es de 42 horas. Se aconseja su administración diaria y a la misma hora, pero las características descritas permiten una alta flexibilidad en su administración, con períodos de tiempo entre dos dosis que van desde un mínimo de 8 horas hasta un máximo de 42 horas (Mata, 2017).

#### 2.3.5.1.2.3. Insulinas prandiales

Son las insulinas de acción corta que permiten controlar las variaciones glucémicas posprandiales y constituyen un complemento a las insulinas basales para replicar el patrón fisiológico de secreción de insulina en respuesta a la ingesta de hidratos de carbono (Mata, 2017).

#### Insulina rápida

También llamada insulina regular o insulina cristalina. Es una insulina humana que no incluye sustancias que retardan su absorción. Tras su inyección subcutánea, su acción se inicia a los 30 minutos, su pico máximo se produce entre las 2 y 4 horas y su duración máxima es de 6 horas. Presentan un mayor riesgo de hipoglucemias que los análogos rápidos, por lo que han ido perdiendo progresivamente protagonismo en las pautas de múltiples dosis (Mata, 2017).

#### Análogos ultrarrápidos

Las insulinas lispro, aspart y glulisina presentan un perfil de acción y una eficacia clínica muy similar. En la insulina lispro se ha modificado el orden de los aminoácidos prolinalisina en las posiciones 28 y 29 de la cadena B (lys-pro), en la aspart se ha sustituido la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena B y en la glulisina se ha sustituido la asparagina por lisina en la posición 3 de la cadena B, y la lisina por glutamato en la posición 29. Tras su inyección subcutánea, su acción se inicia a los 5-15 minutos, su pico máximo se produce entre los 30 y 90 minutos y su duración máxima es de 3 a 4 horas (Mata, 2017).

A diferencia de la insulina regular, que ha de administrarse unos 15-30 minutos antes de las comidas, la principal ventaja de los análogos es que se pueden administrar justo antes o incluso después de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad de

horarios y ajustar la dosis a la cantidad de hidratos de carbono ingerida, lo cual es especialmente útil en pacientes con DM tipo 1 (Mata, 2017).

#### 2.3.5.1.2.4. Insulinas premezcladas

Se obtienen mediante la mezcla de una insulina intermedia e insulina regular o con un análogo ultrarrápido en el mismo dispositivo de inyección. Estas características ofrecen una acción mixta, prandial e intermedia, que permite su uso en dos inyecciones al día. Las mezclas deben agitarse antes de su uso para homogeneizar la dilución, con lo que adquieren una apariencia turbia, y así disminuir las variaciones en la cantidad de insulina rápida administrada (Mata, 2017).

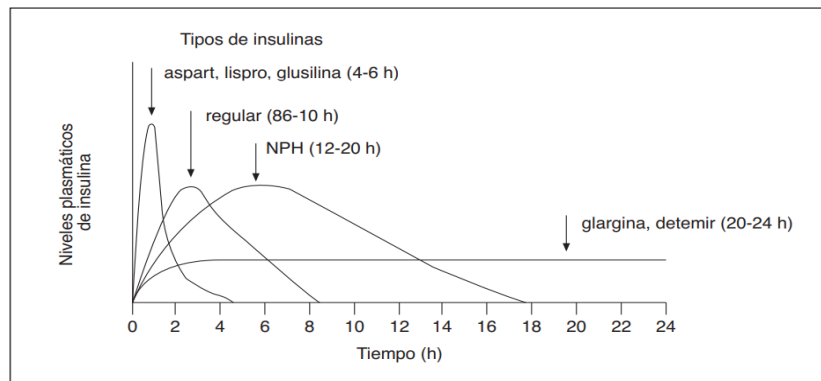


Figura 6. Farmacocinética de los tipos de insulina (Sáez de la Fuente et al, 2008).

TABLA 1  
Tipos de insulina

Tipo de insulina	Inicio de la acción	Pico de la acción	Duración de la acción
Lispro	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Aspart	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Glulisina	5-10 min	1-2 h	3-4 h
Regular	30-60 min	2-4 h	6-8 h
NPH	1-3 h	5-7 h	13-16 h
Lenta	1-3 h	4-8 h	13-20 h
Ultralenta	2-4 h	8-14 h	menos de 20 h
Detemir	2-4 h	Variable	18-24 h
Glargina	2-4 h	Variable	20-24 h

Figura 7. Tipos de insulina (Sáez de la Fuente et al, 2008).

#### 2.3.5.2. Dieta

El objetivo del manejo dietético de la diabetes, es proveer suficientes calorías para mantener una condición corporal ideal y, en caso de que ésta no sea la adecuada, corregir la obesidad o la caquexia (Pérez Alenza & Arenas Bermejo, 2014).

Los perros cuya diabetes está mal controlada tienen disminuida la capacidad para metabolizar los nutrientes absorbidos en el tracto gastrointestinal y eliminan glucosa

por la orina, por lo que necesitan más calorías para su mantenimiento que los perros sanos (Fleeman & Rand, 2019).

La reducción del peso mejora la tolerancia a la glucosa en los perros obesos, presumiblemente al corregir la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (Nelson, 2007). En los perros con una condición corporal inferior a la ideal, las prioridades deben ser conseguir el peso ideal, incrementar la masa muscular y estabilizar el metabolismo y los requerimientos nutricionales. En caso de emaciación o caquexia, se debería aumentar la densidad calórica hasta que el animal alcance su peso ideal (Pérez Alenza & Arenas Bermejo, 2014).

El esquema planteado para la alimentación del paciente debe ser lo más estricto posible, pero, por otra parte, también debería tener cierta flexibilidad en relación con el estilo de vida del propietario para así lograr una buena adhesión al tratamiento, esto incluye básicamente en mantener un horario establecido, constancia del contenido calórico y proporcionar una dieta que minimice el incremento posprandial de la glucemia (Álvarez – Linares et al, 2017; Nelson, 2010).

Una dieta que contenga una gran cantidad de fibra ayuda a promover la pérdida de peso, la absorción lenta de glucosa del tracto intestinal y reducir las fluctuaciones postprandiales de la glucosa en sangre, por lo tanto, controlar la hiperglucemia (Ababa et al, 2016). Por otra parte, el uso de dietas ricas en fibra puede presentar desventajas como la palatabilidad y el hecho de que la baja densidad calórica determine en el paciente una pérdida de peso excesivo o no permita que aumenten de peso, aquellos pacientes que ya están por debajo del peso corporal ideal (Herrtage, 2009).

La fibra tiene la capacidad de formar un gel viscoso y reducir así la transferencia activa de la glucosa y agua a la superficie de absorción del intestino, esto parece fundamental para la disminución del ritmo de absorción de la glucosa. Las fibras solubles viscosas (gomas y pectinas) desaceleran la difusión de glucosa en mayor medida que las fibras insolubles menos viscosas (lignina y celulosa). Las complicaciones de las dietas con fibra son la defecación frecuente y estreñimiento (fibras insolubles) y heces blandas a acuosas y flatulencias (fibras solubles) (Nelson, 2007).

No es recomendable alimentarlo con recetas caseras, ya que esta alimentación no le suministrará equilibradamente los nutrientes que el paciente necesita en su condición de diabético (Álvarez – Linares et al, 2017).

El veterinario será el responsable de proponer alguna dieta comercial, la cual contenga altas dosis de fibras, muy bajo o nulo porcentaje de grasas; y elevado porcentaje de proteínas de alta digestibilidad, por otra parte, se deberá suprimir los alimentos que contengan azúcar (Álvarez – Linares et al, 2017). Las dietas comerciales ricas en fibras contienen mayor porcentaje de fibra insoluble. La cantidad de fibra varía entre los productos desde 3% al 25% de materia seca (dietas normales contienen menos del 2%). Las dietas que contienen 12% o más de fibra insoluble u 8% o más de mezcla de ambas fibras, tienen más probabilidades de ser eficaces en el control de la glucemia (Nelson, 2004).

En cuanto al tipo y la cantidad de carbohidratos en la dieta también pueden afectar las concentraciones de glucosa en sangre postprandial. Algunas dietas para perros diabéticos utilizan carbohidratos de bajo índice glucémico en un esfuerzo por

minimizar la hiperglucemia postprandial (Nelson, 2014). Así también, el exceso de triglicéridos es una causa conocida de pancreatitis, y los perros con diabetes son susceptibles de manifestar hipercolesterolemia y lipidosis hepática (Álvarez – Linares et al, 2017).

Teniendo en cuenta las características antes mencionadas sobre la dieta, es fundamental pautar el horario en que debería alimentarse el paciente para así mejorar la acción de la insulina (Nelson, 2014). La ingesta calórica diaria debe ocurrir cuando la insulina está presente en la circulación y capaz de manejar la glucosa absorbida del intestino (Herrtage, 2009). Por lo general, los perros que reciben insulina exógena dos veces al día reciben comidas de igual tamaño en el momento de cada inyección de insulina. Si el perro está recibiendo insulina exógena una vez al día, la mitad de la ingesta calórica diaria se alimenta en el momento de la inyección de insulina y la mitad restante aproximadamente 8 horas después (Nelson, 2014).

#### 2.3.5.3. Ejercicio

El ejercicio desempeña una función importante en el mantenimiento del control de la glucemia al incrementar la pérdida de peso y eliminar la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (Nelson, 2007). Por otra parte, ejerce un efecto hipoglucemiante ya que aumenta la movilización de la insulina desde el punto de inoculación, probablemente por el aumento del flujo sanguíneo y linfático (y por tanto ocurre la liberación de insulina) en los músculos en ejercicio y por la estimulación de los transportadores de glucosa en las células musculares (Nelson, 2010). En los pacientes con DM, es recomendable la realización de ejercicio, este deberá ser constante, pero no extenuante, no provocando fatiga. El momento más oportuno para el ejercicio sería posterior a la comida para minimizar la hiperglucemia postprandial; sin embargo, siempre se deben evitar las rutinas intermitentes de ejercicio extenuante, que pueden producir hipoglucemia (Pérez Alenza & Arenas Bermejo, 2014).

#### 2.3.5.4. Otras medidas de tratamiento

Dependiendo de su gravedad, es posible diferenciar el tratamiento para pacientes con cetoacidosis, cetoacidosis sin síntomas y sin cetoacidosis. Esto va a influir en si el paciente necesita un tratamiento inmediato o de urgencia, o si el mismo puede ser llevado a casa (Álvarez – Linares et al, 2017; Nelson, 2007).

Para los pacientes diabéticos que no están complicados (sin cetoacidosis), el objetivo es la eliminación de la sintomatología (Nelson, 2007). Esto se logra mediante un tratamiento con insulina, dieta y ejercicio, como se mencionó anteriormente. Pero en estos casos se cuenta también con hipoglucemiantes orales (Álvarez – Linares et al, 2017; Nelson, 2017).

Con relación a los hipoglucemiantes, se cuenta con cinco: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la alfa glucosidasa. Estos fármacos actúan estimulando la secreción de insulina pancreática (sulfonilureas y meglitinidas), incrementan la sensibilidad tisular de la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas), o reducen la absorción de la glucosa en el intestino (inhibidores de la alfa glucosidasa) (Nelson, 2007).

##### 2.3.5.4.1. Tratamiento cetoacidosis diabética

Los pacientes diabéticos con cetoacidosis presentan signos clínicos como letargia, inapetencia, vómitos, deshidratación y debilidad. En estos pacientes encontramos

glicemias que superan los 500 mg/dl o presentan una cetoacidosis confirmada por CO<sub>2</sub> venoso total o bicarbonato arterial inferior a 12 mEq/l (Nelson, 2007). Frente a estos casos, se debe tener presente las siguientes consideraciones frente al tratamiento (Nelson, 2007).

### Suero

Con la administración de suero debe asegurarse la restauración del déficit de líquidos y preservar un equilibrio hídrico normal para poder mantener el gasto cardiaco, la presión arterial y el flujo sanguíneo a todos los pacientes.

La terapia con suero en sí misma, no reduce las concentraciones de acetoacetato y beta hidroxibutirato, ni mejora la gravedad de la acidosis metabólica, por lo que se requiere la administración de insulina (Nelson, 2007).

El tipo de suero depende del estado electrolítico, glicemia y la osmolaridad. La mayoría de los perros presentan una deficiencia grave de sodio. Salvo que la paraclínica indique lo contrario, se debe comenzar con cloruro de sodio al 0.9% con los complementos de potasio necesarios. Otras soluciones que también se pueden administrar son: Ringer, solución de lactato compuesta y Plasma Lyte (Nelson, 2007).

La administración debe hacerse de manera gradual a lo largo de 24 horas. Casi nunca está indicada la reposición rápida salvo que el paciente se encuentre en shock, hasta que haya salido de la fase crítica (Nelson, 2007).

### Complemento de potasio

Normalmente los pacientes presentan concentraciones normales o bajas de potasio. Durante el tratamiento las concentraciones de potasio pueden disminuir debido a la rehidratación (dilución), a la captación celular mediada por la insulina, a las pérdidas urinarias y a la corrección de la acidemia (translocación del potasio en el compartimiento del líquido intracelular) (Nelson, 2007).

