

Caso Clínico: Cetoacidosis diabetogénica y remisión de Diabetes Mellitus en una perra.

Case Report: Diabetic Ketoacidosis and Diabetes Mellitus remission in a bitch.

Rosario Ovalle MV¹, Joaquín Illanes MV²

Recibido: 12 Agosto 2013
Aceptado: 02 Diciembre 2013

Resumen

Se describe el caso de un paciente canino, hembra, de siete años, mestizo, que ingresa al Hospital Veterinario de Santiago, debido a poliuria/polidipsia, decaimiento, anorexia, taquipnea y fiebre. Recibe diagnóstico de cetoacidosis diabetogénica (CAD). Se definen como factores predisponentes el diestro, cáncer mamario y mastitis bacteriana. Luego de establecer la terapia para la CAD y de realizar la mastectomía y ooforohisterectomía, la paciente muestra a los 47 días luego del alta hospitalaria una remisión de la diabetes mellitus.

Palabras clave: Diabetes, Cetoacidosis, Mellitus.

Abstract

A seven years old, mixed breed bitch, presented at the Santiago Veterinary Hospital with a history of polyuria, polydipsia, lethargy, anorexia, tachypnea and fever. Diabetic ketoacidosis (DKA) was diagnosed. Predisposing factors are defined as diestrus, mammary cancer and bacterial mastitis. Once the therapy for DKA was established, the mastectomy and ovariohysterectomy was made, and the patient presented after 47 days after hospital discharge, a diabetes mellitus remission.

Keywords: Diabetes, Ketoacidotic, Mellitus, DKA.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se produce como resultado de una deficiencia parcial o total de secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas y/o por una pérdida o inactividad de los receptores de insulina.^{1,2,3,4} Esta deficiencia de insulina produce una disminución de la utilización tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, una aceleración de la glucogenólisis y gluconeogénesis y la consecuente acumulación de glucosa en la sangre, lo cual produce un estado de hiperglicemia en el organismo. A medida que se incrementa la glucosa sanguínea, las células de los túbulos renales se ven superadas y falla la reabsorción de glucosa a partir del filtrado glomerular, produciéndose como resultado la glucosuria. En perros, esto se produce una vez que la glicemia supera los niveles de 180 a 200 mg/dl.^{3,4,5} Secundariamente a la glucosuria,

se produce la diuresis osmótica, manifestándose clínicamente con el signo de poliuria y la consecuente polidipsia.^{3,4,5} Por otra parte, la disminución de utilización de glucosa a nivel celular produce una pérdida de peso, a pesar de que el apetito de estos pacientes se encuentra aumentado. Lo anterior, debido a que el centro de la saciedad se ve alterado al no haber insulina que permita el ingreso de la glucosa a las células y, por ende, no se inhibe el centro de la alimentación.^{3,4} El diagnóstico de la DM en perros se realiza con el conjunto de signos clínicos: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, sumado a la hiperglicemia y glucosuria en los exámenes complementarios. La mayoría de los caninos afectados son hembras y tienen de cuatro a 14 años al momento del diagnóstico, con un máximo de prevalencia entre los siete y 10 años.^{3,4}

La resistencia a la insulina es una condición

en la cual una cantidad adecuada de insulina provoca una respuesta anormal en los niveles de glucosa sanguíneos. Posteriormente, este aumento en la insulinoresistencia progresa al desarrollo de la DM, condición en la cual las células beta pancreáticas no logran compensar la situación con una mayor producción de insulina, produciéndose de esta manera la hiperglicemia.⁶ En un paciente canino, se sospecha de insulino resistencia cuando se requieren cantidades mayores a 2,2 UI/kg de insulina por inyección para mantener un adecuado control de la glicemia.⁶ Sin embargo, se debe sospechar de insulino resistencia en pacientes que presentan hiperglicemias marcadas y persistentes durante el día a pesar de estar recibiendo dosis de insulina mayores a 1,5 UI/kg por inyección.⁸

La insulinoresistencia inducida por el diestro debe tenerse siempre en consideración ante la sospecha de DM en hembras enteras o en caso de una DM mal controlada, sin importar los antecedentes de la actividad estral.^{3,4,6,7} El incremento de progesterona durante el diestro, al igual que en hembras preñadas, y la consecuente estimulación de liberación de hormona del crecimiento, pueden afectar de forma directa como indirecta la resistencia a la insulina.⁶ La progesterona reduce la fijación de insulina y, por lo tanto, el transporte de glucosa en los tejidos. Por otra parte, la hormona del crecimiento provoca una disminución del número de receptores de insulina y una inhibición del transporte de glucosa, posiblemente por efectos sobre la expresión de genes para el transporte de glucosa.⁶ Rápidamente, puede generarse una resistencia a la insulina y se puede desarrollar una cetoacidosis diabetogénica, la cual pone en riesgo la vida del paciente.⁶ Para confirmar que la hembra se encuentra en la fase de diestro del ciclo estral, se pueden realizar mediciones de la progesterona sérica, confirmándose el diestro cuando la hormona se encuentra sobre los 2 ng/ml.⁴ Una vez que la progesterona retorna a los niveles normales de anestro, luego de la regresión espontánea de los cuerpos lúteos, ovariohisterectomía o término de terapias con progestágenos, los receptores de insulina van recobrando su funcionalidad, existiendo casos en que se logra una remisión completa de la enfermedad.^{3,4,8}