La cantidad de potasio se basa en las mediciones de las concentraciones séricas del mismo. Si no se cuenta con un sistema de medición se puede añadir inicialmente 40 mEq de potasio por cada litro de solución intravenosa (si se administra solución Ringer se debe añadir 36 mEq). Los posteriores ajustes se deben hacer en base a las mediciones de potasio sérico cada 6 - 8 horas hasta que el paciente normaliza los valores (Nelson, 2007).

### Complemento de magnesio

La hipomagnesemia es frecuente en perros, suele agravarse cuando se instaura el tratamiento, pero en general resuelve sola a medida que remite el cuadro. La sintomatología no se presenta hasta que se alcanzan valores de magnesio total e ionizado inferior a 1 y 0,5 mg/dl respectivamente. No se trata de rutina, salvo que el letargo sea persistente, inapetencia, debilidad, hipopotasemia o hipocalcemia se mantenga por 24 a 48 horas de tratamiento con suero e insulina o por otras causas que no se puedan identificar (Nelson, 2007).

### Tratamiento con bicarbonato.

La implementación del tratamiento necesita de una buena exploración física junto con la concentración plasmática de bicarbonato o CO<sub>2</sub> venoso total. No se recomienda

cuando la concentración de bicarbonato plasmático (o de CO<sub>2</sub> venoso total) es de 12 mEq/l o superior, especialmente si el animal está alerta (Nelson, 2007).

La acidosis se corrige mediante la administración de insulina y suero. La mejora de la perfusión renal aumenta la pérdida de cetoácidos por la orina y la administración de insulina la producción de éstos (Nelson, 2007). Por otro lado, cuando la concentración plasmática de bicarbonato es menor de 11 mEq/l o inferior, se debe iniciar el tratamiento con bicarbonato (Nelson, 2007).

Por otra parte, el paciente diabético puede manifestar una cetoacidosis asintomática. La identificación de cetonuria en perros tratados con insulina indica que el tratamiento no está siendo efectivo. Esto puede estar asociado a problemas en el manejo y dosificación de la insulina o relacionado a causas pre existentes que causen resistencia a la insulina (Nelson, 2007).

Se suele tratar con insulina cristalina de acción inmediata vía subcutánea cada 8 horas hasta que se resuelva la cetonuria. La dosis inicial que se maneja es 0,1 a 0,2 UI/kg. El reajuste posterior va a depender de la respuesta. Normalmente a los 3 - 5 días de iniciado el tratamiento ya se presenta cetonuria negativa. Una vez que se resuelve la cetonuria, se puede intentar cambiar la insulina a una de presentación prolongada (Nelson, 2007).

Cualquiera sea la situación que se plantee, cabe aclarar que se debe tratar de mejorar o controlar las enfermedades concomitantes que presente el paciente, de manera que no interfieran con el control de la DM (Álvarez et al, 2017; Nelson, 2010).

### **2.3.6. Monitorización del paciente diabético**

#### **2.3.6.1. Historia clínica y examen físico**

Son importantes las opiniones subjetivas de los síntomas clínicos por parte de los propietarios y el estado general del paciente. Un examen físico normal junto con un peso corporal estable indica un control correcto de la glucemia (Nelson, 2010).

#### **2.3.6.2. Mediciones de glucemia sanguínea**

Las mediciones de glucemia realizadas en el consultorio se realizan mediante glucómetros o mediante envío de muestras de sangre al laboratorio, mientras que los controles en domicilio son solamente por glucómetros (Nelson, 2010).

Mediciones que indican hipoglucemias (<60 mg/dl) confirman la sobredosis de insulina y la necesidad de disminuir la dosis de esta. Por el contrario, si se presentan aumentos (>110 mg/dl), no confirma que se esté realizando un incorrecto control de glucemia hay otros factores que pueden explicar esos aumentos (el estrés y la excitación pueden causar hiperglucemias) (Nelson, 2010).

Si se presentan diferencias entre el examen físico y las concentraciones de glucosa en sangre, situaciones estresantes o pacientes agresivos/rebeldes; para realizar una valoración más precisa los valores de glucemia, lo correcto es indicar una fructosamina (Nelson, 2010).

#### 2.3.6.3. Fructosamina

Las fructosaminas son proteínas (albúminas) glicosiladas sintetizadas tras la conjugación irreversible, no enzimática e insulino dependiente de la glucosa con proteínas séricas. Son un marcador de la glucemia durante la vida circulante de la albúmina que varía entre 2 y 3 semanas anteriores. El grado de glicosilación de las proteínas séricas está relacionado directamente con la glucemia, es decir, cuanto mayor sea la cifra media de glucemia durante las 2 o 3 semanas anteriores, mayor será la concentración de fructosamina (Nelson, 2007).

La concentración de fructosamina no se ve afectada por incrementos bruscos de la glucemia (ejemplo en situaciones de estrés o excitación), pero sí por la hipoalbuminemia (inferior a 2,5mg/dl) e hiperlipidemia (triglicéridos superiores a 150mg/dl) (Nelson, 2007).

La muestra de un día para otro debe ser remitida en frío y en tubo seco (determinación en suero). Los valores de referencia para un paciente diabético se encuentran entre 300 y 500  $\mu\text{mol/l}$ . Valores superiores a 500 $\mu\text{mol/l}$  indican un control insuficiente de la diabetes, lo que indica un incorrecto control de la glucemia. Por otro lado, si valores son inferiores a 300 $\mu\text{mol/l}$  debe tenerse en cuenta que es factible que se hayan registrado en ese periodo varias hipoglucemias (Nelson, 2007).

#### 2.3.6.4. Curva de glucemia

Estaría indicada la realización de una curva de glucemia para establecer un ajuste en la terapia de insulina. Es necesario realizar una curva de glucemia durante el control inicial del perro diabético en el que aparecen episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. Cuando se está realizando la curva de glucosa, se deben mantener la dosis de insulina y de alimentación usada por el propietario (Nelson, 2010).

El método a seguir para la realización de la curva, debe ser con el paciente en el hospital desde la mañana y realizar extracciones de sangre cada 1 o 2 horas a lo largo del día (12 horas) para la determinación de la glucosa. Es más importante mantener la rutina diaria de la mascota, que arriesgarse a que los resultados no sean precisos debido a la inapetencia que muestran en el hospital o a la administración de la insulina en un momento inapropiado (Nelson, 2007).

Para minimizar riesgos en la forma en la que el propietario administra la insulina, este puede hacerlo (usando su propia insulina y jeringa) en el hospital después de obtener la curva de glucosa inicial o usando suero salino estéril después de que la mascota se recupere al final del día. Midiendo la concentración de glucosa cada 1 o 2 horas a lo largo del día, el clínico podrá determinar si la insulina es efectiva e identificar el nadir de glucosa, el tiempo que tarda la insulina en alcanzar el pico máximo de acción, la duración del efecto de la insulina y la gravedad de las fluctuaciones de la glucosa sanguínea. Las fluctuaciones de la glucemia varían entre 90 – 270mg/dl (Nelson, 2007).

La determinación de los valores de glucosa nadir (punto más bajo de la gráfica) y el tiempo que tarda en producirse en relación al momento en el que se administra la insulina son datos críticos para valorar la duración del efecto de la insulina (Nelson, 2007).



Los niveles de glucosa en sangre se determinan mediante los glucómetros. Éstos proporcionan valores de glucemia cercanos a los obtenidos con los métodos de referencia, aunque a veces se sobrestiman o se subestiman (Nelson, 2007).

El tratamiento con insulina se ajusta en base a la interpretación de la curva de glucemia seriada (tener presente los valores de fructosamina), y la respuesta clínica debe ser aportada por los propietarios. No se deben hacer curvas de glucemia seriadas en días consecutivos debido a que provocan hiperglucemia por estrés en los animales (Nelson, 2007).

#### 2.3.6.5. Monitorización de la glucosa en orina

Sirve para evaluar la presencia de glucosuria y cetonuria y se debe aclarar al propietario que no realice reajustes de la dosis de insulina diariamente en base a la monitorización de la glucosa en orina (salvo para disminuir la dosis en caso de hipoglucemias y glucosurias negativas recurrentes). Una glucosuria a lo largo del día indica que no se está controlando de manera correcta y se debe hacer una evaluación extra (Nelson, 2007).

### 2.3.7. **Complicaciones de la Diabetes Mellitus**

#### 2.3.7.1. Hipoglucemia

Es una de las complicaciones más frecuentes (Nelson, 2007; Nelson, 2015). Suele suceder cuando se administran dosis de insulina elevadas, cuando se aplica dos veces al día y se solapa su acción, así como después de un periodo de anorexia prolongado o durante un ejercicio intenso no usual para el paciente (Nelson, 2007; Nelson, 2010; Nelson, 2015).

Los signos de hipoglucemia incluyen: letargo, debilidad, ladeo de cabeza, ataxia, convulsiones y coma (Nelson, 2007; Nelson, 2015). La aparición y gravedad de los signos clínicos depende de los valores de glucosa en sangre (Nelson, 2015).

Ante la presentación de estos síntomas, está indicado administrar glucosa en forma de alimento, agua azucarada o glucosa intravenosa. Como regla general, se debería reducir la insulina en un 25 a 50% y los siguientes ajustes deben estar de acuerdo con la respuesta clínica del paciente asociado a los valores de glucemia obtenidos mediante el glucómetro (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.2. Manejo

La persistencia o recidiva de los síntomas puede darse por problemas en la técnica de administración por parte del dueño, por problemas en el tratamiento (dosis, origen de la insulina, frecuencia de administración, enfermedades concomitantes) (Nelson, 2007).

##### 2.3.7.2.1. Recidivas o persistencia de sintomatología

Denotan que la insulina está siendo ineficiente, esto puede ser debido a problemas en la actividad biológica de la misma, problemas en la administración, una posología

equivocada o problemas con la sensibilidad a la insulina provocados por trastornos inflamatorios, infecciosos, neoplasias u hormonales (Nelson, 2007). En el caso de los caninos, los problemas con la posología incluyen: dosificación insuficiente, el fenómeno de Somogy, corta duración de la insulina lenta y la administración de insulina una vez al día (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.2.2. Efecto Somogy

Surge por una respuesta fisiológica normal a una hipoglucemia inminente inducida por un exceso de insulina (Nelson, 2007).

Cuando la glucemia baja hasta menos de 65 mg\dl o cuando disminuye con rapidez independientemente del valor que alcance, se produce una estimulación directa inducida por la hipoglucemia de la glucogenolisis hepática y la secreción de adrenalina y glucagón; siendo el pico a las 4 horas. La hiperglucemia que se produce se debe a la incapacidad para secretar insulina en cantidades suficientes (Nelson, 2007; Nelson 2015).

Los caninos de razas pequeñas y miniaturas son susceptibles a este efecto (Nelson, 2007).

Para diagnosticar el fenómeno de Somogy es necesario demostrar hipoglucemia seguida de hiperglucemia después de la administración de insulina. La secreción de hormonas diabéticas puede inducir una resistencia a la insulina, que puede durar entre 24 y 72 horas después del episodio de hipoglicemia (Nelson, 2007).

Si se realiza una curva de glucemia el día que se produce se puede establecer el diagnóstico. Sin embargo, si la curva de glucemia se hace el día que predomina la resistencia a la insulina, no se podrá identificar la hipoglicemia y se puede llevar a aumentar la dosis de insulina incorrectamente (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.2.3. Absorción lenta o insuficiente de insulina

Puede reducirse la absorción como resultado del engrosamiento de la piel e inflamación de los tejidos subcutáneos causados por la inyección crónica en la misma parte del cuerpo. Debido a esto, se recomienda rotar los lugares de la administración de insulina (Nelson, 2007). Esta complicación se da con mayor frecuencia en gatos (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.2.4. Anticuerpos frente a la insulina

Se producen por la inyección repetida de la insulina. La estructura y la secuencia de aminoácidos de la insulina inyectada en relación con la insulina endógena afecta al desarrollo de anticuerpos. Cuando más divergente sea la molécula de insulina de la especie, mayor es la probabilidad de que se desarrollen anticuerpos (Nelson, 2007).

La insulina canina y recombinante humana son similares, por lo que los caninos que son tratados con la humana rara vez forman anticuerpos. Por otro lado, la canina y la bovina difieren y se han encontrado anticuerpos en perros tratados con éstas (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.2.5. Trastornos coexistentes que pueden generar resistencia a la insulina

Cualquier trastorno inflamatorio, infeccioso, hormonal o neoplásico pueden causar resistencia a la insulina e interferir con el tratamiento establecido. Dentro de las principales causas se incluyen: fármacos (corticoesteroides y progestágenos), diestro en perras, infecciones del tracto urinario, hipotiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, glaucoma, feocromocitoma, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis, neoplasias, hiperlipidemias y obesidad grave (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.3. Cataratas

Es una complicación crónica y un proceso irreversible; una vez que comienza avanza con rapidez (Nelson, 2007; Nelson 2015).

La patogénesis de la formación de cataratas está relacionada con la alteración osmótica que se produce en el cristalino generada por la acumulación de sorbitol y fructosa. Estos son azúcares que se comportan como agentes hidrófilos y que provocan el ingreso de agua al cristalino, induciendo un tumefacción y rotura de las fibras generando las cataratas (Nelson, 2007; Nelson, 2010; Nelson, 2015).

Se puede resolver extirpando el cristalino anómalo, recuperando la visión en el 75 - 80%. Igualmente, el resultado estará determinado por el control de la glucemia y si coexiste de base otra enfermedad ocular (Nelson, 2007; Nelson, 2015).

#### 2.3.7.4. Uveítis inducida por el cristalino

Durante la formación y reabsorción de las cataratas, las proteínas del cristalino quedan expuestas al sistema inmunológico local del ojo, lo que causa inflamación y uveítis (Nelson, 2007).

El tratamiento se basa en reducir la inflamación y en la posterior prevención de lesiones intraoculares. Se suelen utilizar soluciones oftálmicas con corticoides, aunque el corticoide puede provocar antagonismo de la insulina y por ende interferir en el manejo de la glucemia (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.5. Ulcera de córnea

La DM se asoció con cambios patológicos en las corneas de los perros, está relacionado directamente con el grado de control de glucemia y se registró una reducción significativa de la sensibilidad corneal (en comparación con perros sanos) (Nelson, 2015).

Los nervios corneales son importantes para la regulación de la protección de la córnea mediante la producción de lágrimas, cierre de párpados, regulación de la expresión de colágeno corneal y función e integridad de las células epiteliales. En los pacientes diabéticos se cree que los déficits de la córnea son un componente de la neuropatía difusa, y tendría repercusión en la cicatrización de la córnea, y por ende el desarrollo de úlceras corneales recurrente (Nelson, 2015).

#### 2.3.7.6. Neuropatía diabética

No es frecuente en los perros (si en los gatos). Se puede llegar a ver sintomatología en pacientes que son diabéticos hace tiempo (5 años o más). Al examen clínico se percibe debilidad, atrofia muscular, propiocepción disminuida y reflejos de miembros disminuidos. El paciente diabético al comienzo manifiesta una polineuropatía caracterizada por desmielinización y re-mielinización segmentaria, y degeneración y regeneración axonal (Nelson, 2010).

#### 2.3.7.7. Nefropatía diabética

Se desconoce el mecanismo patogénico de esta complicación, pero se considera que es multifactorial (Nelson, 2007).

Los signos clínicos dependen de la gravedad del daño de los glomérulos y de la capacidad funcional del riñón para eliminar los desechos. Al comienzo se manifiesta solo como una proteinuria intensa (principalmente albuminuria), seguida de azoemia y uremia. La fibrosis de los glomérulos determina una insuficiencia renal oligúrica y con una posterior anuria (Nelson, 2007).

No hay un tratamiento específico para esta nefropatía, pero si fundamentalmente basado en el control de la diabetes; sumado al tratamiento conservador de la insuficiencia renal y control de la hipertensión (Nelson, 2007).

#### 2.3.7.8. Hipertensión sistémica

La hipertensión y DM coexisten en perros. El desarrollo de hipertensión se asoció con la duración de la diabetes y un aumento de la albumina y creatinina en orina (Nelson, 2015).

La presión arterial diastólica y media fue más alta en los perros que presentaban la enfermedad por más tiempo (Nelson, 2015).

La hipertensión sistémica puede ser resultado de una enfermedad renal subclínica existente o se desarrolla secundariamente a los efectos de la DM sobre los riñones (Nelson, 2015).

### **2.3.8. Pronóstico**

El pronóstico depende del compromiso del propietario para llevar a cabo el tratamiento, lograr un correcto control de la glucemia, así como también del tratamiento de las enfermedades concomitantes (Nelson, 2015).

Los perros diabéticos que sobreviven los primeros 6 meses pueden mantener una buena calidad de vida por más de 5 años, con el debido compromiso por parte de los propietarios, seguimiento bajo controles pautados con el veterinario y no menos importante una buena comunicación entre ambos (Nelson, 2015).

## 2.4. Métodos diagnósticos

### 2.4.1. Glucómetros

Los medidores de glucosa portátiles (glucómetros) son rápidos y fáciles de usar. Estos nos orientan al diagnóstico, y en caso de ya estar diagnosticada, permiten realizar un mejor manejo del paciente, ya sea en consultorio u hogar (Gerber & Freeman, 2016).

También permiten brindar varios valores en un periodo corto tiempo, con el fin de poder construir una curva de glicemia, y a su vez facilitar el monitoreo de pacientes en cirugías (Gerber & Freeman, 2016).

La mayoría son usados tanto por los veterinarios como propietarios (previa capacitación del manejo básico de éste) en sangre periférica. De manera que se genera menos estrés en el paciente (en parte porque no tiene que ir hasta la clínica veterinaria para la medición) y mejora el manejo del propietario en el hogar (Ismail-Hamdi, Romdane & Romdhane 2021).

La Real Academia Española lo define como “Aparato para determinar la cantidad de azúcar que tiene un líquido”.

Los glucómetros son biosensores que detectan la glucosa a través de una actividad enzimática en una tira reactiva. Las enzimas utilizadas pueden ser Hexoquinasa (HK), Glucosa Oxidasa (GO) o Glucosa Deshidrogenasa (GDH) (Gerber & Freeman, 2016). Entre la glucosa y la enzima se puede dar una reacción con el consumo o la producción de un bien físico o químico (Gerber & Freeman, 2016).

Los biosensores funcionan con base en la catálisis de enzimas que producen o consumen electrones (enzimas redox). La medición de la cantidad de electrones en la reacción redox, es proporcional a la concentración del compuesto químico de interés y se realiza mediante técnicas voltimétricas, potenciométricas o conductimétricas (Becerra, Guadarrama, Ponce, Rodríguez, & Barrales, 2019).

La tira reactiva (biosensor) para detectar la concentración de glucosa (compuesto biológico) en sangre es un sensor amperimétrico, ya que produce una corriente eléctrica asociada con la reacción redox bajo la aplicación de un voltaje constante. La reducción o la oxidación de un compuesto químico en el biosensor va a tener asociado un transporte de portadores de carga, una corriente eléctrica, llamada corriente farádica (Becerra et al, 2019).

Las tiras reactivas del medidor de glucosa tienen un código que describe el rendimiento del lote y la relación de calibración entre la señal fotométrica o electroquímica y la concentración de glucosa (Gerber & Freeman, 2016). Las tiras se basan en una película gruesa compuesta por varias capas, cada una con una función específica que permite la distribución adecuada (sistema fotométrico) o llenado capilar (tiras electroquímicas) (Gerber & Freeman, 2016).

#### 2.4.1.1. Clasificación de glucómetros

Se pueden clasificar en dos tipos. El primero es el tipo electroquímico, que mide cuantitativamente los electrones que se generan mediante el uso de los electrodos cuando la glucosa se oxida en peróxido de hidrógeno o medio oxidado y luego vuelve

a su forma oxidada original. El segundo tipo es el espectrométrico, que mide cuantitativamente la reflectancia y la penetrancia usando un espectrómetro para medir el grado de cambio de color usando un cromógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que provoca un cambio de color cuando se oxida la glucosa (Min-Hee, Sand-Kil & Kyum, 2018).

La mayoría de los glucómetros son del tipo electroquímico. Utilizan la glucosa oxidasa (GO) como enzima de reacción y un mediador redox para ayudar a la transferencia de electrones desde la enzima al electrodo con el fin de lograr la oxidación electroquímica de la glucosa (Masakari, Hara, Araki, Gomi & Ito, 2020; Min-Hee, K et al 2018; Tsujimura et al, 2006).

La GO tiene alta termoestabilidad y especificidad por sustrato. Adquiere electrones al oxidar la glucosa, pero puede verse afectada por los niveles de oxígeno en la sangre, por lo que las mediciones del nivel de glucosa solo se pueden realizar a través de los capilares (Masakari et al, 2020; Min-Hee, K et al 2018).

Actualmente, se cuenta con glucómetros que usan la glucosa deshidrogenasa (GDH), la cual no se ve afectada por los niveles de oxígeno de la sangre, ya que los electrones los adquiere aislando el hidrógeno de la glucosa. Se cuenta con varias glucosas deshidrogenasas que tienen diferentes cofactores como nicotinamida adenina dinucleótida (GDH-NAD), pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ) y flavina adenina dinucleótido (GDH-FAD) (Masakari et al, 2020).

La GDH-PQQ no es buena candidata para ser usada debido a la baja selectividad del sustrato y mala estabilidad térmica de la forma soluble (Masakari et al, 2020).

La GDH-PQQ además de reaccionar con glucosa, reacciona con otros azúcares como maltosa, galactosa y xilosa, por lo que pueden informar lecturas erróneas de glucosa dando como resultados sobredosis de insulinas e hipoglucemias severas. A diferencia con GDH-FAD y GDH-NAD que no generan lecturas de glucosa erradas en presencia de maltosa y galactosa (Frías, Lim, Ellison & Montandon, 2010).

La deshidrogenasa que utiliza nicotinamida adenina dinucleótida (GDH-NAD) tienen el inconveniente de que deben ser incorporados el cofactor al sistema para oxidar NADH a NAD electroquímicamente (Tsujimura, Kojima, Ikeda & Kano, 2006). En el estudio de Yanga descartaron la GDH-NAD debido a que no podía unirse firmemente, lo que generó que necesitaran agregar regularmente NAD y complicó el procedimiento.

La GDH-FAD deriva de hongos (Yanga et al, 2015). Tiene alta especificidad por el sustrato, alta termoestabilidad y no se ve afectada por la presencia de oxígeno (Yanga et al, 2015). No requiere que se agreguen cofactores ni activadores (Tsujimura et al, 2006). Es la que se usa preferentemente en los glucómetros (Masakari et al, 2020; Tsujimura et al, 2006).

En relación al lugar de toma de muestra, varios autores comprobaron que no hay diferencias significativas entre las muestras de sangre del pabellón auricular y la sangre venosa (Boris, Zuccolotto, Hoeppner, & Costa, 2012; Guevara et al 2019, Ismail – Hamdi et al 2021).

No existe un consenso general sobre los requisitos de calidad analítica que deben cumplir los glucómetros. Varias sociedades han propuesto distintos objetivos para la exactitud y precisión de los resultados que dan los glucómetros. Hoy en día, los glucómetros deben cumplir unos requisitos mínimos que están enmarcados en la norma ISO 15197:2013 (Bedini, Hortas, Lirón, Oliver, & González de la Presa, 2017).

Los resultados obtenidos por los glucómetros deben ser expresados de manera equivalente a la concentración de glucosa en plasma. Con esto se pretende que los resultados sean comparables con los métodos de referencia de los laboratorios (Bedini et al, 2017).

En la revisión publicada por Clinical and Laboratory Standards Institute se especifica que el 95% de los resultados de las muestras analizadas con los glucómetros deben diferir, respecto a la determinación en el laboratorio, menos de un 12,5% si la concentración de glucosa medida en el laboratorio es mayor que 5,5mmol/l (100mg/dl), o menos de 0,66mmol/l (12mg/dl) cuando la glucosa medida en el laboratorio es menor o igual que 5,5mmol/l (100mg/dl). Además, se establece que menos del 2% de los resultados tengan diferencias mayores del 20% cuando la concentración de glucosa es superior a 4,125mmol/l (75mg/dl) o que menos del 2% tengan diferencias mayores de 0,825mmol/l (15mg/dl) cuando la concentración de glucosa es inferior a 4,125mmol/l (75mg/dl) (Bedini et al, 2017).

Cabe destacar, que ante cualquier resultado obtenido con el glucómetro que genere dudas y que no se corresponda con la situación clínica del paciente, se deberá remitir muestra al laboratorio (Bedini et al, 2017).

#### 2.4.1.2. Glucómetros utilizados

El VQpet fue diseñado por el Laboratorio Alvear S.A. (Administración AV Jujuy 1197 piso 2, departamento D, CABA. CP1229. Teléfonos: (011)4948-2698/4308-4474).

Utiliza la enzima GDH-FAD (glucosa deshidrogenasa con flavina-adenina-dinucleótido). Tiene un rango de medición de 10 a 600 mg/dl. Permite medir en sangre capilar, venosa o arterial en perros y gatos.

FreeStyle Optium Neo, Laboratorio Abbot. Mide la glicemia mediante la reacción enzimática GDH-NAD (nicotinamida adenina dinucleótida) de sangre capilar. Precisa un volumen de muestra de 0.6 microlitros y un rango de medición de 20 a 500 mg/dl.

#### 2.4.2. Espectrofotometría

El espectrofotómetro es un instrumento que permite proyectar un haz de luz a través de una muestra y medir la absorbancia (la cantidad de luz absorbida por la muestra) o la transmitancia (la cantidad de luz que pasa a través de la muestra). La cantidad de luz absorbida o transmitida a una determinada longitud de onda es proporcional a la concentración del material (García, 2018).

Si el material no absorbe luz por sí mismo, se puede mezclar con otros reactivos para obtener, mediante una reacción química específica, una solución que sí absorba luz (García, 2018).

Los espectrofotómetros actuales pueden medir sobre prácticamente cualquier material (líquidos, plásticos, papel, metal, telas, etc.) (García, 2018). Las principales aplicaciones de los espectrómetros son determinación de la cantidad en una solución de un compuesto en específico (por ejemplo, hierro en sangre), identificación de unidades estructurales específicas, detección de niveles de contaminación en aire y agua, determinación de impurezas en alimentos y reactivos, determinación de constantes de disociación de indicadores ácido base, y estandarización de colores de diversos materiales (García, 2018).

#### 2.4.2.1. ¿Cómo funciona un espectrofotómetro?

Un espectrofotómetro consta de los siguientes componentes: una fuente de luz, un dispositivo de enfoque, un filtro de luz, una celda o cubeta de absorción, un fotodetector y un dispositivo de visualización (Figura 8) (García, 2018).

La fuente de luz debe proporcionar longitudes de onda de luz correctas e intensidad constante. Se utiliza una bombilla de filamento de tungsteno, que proporciona luz en la longitud de onda de 380 a 800 nanómetros (nm), cubriendo la región visible, y lámparas de hidrógeno o deuterio para la región UV, ya que producen longitudes de onda entre los 190 y los 380 nm<sup>17</sup>. Mediante una lente (el dispositivo de enfoque), la luz es concentrada en un solo haz (García, 2018).

El funcionamiento del espectrofotómetro consiste en hacer pasar este rayo de luz a través de un monocromador, un dispositivo óptico de múltiples piezas, que selecciona sólo una porción estrecha del espectro de luz. Luego, la luz seleccionada pasa a través de la cubeta de absorción, que contiene la muestra que se está analizando. Las cubetas son redondas o rectangulares y están construidas de vidrio, cuarzo, sílice fundida o plástico. Es importante que el material de la cubeta no absorba luz en las longitudes de onda en las que se está midiendo. Debido a que el vidrio óptico absorbe luz por debajo de los 350 nm, se utilizan cubetas de cuarzo para trabajar en el rango UV (García, 2018).

Cuando la luz pasa a través de la muestra, parte del espectro es absorbido por la misma. La capacidad de absorción de la radiación depende de la estructura de las moléculas. La luz no absorbida por la muestra sale de la cubeta y llega un fotodetector, que registra la transmitancia (García, 2018).

La transmitancia óptica (T) es la relación entre la cantidad de luz transmitida por la muestra y la cantidad de luz incidente, y generalmente se expresa en forma de porcentaje. Si una muestra posee una transmitancia del 50%, significa que transmite la mitad de la luz que recibe (García, 2018).

Teniendo la absorbancia de la muestra, el largo de la cubeta y la constante, podemos despejar la concentración de nuestra muestra. Los espectrofotómetros nos permiten medir el espectro de absorción completo de una sustancia. El espectro de una muestra es una representación gráfica de la cantidad de luz que se absorbe en función de la longitud de onda (García, 2018).



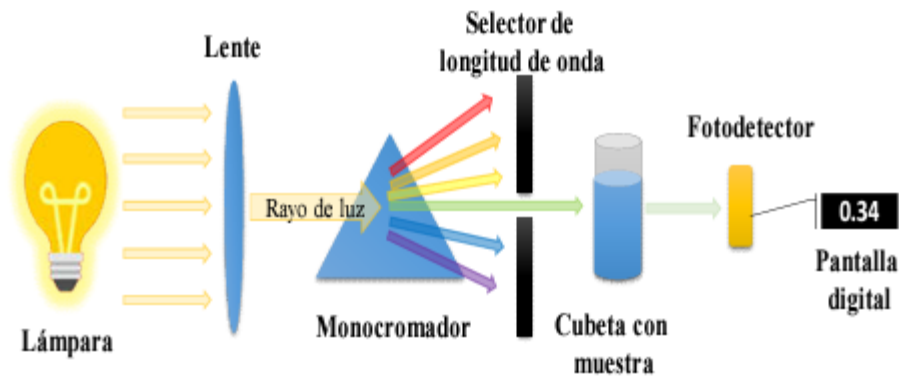


Figura 8. Diagrama de espectrofotómetro básico (García, 2014).

#### 2.4.2.2. Equipo utilizado.

Se utilizó el equipo CB350i (Fig. 9) Laboratorio Wiener Group (Modelo BT 3000 PLUS W, Número de equipo 1000026080, Número de serie 410700, Número de matrícula 9251019) el cual se utiliza en el Laboratorio del Hospital de Pequeños Animales de Facultad de Veterinaria.

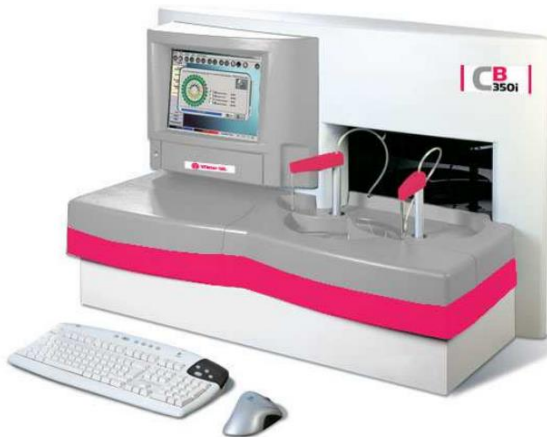


Figura 9. Equipo de espectrofotometría CB350i (Manual de Operador, 2010).

Este equipo utiliza un analizador automático para Química Clínica e Inmunoturbidimetría, fabricado por Biotécnica Instruments S.p.A., en Italia (Manual de Operador, 2010).

El software del analizador está basado en Windows 2000 NT®, el cual es fácil de manejar para el operador. El analizador fue diseñado para uso continuo (24 horas corridas), y puede realizar la calibración de estándares y controles de calidad a pedido del operador o en intervalos de tiempo programados. El software cuenta con una función de autodiagnóstico que está continuamente monitoreando el correcto funcionamiento (Manual de Operador, 2010).

#### 2.4.2.3. Principios operativos básicos del analizador.

El instrumento es un analizador automático basado en los principios de espectrofotometría. Las leyes de absorción de la luz rigen el rendimiento de los espectrofotómetros. La cantidad de radiación de luz que pasa a través de un medio de absorción homogéneo se define como transmitancia,  $T$ , donde:  $T = I/I_0$  ( $I_0$  = intensidad del rayo incidente e  $I$  = intensidad de la luz transmitida) (Manual de Operador, 2010).

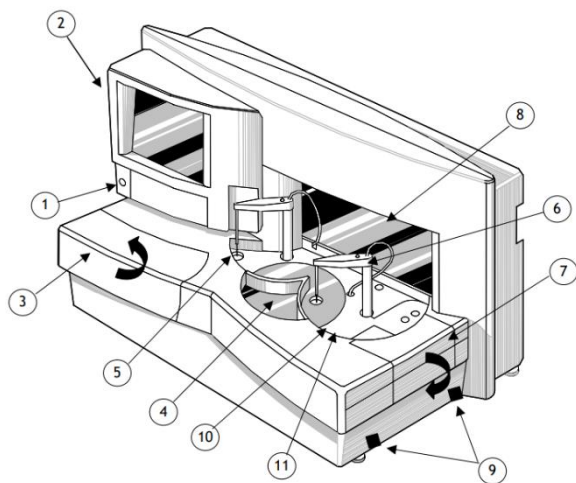
La absorbancia,  $A$  se define como:  $A = \log (1/T) = \log I_0/I$ . La Ley de Lambert-Beer establece la relación entre la absorbancia, la concentración de un compuesto absorbente de luz y el espesor de la muestra:  $A = \epsilon c d$  (Manual de Operador, 2010).

- $\epsilon$  = coeficiente de absortividad molar del compuesto absorbente de luz a una cierta longitud de onda ( $\lambda$ ).
- $c$  = concentración molar del compuesto absorbente de luz.
- $d$  = distancia que la radiación de luz atraviesa por la solución.

El espectro de absorción de un compuesto está representado por una gráfica en la cual la luz absorbida (absorbancia) se relaciona con la longitud de onda. Para una solución de color, la gráfica mostrará uno o más picos de absorbancia. Éstos podrán presentarse en la parte visible del espectro (400-700 nm), como en la región ultravioleta (200-400 nm). El analizador utiliza un sistema fotométrico especialmente diseñado por el departamento de I+D de Biotécnica Instruments S.p.A (Manual de Operador, 2010).

El haz de luz es enviado a través de una cubeta que contiene la solución que debe ser analizada. El haz de luz que sale es transmitido hacia un fotómetro que contiene 10 filtros de interferencia de diferentes longitudes de onda. La señal es amplificada y luego procesada por el sistema electrónico específico y por la computadora. El programa entonces realiza los cálculos y controles necesarios y finalmente presenta la concentración del compuesto en la muestra y cualquier irregularidad hallada en la reacción (Manual de Operador, 2010).

El principio general en el cual se basa la fotometría en la química clínica es el siguiente: el aumento o disminución de la intensidad del color en una solución específica es proporcional a la concentración buscada del compuesto. En líneas generales, cuando se agrega una muestra a un reactivo específico, se produce una reacción que es llevada a cabo por enzimas específicas o sustratos. Esta reacción provoca el aumento (o disminución) del color de la solución dentro de la cubeta. Durante el proceso de reacción, el instrumento lo analiza por medio de su absorbancia. El procesamiento final de datos se realiza en referencia a una calibración o un factor teórico, para finalmente dar la concentración del compuesto dentro de la muestra (Manual de Operador, 2010).



1. Botón de encendido/apagado para la computadora.
2. Pantalla LCD.
3. Compartimento refrigerado del reactivo.
4. Bandeja de muestras.
5. Brazo de toma de muestras para química clínica.
6. Brazo de toma de muestras ISE.
7. Módulo ISE.
8. Circuito fluido y estación de lectura.
9. Asideros de empuje - tire.
10. Conducto ISE.
11. Contenedor de diluyente.

Figura 10. Descripción del sistema (Manual de Operador, 2010).

#### 2.4.2.4. Principios activos

Generalmente, al agregar una muestra a su reactivo, se produce una reacción química (que involucra enzimas y/o sustratos) cuyo efecto es aumentar (o disminuir) el color y por ende la densidad óptica de la solución en la cubeta. A medida que la reacción continúa, es leída por el analizador en términos de absorbancia ("A" o absorbancia). Debido a que cada analito posee su propio reactivo con sus características correspondientes, se hace necesario el uso de diferentes metodologías (preparación y lectura) basadas en diferentes longitudes de onda para cada test (Manual de Operador, 2010).

Muchos test se basan en principios similares; por lo que tienen en común el método y la longitud de onda, pero no necesariamente los tiempos de incubación y de lectura. Para obtener la concentración de un analito en una muestra, el analizador multiplica la absorbancia (o el delta de la absorbancia  $\Delta A$  = variación de absorbancia) obtenida en esa reacción de la muestra por un factor de multiplicación. Por lo general, el factor se calcula durante la calibración. Durante la calibración, el analizador lee la reacción obtenida por medio de una concentración conocida llamada "estándar". El factor se calcula dividiendo el valor de la concentración conocida por la absorbancia leída para el estándar (Manual de Operador, 2010).

#### 2.4.2.5. Línea líquida. Glicemia

Para la determinación se utiliza una línea líquida glicemia enzimática AA (se puede determinar glucosa en plasma, suero, orina o líquido cefalorraquídeo). Las reacciones del equipo son mediante las enzimas glucosa oxidasa (GOD) y peroxidasa (POD). Necesita un volumen de muestra de 10 microlitros (Manual de Operador, 2010).

En la reacción tenemos involucrados los siguientes reactivos: Glucosa Oxidasa (GOD), peroxidasa (POD), 4-aminofenazona (4-AF), buffer fosfato pH 7 y 4-hidroxibenzoato.

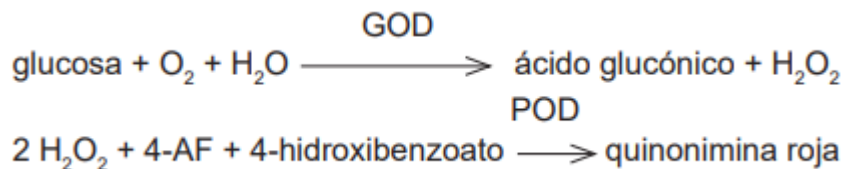


Figura 11. Reacción enzimática del equipo de Espectrofotometría (Manual de Operador, 2010).

Las muestras pueden ser suero, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR). Para la muestra de suero se debe obtener en tubo seco o en caso de ser plasma en tubo con anticoagulante (EDTA\Fluoruro). Cabe aclarar, que la muestra ideal para la determinación de glucemia es en tubo con Fluoruro de Sodio, ya que inhibe el metabolismo celular y por ende la glucólisis in vitro.

Si se utiliza orina es preferente que sea una muestra fresca; y en el caso de no poder remitir de forma inmediata se debe conservar en un refrigerador (2-10°C). Para LCR se debe realizar de forma inmediata la obtención de la muestra (Manual de Operador, 2010).

No se ha evidenciado interferencias con bilirrubina hasta 10 mg/dl, triglicéridos hasta 500 mg/dl y hemoglobina hasta 350 mg/dl. El ácido ascórbico interfiere en la determinación en orina en cualquier concentración (Manual de Operador, 2010).

Debemos tener presente la estabilidad e instrucciones de almacenamiento, ya que la destrucción enzimática de la glucosa sanguínea (glucólisis) por hematíes y leucocitos es proporcional a la temperatura a la que se conserva la sangre, siendo máxima a 37°C. Este proceso no se inhibe aún en estado de congelación, por lo que la sangre debe centrifugarse dentro de las 2 horas de la extracción. El sobrenadante límpido se transfiere a otro tubo para su conservación. De esta forma la glucosa es estable 4 horas a temperatura ambiente o 24 horas refrigerada (Manual de Operador, 2010).

Las condiciones para que se dé la reacción son: longitud de onda de 505 nm en espectrofotómetro o en fotocolorímetro con filtro verde (490-530 nm), temperatura de reacción de 37°C, tiempo de reacción de 5 minutos, volumen de muestra 10 ul, volumen de reactivo A 1 ml y volumen final de reacción de 1,01 ml. El color de reacción final es estable 30 minutos, por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de este lapso (Manual de Operador, 2010).

### **3. HIPOTESIS**

El método de determinación de la glucemia va a influir en la concentración de glucemia plasmática obtenida.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. Objetivos generales.**

Evaluar los distintos métodos de determinación de glucemia plasmática disponibles en el Centro Hospital Veterinario.

#### **4.2. Objetivos específicos.**

- Evaluar el desempeño entre el glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría para el diagnóstico de hiperglucemia, hipoglucemia y diabetes mellitus.
- Evaluar y comparar la concentración de glucemia mediante diferentes métodos: glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.

## 5. MATERIALES Y METODOS

### 5.1. Pacientes.

Se procedió a evaluar 25 pacientes previo consentimiento de los propietarios que se atienden en el Hospital de Pequeños Animales de Facultad de Veterinaria (Montevideo, Uruguay).

#### Criterios de selección de individuos enfermos.

Los individuos enfermos fueron 15 caninos, de entre 3 y 15 años de edad, de ambos sexos (11♀ y 3♂) y de distintas razas. Dichos pacientes presentaban síntomas de DM como poliuria, polidipsia, hiperglicemias y glucosuria.

#### Criterios de selección de individuos control.

Los individuos sanos fueron 10 caninos, de entre 6 y 15 años de edad, de ambos sexos (5♀ y 5♂) y también de distintas razas. Estos individuos se presentaron en la consulta en el Hospital de Pequeños Animales y luego de un examen objetivo general y toma de glucemia se los clasificó como sanos.

A ambos grupos se les realizó un examen objetivo general, en el caso de los caninos sanos se constató que no presentaran alteraciones que pudieran influir en la medición de glucemia.

Para la extracción de sangre, se les pidió un ayuno de 10 horas de sólidos. Se les extrajo sangre de la vena cefálica 4 veces, con una diferencia de una semana entre las extracciones (observaciones). La primera extracción se extrajo sangre para un panel básico hemograma (tubo con EDTA), funcional hepático y perfil renal (tubo seco) y glucemia (tubo fluoruro de sodio). En las siguientes 3 tomas, solo se extrajo sangre para glucemia (tubo fluoruro de sodio). Cabe destacar que, en cada extracción, aparte de la sangre para los tubos, se midió la glucemia con glucómetro veterinario y humano.

Los valores para poder clasificar fueron los siguientes: hiperglucemias de 110 a 180 mg/dl, hipoglucemias < 60 mg/dl y Diabetes Mellitus > 180 mg/dl. Cabe aclarar que dentro de los valores de hiperglucemias, se tomaron en cuenta los pacientes diabéticos.

En todas las extracciones de sangre, se les pidió a los propietarios que trajeran la primera muestra de orina. En estas muestras se midió la glucosuria mediante refractómetro.

### 5.2. Equipos utilizados.

Tanto el glucómetro veterinario como el glucómetro humano, fueron calibrados y controlados al comienzo del estudio, según las normas del fabricante (los cuales aportan las gotas de solución para los controles). La calibración del equipo de Espectrofotometría siguió las normas indicadas por el Laboratorio de Facultad de Veterinaria, aceptando un coeficiente de variación < 10%.

Cuando hablamos de precisión de los glucómetros hacemos referencia a la concordancia entre los resultados de varias mediciones realizadas por el mismo aparato para una sustancia. Y exactitud a la cercanía del conjunto de resultados en relación al método de referencia (Bedini et al, 2017).

Glucómetro VQpet.

Este es el nombre del glucómetro que fue diseñado específicamente para uso veterinario por el Laboratorio Alvear S.A. (Administración Av. Jujuy 1197 piso 2, departamento D, CABA. CP1229. Teléfonos: (011)4948-2698/4308-4474).

Esta calibrado para medir la glicemia en perros y gatos. Utiliza la enzima GDH-FAD (glucosa – deshidrogenasa con flavina-adenina-dinucleótido) que permite utilizar sangre capilar, venosa o arterial. Las tiras reactivas son de 8 electrodos, lo que permite que la medición sea más precisa eliminando la interferencia de hematocrito. Rango de medición de 10 a 600 mg/dl.

Glucómetro FreeStyle Optium Neo.

El glucómetro de uso humano es el FreeStyle Optium Neo, Laboratorio Abbot. El método de ensayo es electroquímica amperométrica. Mide la glicemia mediante la reacción enzimática GDH-NAD (nicotinamida adenina dinucleótida) de sangre capilar. Precisa un volumen de muestra de 0.6 micro litros con un tiempo de reacción de 5 segundos, un rango de medición de 20 a 500 mg/dl, exactitud 99.1% (cumple con los requisitos establecidos por la norma ISO 15197:2013).

Espectrofotometría Equipo CB30i.

La glicemia de laboratorio se procesa por espectrofotometría por el equipo CB350i Laboratorio Wiener Group (Modelo BT 3000 PLUS W, Número de equipo 1000026080, Número de serie 410700, Número de matrícula 9251019). Para la determinación se usa Línea líquida Glicemia enzimática AA (se puede determinar glucosa en plasma, suero, orina o líquido cefalorraquídeo). Necesita un volumen de muestra de 10 microlitros. Las reacciones del equipo son mediante las enzimas glucosa oxidasa (GOD) y peroxidasa (POD).

### **5.3. Análisis estadístico**

Los resultados de las pruebas de laboratorio se digitalizaron para su análisis estadístico. Se realizó los análisis estadísticos descriptivos y la comparación entre equipos utilizando el software SAS utilizando el procedimiento mixto, incluyendo el modelo estadístico del equipo (glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría) como efecto fijo, y la observación como co-variable. A su vez se evaluó la positividad y negatividad a hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes utilizando los distintos métodos de determinación de glucemia mediante test de Fisher. Se consideró significativo cuando  $P < 0.05$ .





## 6. RESULTADOS

Con respecto al diagnóstico de hiperglucemias (valores > a 110 mg/dl), no observamos diferencias significativas entre los 3 métodos de determinación de glucemia ( $p=0.59$ ), obteniendo una positividad de 54% (61), 47% (53) y 51% (58) para el glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría respectivamente (Figura 12).

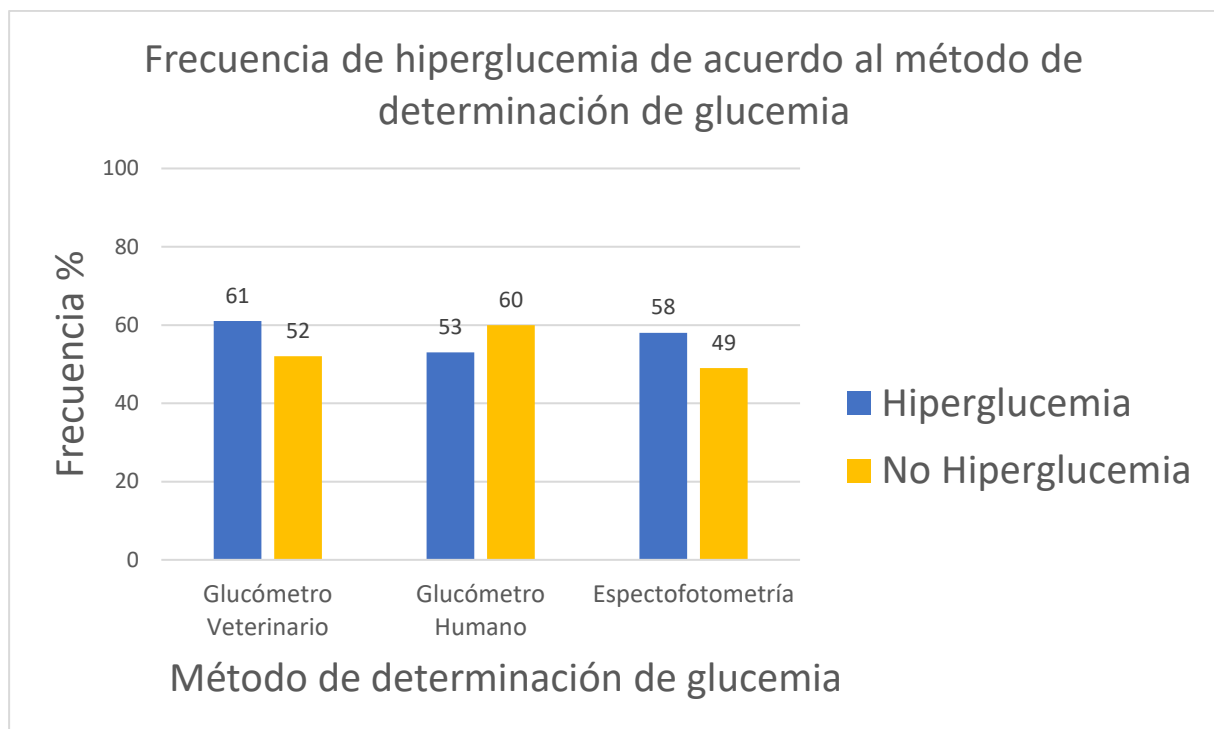


Figura 12. Frecuencia de hiperglucemias de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.

En la misma línea, en el diagnóstico de los pacientes diabéticos (glucemias superiores a 180 mg/dL) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre métodos ( $p=0,88$ ). Observamos un a positividad de un 37% (42) para glucómetro veterinario, 34% (38) para glucómetro humano y un 36% (41) para espectrofotometría (Figura 13).

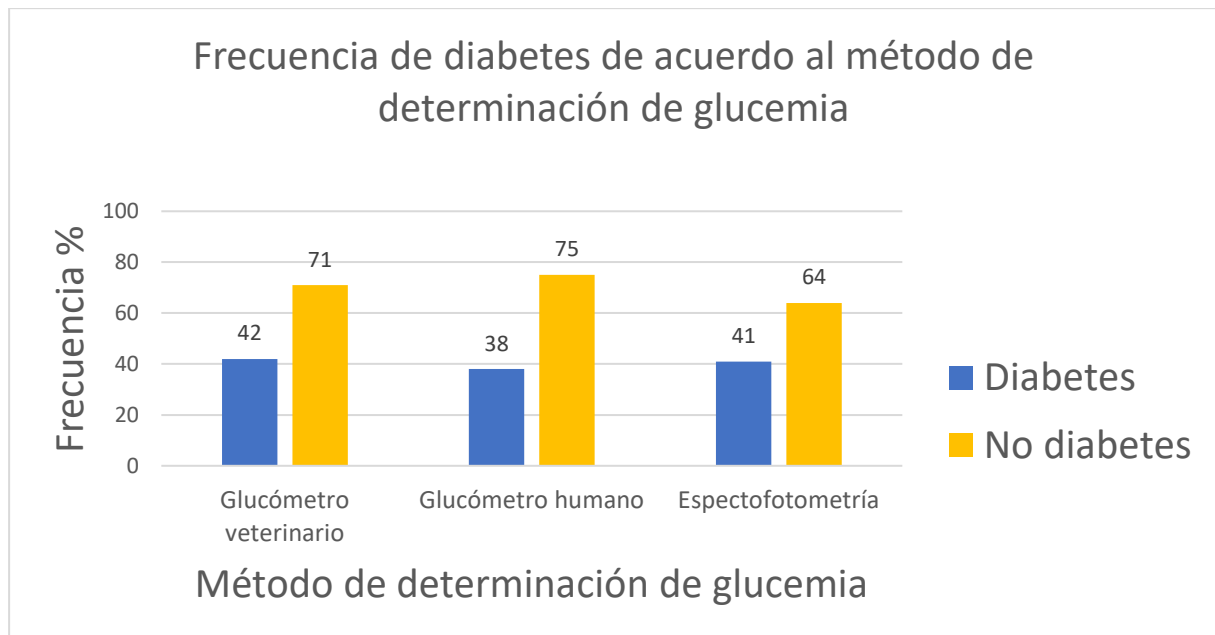


Figura 13. Frecuencia de diabetes de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.

Por otra parte, para el diagnóstico de hipoglicemias (valores menores a 60mg/dl), observamos que existe una diferencia entre los diversos métodos de determinación de glucemia ( $p=0,01$ ), encontrando una positividad del 3% (4) para el glucómetro veterinario, 11% (12) para el glucómetro humano y un 2% (2) mediante espectrofotometría (Figura 3). En este sentido, cuando se utiliza el glucómetro humano para el diagnóstico de hipoglicemias hay un mayor riesgo positividad al compararlo con la técnica de referencia espectrofotométrica (OR=6.6, IC 95%= 1.4-30.8)

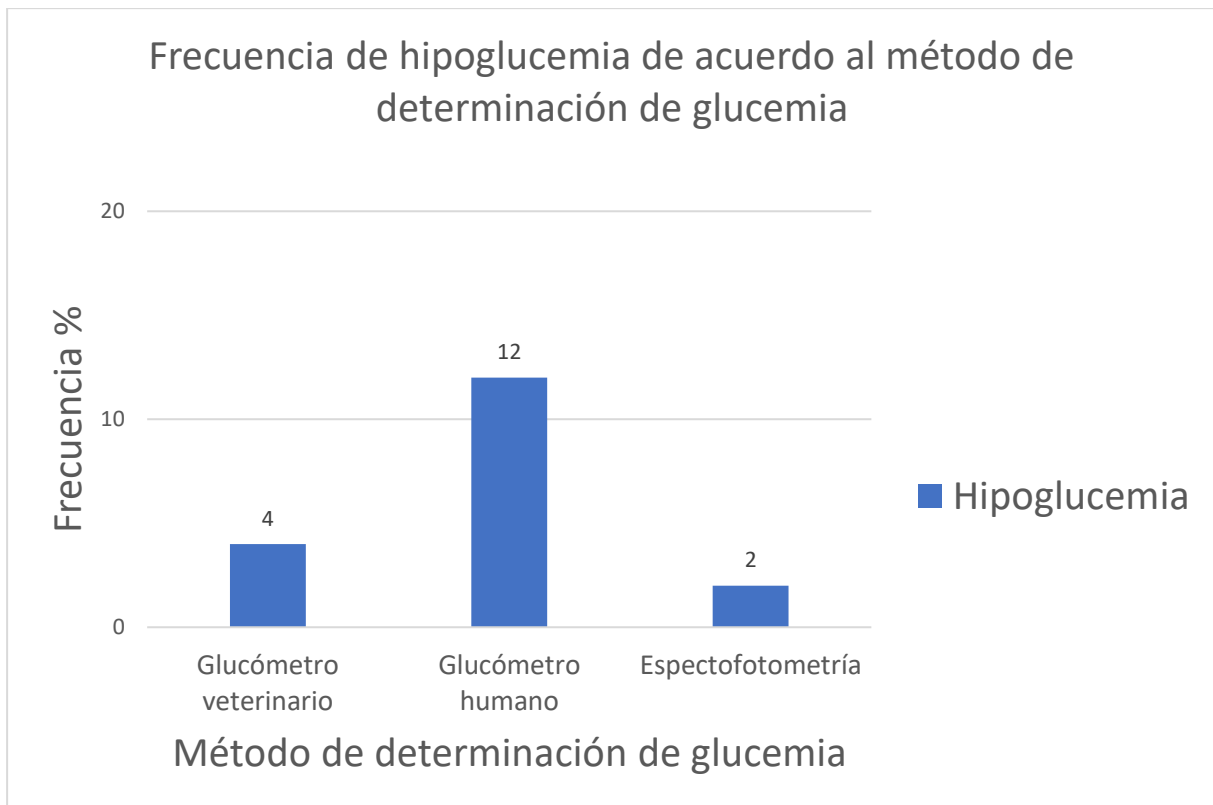


Figura 14. Frecuencia de hipoglucemias de acuerdo a los métodos glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría.

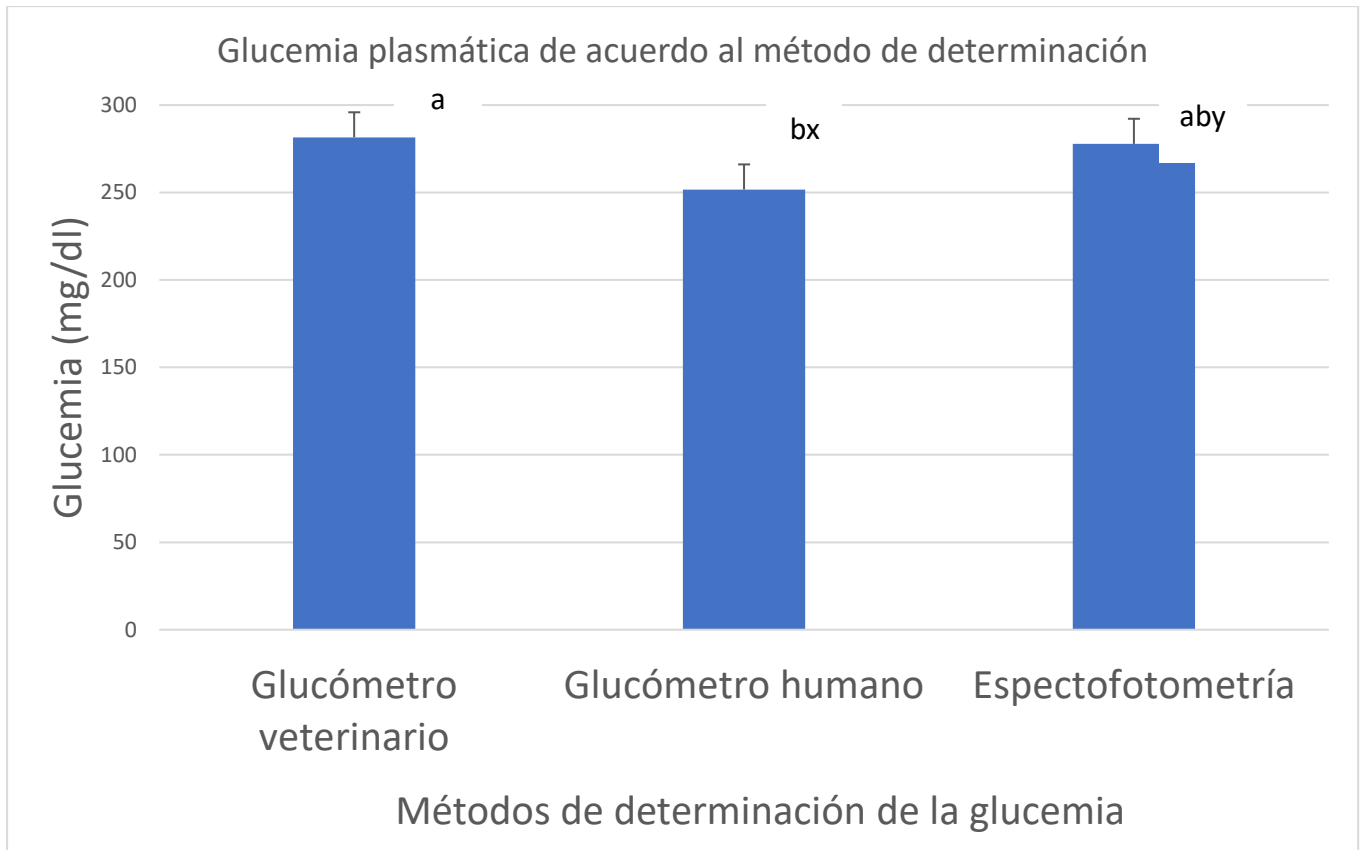


Figura 15. Comparación de medias para métodos diagnósticos. a vs b  $p < 0,05$ , x vs y  $p \leq 0,1$ .

Como se puede observar en la figura 15, al momento de la comparación de medias observamos un efecto del método de determinación de glucemia sobre la glucemia plasmática ( $p=0.02$ ), evidenciando el glucómetro humano menores valores que la espectrofotometría ( $p=0.04$ ). A su vez, el glucómetro humano tendió a presentar menores valores de glucemia que la espectrofotometría ( $p=0.07$ ). Por otro lado, no observamos diferencias entre el glucómetro veterinario y la espectrofotometría ( $p=0.8$ ).

Al momento de evaluar las correlaciones entre los glucómetros y la espectrofotometría, observamos una fuerte correlación positiva ( $p < 0,05$ ) para todos los casos (Figura 16).

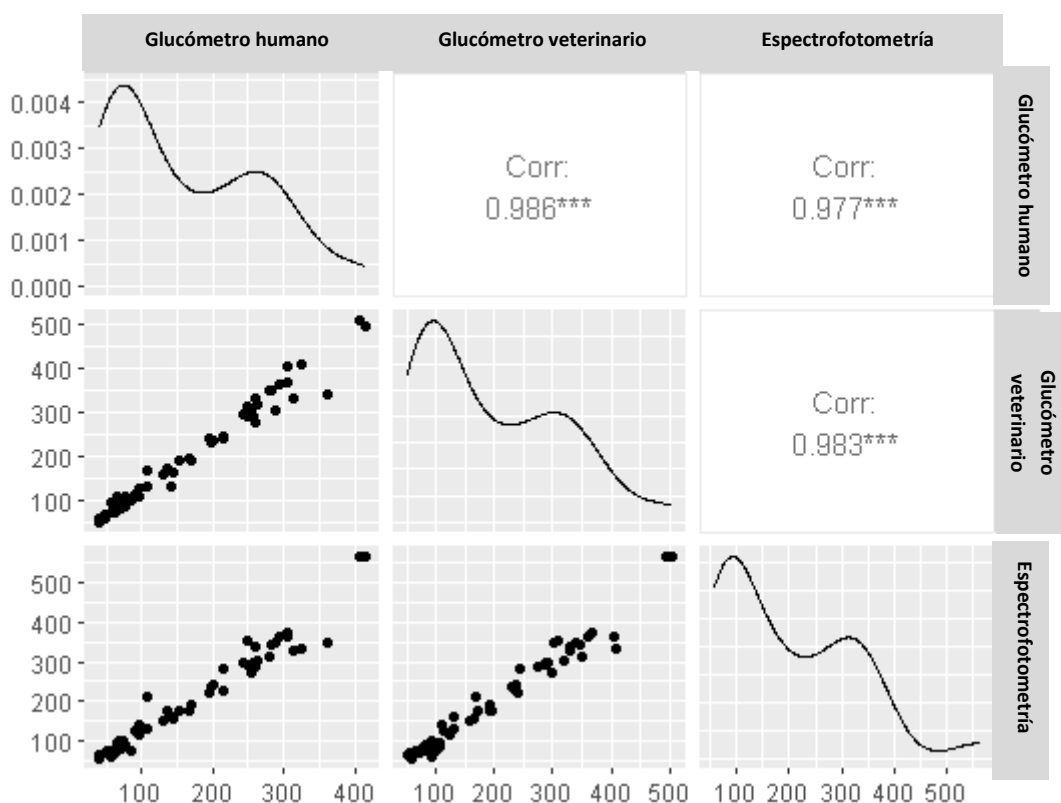


Figura 16. Correlaciones entre glucómetro veterinario, glucómetro humano y espectrofotometría. \*\*\*  $p < 0,001$ .

En cuanto al estudio de las correlaciones entre la glucemia plasmática y la glucosuria, observamos que el glucómetro veterinario y la espectrofotometría poseen una correlación positiva moderada con la glucosuria ( $p=0.01$ ,  $r=0.35$  y  $p=0.01$ ,  $r=0.33$  respectivamente), mientras que el glucómetro humano tiende a presentar una correlación positiva débil con la glucosuria ( $p=0.08$ ,  $r=0.24$ ) (Figuras 17, 18 y 19).

**Correlación entre glucosuria y glucómetro veterinario**

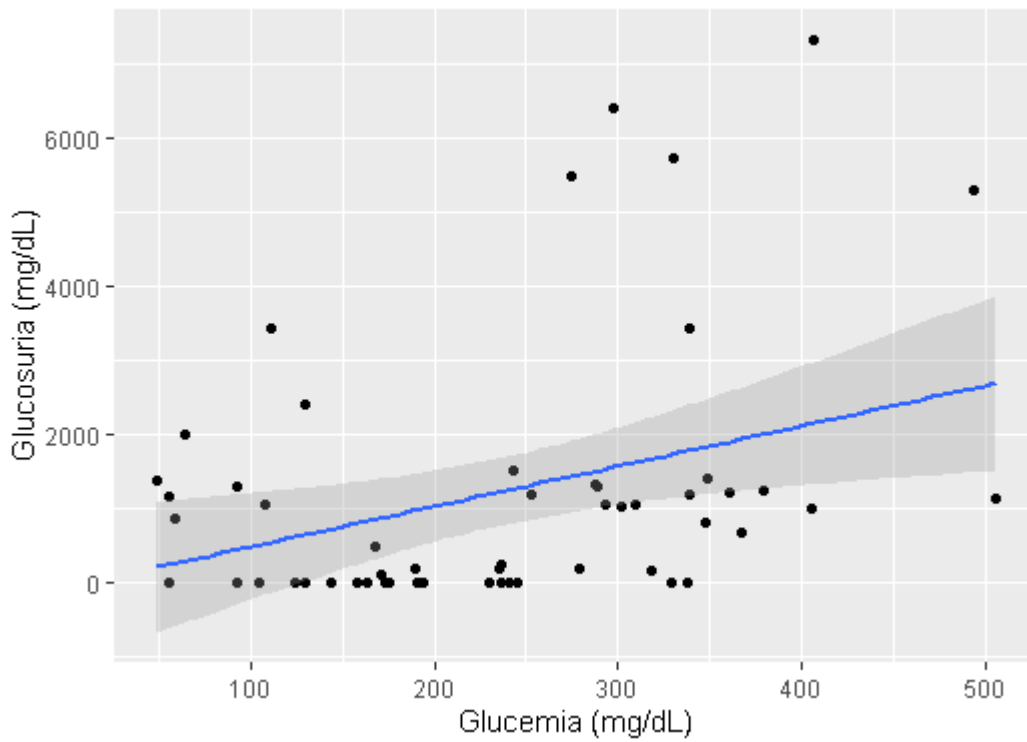


Figura 17. Correlación entre glucosuria y glucómetro veterinario.

**Correlación entre glucosuria y glucómetro humano**

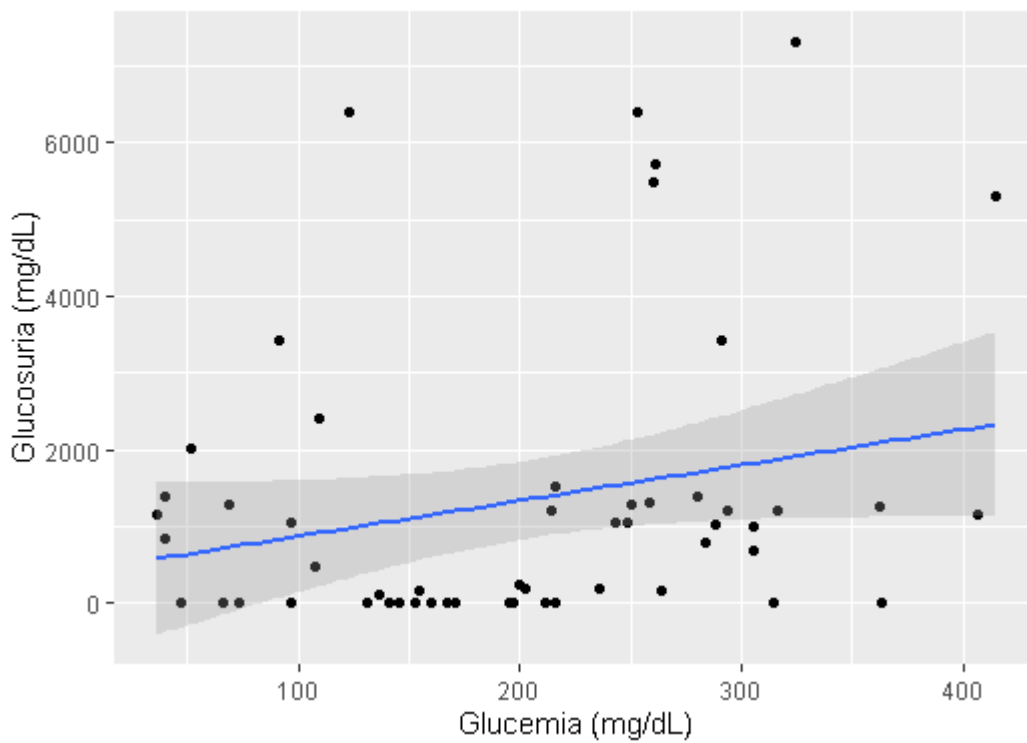


Figura 18. Correlación entre glucosuria y glucómetro humano.

### Correlación entre glucosuria y espectrofotometría

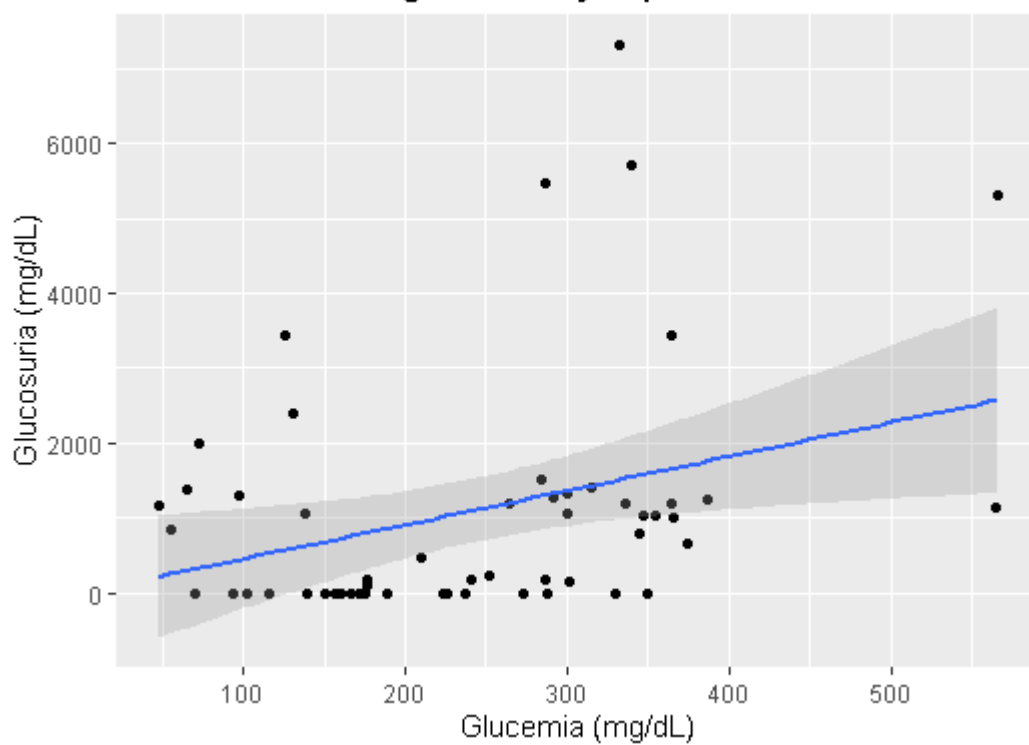


Figura 19. Correlación entre glucosuria y espectrofotometría.

## 7. DISCUSIÓN

Nuestro trabajo permitió evaluar el desempeño de distintos métodos de determinación de glucemia en caninos del Centro Hospital Veterinario. Los métodos de determinación utilizados fueron el glucómetro veterinario, glucómetro humano y la espectrofotometría.

### Glucómetros y espectrofotometría.

En relación al diagnóstico de hiperglicemia y diabetes no se encontró diferencias significativas entre los glucómetros veterinario, humano y espectrofotometría.

En un estudio en el que se analizaron tres glucómetros de humanos, se encontró que los resultados de glucemia fueron inferiores con respecto al método de referencia (GOD-trinder glucosa oxidasa), y cuantos mayores fueron las hiperglicemias mayores fueron las diferencias. En este estudio los tres glucómetros humanos utilizados subestimaron la glucemia en relación al método de referencia utilizados por los autores (Albuquerque et al, 2022). En este sentido, si bien en nuestro trabajo no hemos observado diferencias en las proporciones de pacientes con hiperglicemia y diabetes para los distintos métodos de determinación de glucemia, si observamos que al momento de comparar medias que el glucómetro humano presentó valores inferiores de glucemia que la espectrofotometría.

En la bibliografía consultada no hay demasiados estudios con relación a los glucómetros veterinarios.

Suponemos que la mayor valoración por parte del glucómetro veterinario es por el cofactor que utiliza la enzima glucosa deshidrogenasa. Cabe resaltar que el glucómetro veterinario y el glucómetro humano utilizan como enzima la glucosa deshidrogenasa. La principal diferencia entre ellos sería el cofactor empleado; el glucómetro veterinario utiliza FAD (flavina-adenina-dinucleótido) mientras que por su parte el glucómetro humano utiliza NAD (nicotinamida adenina dinucleótida). Varios artículos reportan que la enzima glucosa deshidrogenasa que utiliza como sustrato FAD alcanza una alta especificidad por el sustrato, presenta alta termo estabilidad y no se ve afectada por la presencia del oxígeno (Tsujimura et al, 2006; Yanga et al, 2015). Tsujimura et al, 2006; Masakari et al, 2020 reportan que la glucosa deshidrogenasa que utiliza como cofactor FAD es la que se utiliza preferentemente los glucómetros actualmente. Por lo que, al contar el glucómetro veterinario con estas características, nos da la posibilidad de poder obtener valores cercanos a la realidad de la glucemia del paciente.

Por otro lado, cuando se valoró los datos encontrados en relación a la hipoglicemia, se encontró una mayor proporción de pacientes hipoglicémicos cuando se utilizó como método de determinación el glucómetro humano. No existen reportes en la bibliografía internacional sobre hipoglicemias en caninos. Sin embargo, Miñana (2020) informa que cuando se analizaron glucómetros humanos en hurones en búsqueda de hipoglucemias se encontró que algunos sobreestimaban y otros subestiman los valores, llevando a falsos positivos o falsos negativos con respecto a la hipoglicemia. Esto concuerda con lo encontrado, de que los glucómetros humanos subestiman los valores obtenidos, es decir dan valores más bajos.



Nuestros resultados coinciden con lo expuesto por Petritz et al. (2013), los cuales controlaron con el glucómetro humano a sus pacientes (hurones) y encontraron que subestiman las concentraciones de glucosa, clasificando todas sus muestras como hipoglucémicas o normo glucémicas en comparación con el método de laboratorio. Por otra parte, el glucómetro veterinario tuvo valores más cercanos a los aportados por el método de referencia.

En nuestro trabajo se vió que las correlaciones entre todos los glucómetros y la espectrofotometria fue fuerte. Esto coincide con lo descrito por Mori et al. (2016) quienes enontraron una correlacion alta entre glucometro (en este caso de uso humano) y el metodo de referencia (espectrofotometria).

### Glucemia y glucosuria.

Cuando analizamos la correlación entre glucemia y glucosuria, encontramos una correlación positiva débil a moderada entre el glucómetro veterinario y la espectrofotometría. De manera que si uno aumenta, el otro también lo hace pero no de una manera proporcional.

Nosotros atribuimos esta diferencia a que la vejiga cumpliría un rol de reservorio de la glucosa. Esto podría coincidir con lo encontrado por Navarro (1995), que relata que una de las complicaciones que se puede encontrar en las DM es la vejiga neurogénica. Esto provoca que en la vejiga siempre quede un residuo vesical post micción, lo que dificultaría establecer una relación inmediata entre la glucemia y la glucosuria (Navarro, 1995).

## **8. CONCLUSIONES**

El diagnóstico de hiperglucemias y Diabetes Mellitus es indiferente del método utilizado. En cambio, para el diagnóstico de hipoglucemias, éste si se ve afectado por el método utilizados, siendo necesario ampliar el estudio en este sentido.

La determinación de glucemia en ayunas de los pacientes diabéticos utilizando el glucómetro humano fue menor en comparación con el glucómetro veterinario y la espectrofotometría.

Teniendo en cuenta que no se observaron diferencias entre las medias del glucómetro veterinario y espectrofotometría, consideramos que el glucómetro veterinario es un método preciso y exacto para medir la glucemia.

Si bien las correlaciones entre los distintos métodos de determinación de glucemia son significativas, positivas y fuertes, existen diferencias entre los métodos en cuanto a diagnóstico de hipoglucemias y valores de glucemia plasmática. Esto plantea que el uso del glucómetro veterinario es una herramienta útil y segura para el seguimiento en la clínica, como por parte de los tutores.

La correlación entre glucemia y glucosuria si bien es significativa, es débil, debiéndose tener precaución a la hora de asociar estas variables.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- Ababa, A., Getaneh G., & Zemene, M. (2016). Review on risk factors and management of diabetes mellitus in pets. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*, 2(2),1-14.
- Albuquerque, M., Martins, A., Nunes, P., Gomes, C., Marinelli, C., & Petri, G. (2022). Evaluation of three human – use glucometers for blood glucose measurement in dogs. *Veterinary Medicine International*, 2022, 9112961. <https://doi.org/10.1155/2022/9112961>
- Álvarez-Linares, B., Ávila-Ramos, F. & López-Briones, S. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros. *Abanico Veterinario*, 7(1), 53-67. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2017.71.6>
- Barrett, K.; Barman, S. & Brooks, H. (2012) Ganong. Fisiología Médica. México: Mc Graw Hill (24), pp457-509
- Bradley G, Klein. (2014) Cunningham Fisiología Veterinaria. Barcelona: Elsevier. (5) pp391-400
- Becerra, M., Guadarrama, R., Ponce, J., Rodríguez, E., & Barrales, G. (2019) Glucómetro portátil de bajo costo. *Revista Ingeniantes, Año 6,1(2)*, 71-79.
- Bedini, J., Hortas, M., Lirón, F., Oliver, P., & González de la Presa, B. (2017). Recomendaciones sobre la evaluación de las prestaciones técnicas de un glucómetro. Recomendación (2016). *Revista del Laboratorio Clínico*, 10(4), 189-197. <https://doi:10.1016/j.labcli.2017.01.003>
- Beherend. E., Holford, A., Latham, P., Rucinsky, R., & Schulman, R. (2018) AAHA Diabetes Management Guideline for Dogs and Cats. *American Animal Hospital Association*, 2018(54), 1-21. <http://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>
- Brito – Casillas, Y., Figueirinhas, P., Wiebe, J., Lopez Ríos, L., Pérez-Barreto, D., Melián, C., & Wagner, A. (2014). ISO-Based Assessment of Accuracy and Precision of Glucose Meters in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, (28)5, 1405–1413.
- Boris, S., Zuccolotto, L., Hoepfner, C., & Costa, M. (2012). Capillary blood glucose and venous blood glucose measured with portable digital glucometer in diabetics dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 5(2), 42 – 46.
- Cervantes -Villagrana, R.D. & Presno – Bernal, J.M. (2013) Fisiopatología de la diabetes y los mecanismo de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 21(3), 98-106.
- Cohen, T.A., Nelson, R.W., Kass, P.H., Christopher, M.M, & Feldman, E.C. (2009). Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose

concentration in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 235(3), 276-280.

Cowart, S.L & Stachura, M.E. (1990). Glucosuria. En H.K. Walker, W.D Hall & J.W. Hurst, *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3<sup>a</sup> ed., pp. 890 – 920) Boston: Butterworths.

d'Anjou, M. & Penninck, D. (2015). Liver. En *Atlas of small animal ultrasonography* (2<sup>a</sup>ed., pp. 183-238). Iowa: Wiley-Blackwell.

Davison, L.J. (2015) Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? *Journal of Small Animal Practice* (56) pp50-59

DiFazio, J. & Fletcher, D. (2016) Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. San Antonio. 26(1), 108-115. <http://doi.org/10.1111/vec.12415>.

Dyce, K. (2012). *Anatomía Veterinaria* (4<sup>a</sup> ed.). México: Manual Moderno.

Fawcett, D. W. (1995). *Bloom-Fawcett Tratado de Histología* (12<sup>a</sup> ed.). México: Interamericana.

Ferrannini, E. (2011). Learning from glycosuria. *Diabetes*, 60(3),695-696. <http://doi.org/10.2337/db10-1667>.

Fleeman, L. M., & Rand, J. (2019). *Diabetes Mellitus canina: Estrategia nutricional*. Recuperado de <https://vetacademy.royalcanin.es/wp-content/uploads/2019/11/Cap-6-Diabetes-Mellitus-canina-Estrategia-nutricional.pdf>

Frías, J., Lim, C., Ellison, J., & Montandon, C. (2010). Review of adverse events associated with false glucose readings measured by GDH - PQQ based glucose test strips in the presence of interfering sugars. *Diabetes Care*, 33(4), 728- 729.

García, R. (2018). Instrumentos que revolucionaron la química: la historia del espectrofotómetro. *Avances en Química*, 13(3), 79-82.

Gerber, K.L & Freeman, K. P. (2016). ASVCP guidelines: quality assurance for portable blood glucose meter (glucometer) use in veterinary medicine. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 10-27. <https://doi.org/10.1111/vcp.12310>

Gómez, D., Rodríguez, A., Ducoing, M., Castillo, D., & Maldonado, R. (2019). Medición de glicemia en hurones: evaluación de tres métodos portátiles de uso humano. *Journal of Negative & No Positive Results*, 4(8), 785-795 <http://doi.org/10.19230/jonnpr.3044>

- Guevara, J.L., Tobías, K.M., Stokes, J.E., Zhu, X., & Smith, R.A. (2019). Effect of site of sample collection and prandial state on blood glucose concentration measured with a portable blood glucose meter in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 80(11), 995-1000.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (11<sup>a</sup> ed.). Madrid: Elsevier.
- Hess, R., Mark Saunders, H., Van Winkle, T., & Wad, C. (2000) Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. (217)8, 1166 – 1173.
- Herrtage M. E. (2009). New strategies in the management of canine diabetes mellitus. Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress. WSAVA, São Paulo. Recuperado de [https://www.ivis.org/system/files?file=google\\_drive/node/83598/field\\_chpt\\_content/eyJzdWJkaXliOiJcL25vZGVcLzgzNTk4XC9maWVsZF9jaHB0X2NvbnRlbnQifQ--CNfC1OR\\_DT5u6mDwQVT0g4tq6MCZocDzUtCQ\\_D7rvs.pdf](https://www.ivis.org/system/files?file=google_drive/node/83598/field_chpt_content/eyJzdWJkaXliOiJcL25vZGVcLzgzNTk4XC9maWVsZF9jaHB0X2NvbnRlbnQifQ--CNfC1OR_DT5u6mDwQVT0g4tq6MCZocDzUtCQ_D7rvs.pdf)
- Higbie, C.T, Eshar, E., & Bello, N.M (2014). Evaluation of three point-of-care meters and a portable veterinary chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in black-tail prairie dog (*Cynomys ludovicianus*). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 76(3), 532-539.
- Hoenig, M. (2002) Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*, (197), 221-229.
- Ismail-Hamdi, S., Romdane, M. N., & Ben Romdhane, S. (2021). Comparison of a human portable blood glucose meter and automated chemistry analyser for measurement of blood glucose concentrations in healthy dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 7, 2185–2190. <https://doi.org/10.1002/vms3.594>
- Jahan, S., Jamshidi, J., Tehranisharif, M., & Akbarein, H. (2019). Comparison of two veterinary blood glucose meters and one human – based glucose meter for use in dogs. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*, 13, (2), 187-198 <http://doi.org/10.22059/ijvm.2019.266543.1004928>
- Klein, B. (2014). Las glándulas endócrinas y su función. En *Fisiología veterinaria*. (5ed.pp 391-400). Barcelona: Elsevier.
- Konig, H.E, & Liebich, H. (2015). *Anatomía de los Animales Domésticos* (2<sup>a</sup> ed.). Madrid: Panamericana.
- Lisciandro, S. (2014). Focused or COAST —Liver and Gallbladder. En *Focused Ultrasound Techniques for the small animals practitioner* (pp.44-64). Iowa: Wiley-Blackwell.
- McGavin, M.D & Zachary, J.F (2007). Pathologic Basis of Veterinary Disease. St. Louis Mosby, Elsevier. (4), 1476.

- Masakari, Y., Hara, C., Araki, Y., Gomi, K., & Ito, K. (2020). Provement in the thermal stability of *Mucor prainii*-derived FADdependent glucose dehydrogenase via protein chimerization. *Enzyme and Microbial Technology* 132(2020). <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2019.109387>
- Mata, M. (2017). Tipos de insulina. Suplemento extraordinario. *Diabetes práctica*, 8(4), 5-8. <https://doi:10.26322/2013.7923.1505400425.03>.
- Melián, C. & Pérez Alenza M. D. (2008) Diabetes Mellitus Canina. En C. Melián, M.D Pérez Alenza, M.E. Peterson. M. Diaz & H. Kooistra. *Manual de Endocrinología de Pequeños Animales* (3ª ed, pp225-248). Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias
- Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2023). CANINSULIN, 40 UI/ml suspensión inyectable para perros y gatos [Prospecto]. Recuperado de [https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/869%20ESP/P\\_869%20ESP.pdf](https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/869%20ESP/P_869%20ESP.pdf)
- Min-Hee, K., Sand-Kil, B., & Kyun - Soon, K. (2018) Comparative analysis of reliability and validity of six glucometers according to hematocrit bases on ISO guidelines. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 11(2),764-774.
- Miñana, O. (2020). ¿Puedo diagnosticar la hipoglucemia en hurones domésticos (*Mustela putorius furo*) con el uso de glucómetros portátiles? *Journal of Negative & No Positive Results*, 5(11), 1323 – 1332.
- Monos, R., Stred'ansky, M., Luspai, K., Magdolen, P., & Sturdík, E. (2012). Amperometric glucose biosensor utilizing FAD - dependent glucose dehydrogenase immobilized on nanocomposite electrode. *Enzyme and Microbial Technology*, 50 (2012), 227–232. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2012.01.004>
- Mori, A., Oda, H., Onozawa, E., Shono, S., Takahashi, T., Yamashita, S., & Sako, T. (2016). Evaluation of portable blood glucose meters using canine and feline pooled blood samples. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, (19)4, 707–713.
- Nelson, R.W. (2007). Diabetes Mellitus. En S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Tratado de Medicina interna veterinaria* (6ª ed., vol. 2, pp.1563-1591). Madrid: Elsevier.
- Nelson, R.W. (2010). Trastornos endocrinos. En R.W. Nelson y C.G. Couto, *Medicina Interna de Pequeños Animales*. (4ª ed., pp. 764 - 785). Barcelona: Elsevier.
- Nelson, R.W. (2015). Canine Diabetes Mellitus. En E. C. Fieldman, R. W. Nelson, C. Reusch, C. Scott-Moncrieff & E. Behrend, *Canine & Feline Endocrinology* (4ª ed., pp.213-257). Missouri: Elsevier.
- Nelson, R.W., & Reusch, C. (2014). Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222(3), T1–T9.

- Pancierera, D.L., & Carr, A. (2007). *Endocrinología para el clínico de pequeños animales*. Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Pérez Alenza, D., & Arenas Bermejo, C. (2014). Tratamiento de mantenimiento para perros y gatos con diabetes mellitus. En D. Pérez Alenza & C. Arenas Bermejo, *Diabetes Mellitus en pequeños animales* (pp. 23-71). Buenos Aires: Inter-medica.
- Petersmann, A., Muller Wieland, D., Muller, U., Landgraf, R., Nauck, M., Freackmann, D., & Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127 (Suppl 1), S1–S7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- Petritz, O.A, Antinoff, N., Chen, S., Kass, P.H., & Paul-Murphy, J.R. (2013). Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(3), 350- 354.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., & Kumar, V. (2010). *Patología estructural y funcional* (8). España: Elsevier
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2013). *Histología: Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular* (6). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. P., & Dunlop, R. (1994). *Fisiología de pequeñas y grandes especies*. México: El Manual Moderno.
- Sáez de la Fuente, J., Granja Berna, B., Ferrari Piquero, J., Calero Zanuy, M., & Herreros de Tejada, A. (2008). Tipos de insulino terapia. *Revista Clínica Española*, 208(2), 76-86. <https://doi:10.1157/13115203>.
- Simpson, J. Maskell, I., Quigg, J., & Markwell, K. (2008). Long term mamagement of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal Small Animal Practice*, 35(3),133-138 28.
- Steiner, J.M. (2010). Páncreas exocrino. En *Gastroenterología en pequeños animales* (pp. 275-299). Barcelona: Multimédica.
- Suchowersky, N.D., Carlson, E.A., Lee, H.P., & Behrend, E.N. (2021). Comparison of glucose concentration in canine whole blood, plasma and serum measured with a veterinary point of care glucometer. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(4), 695-702. <https://doi: 10.1177/10406387211019755>
- Tsujimura, S., Kojima, S., Ikeda, T., & Kano, K. (2006). Potential step coulometry of D glucose using a novel FAD dependent glucose dehisrogenase. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*,386, 645 – 651. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0421-6>
- Tsujimura, S., Kokima, S., Kano, K., Ikeda, T., Sato, M., Sanada, H., & Omura, H. (2006). Novel FAD-Dependent Glucose Dehydrogenase for a Dioxygen-Insensitive

Glucose. *Biosensor, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(3), 654-659.  
<https://doi.org/10.1271/bbb.70.654>

Vedilei, A. & Marante, D. (2012) Insulina y otros agentes parenterales. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 10, pp 65-74

Vizcarra – Apaza, P.F. & Lázaro – De la Torre, C.A. (2022). Comparación de los valores de glucosa en caninos obtenidos con glucómetros portátiles y la prueba estándar de laboratorio. *Revista Brasileira de Ciencia Veterinaria*, 29(3),125-129.  
<https://doi.org/10.4322/rbcv.2022.023>

Wingfield, W. & Raffle, M. (2005). El libro de la UCI veterinaria urgencias y cuidados intensivos. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias.

Yanga, Y., Huang, L., Wanga, J., & Xu, Z. (2015). Expression, characterization and mutagenesis of an FAD-dependent glucose dehydrogenase from *Aspergillus terreus*. *Enzyme and Microbial Technology*, 68, 43–49.  
<https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2014.10.002>

Zini, E., Moretti, S., Tschuor, F., & Reusch, C. (2009). Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 151(9), 448–451.