En un estudio realizado para evaluar la frecuencia de causas de insulinoresistencia, se determinó que de un total de 65 perros diabéticos, el 8% se encontraba en diestro al momento del diagnóstico.^{3,4,5} Nuestra experiencia indica que el 60% de los pacientes diagnosticados de CAD se encuentra en diestro al momento de la crisis (casuística propia recopilada de casos del Hospital Veterinario de Santiago).

La remisión de la diabetes mellitus canina es un acontecimiento poco común, que ocurre luego de la resolución de la insulinoresistencia, especialmente en aquellos casos relacionados al diestro.^{3,8,9} Las causas más comunes de insulinoresistencia descritas en perro son: hiperadrenocorticismio, infecciones bacterianas, hipotiroidismo y diestro.⁶ Esta remisión de la enfermedad se generará dependiendo del tiempo en que se haya producido el antagonismo de la insulina y, por lo tanto, del deterioro de la función de las células beta pancreáticas.⁴ Sin embargo, los pacientes que se vuelven euglicémicos luego de la resolución del tratamiento del antagonismo, se vuelven candidatos para la diabetes "subclínica"; por ello se debe evitar el uso de medicamentos que causen insulinoresistencia, así como es importante esterilizar quirúrgicamente lo antes posible a las hembras enteras¹⁰ y tratar las enfermedades como el hiperadrenocorticismio y el hipotiroidismo.^{4,8} Se considera que estos pacientes tienen función celular beta pancreática "reducida, pero suficiente" para mantener la euglicemia en ausencia de insulinoresistencia.⁴ En un estudio de 63 caninos hembras que iniciaron la diabetes mellitus junto con el diestro o preñez, el 54% de las pacientes no revirtió la diabetes al realizar la ooforohisterectomía. Esto se produce, probablemente, por el estrés crónico sufrido por las células beta del páncreas debido a la glucotoxicidad provocada por los estados permanentes de hiperglicemia.^{5,8,10} El fenómeno de glucotoxicidad queda en evidencia en un estudio experimental en perros con pancreatectomía parcial, en que se desarrolló diabetes permanente luego de dos semanas de mantener niveles de glicemia fijos en 250 mg/dl.¹¹

La medición de insulinemia al momento del diagnóstico de DM, resulta una herramienta de útil para valorar de forma temprana la posibilidad de remisión. En teoría, la identificación de una concentración de insulina endógena aumentada (>18 µU/ml) en perros con diagnóstico reciente de DM, sugiere un estado temprano de DM secundaria, en especial si se puede identificar y tratar un proceso antagónico de la insulina.⁴ Sin embargo, los efectos supresores de la hiperglicemia sobre la función celular beta, pueden interferir con la interpretación precisa de los resultados de la insulinemia.¹²

Antecedentes

Se presentó a consulta en el Hospital Veterinario de Santiago, un canino hembra, entera, mestiza de siete años de edad y 24 kg de peso. Como motivo de consulta, el propietario describe que la paciente jadea constantemente, bebe agua de forma exagerada y tiembla continuamente;

¹ Médico Veterinario. Residente de Segundo Año, Hospital Veterinario de Santiago.

² Médico Veterinario, Dip MAP, Dip Med Fel, Dip Anest. Servicio de Medicina Interna, Hospital Veterinario de Santiago.

además, presenta neoplasias mamarias y mastitis, desde al menos seis meses a la fecha.

Anamnesis

En la historia remota, el propietario relata que vive en parcela, la tienen desde pequeña, su manejo sanitario está atrasado y come alimento extruido comercial nacional. Además, no se encuentra esterilizada y tuvo un parto anteriormente. En cuanto a las enfermedades previas, los propietarios cuentan que meses atrás recibió productos homeopáticos para tratar la neoplasia mamaria y una mastitis crónica, con resultado favorable pero de forma temporal, pues los signos reaparecieron meses después de discontinuar la terapia. A la paciente nunca se le han realizado exámenes complementarios.

En cuanto a la anamnesis actual, la paciente se encontraba decaída y anoréxica desde hace dos días y con jadeo constante y, el mismo día de la consulta, presentaba temblores. Siete días antes de la consulta presentaba incremento marcado en el consumo de agua y en la producción de orina. Conjuntamente, los propietarios notaban que había disminuido de peso durante el último tiempo. No se sabía si había presentado vómitos ni diarrea. No se conocía la fecha de su último celo, dado que no viven con ella. Hace seis a ocho semanas notaron aumentado el tamaño de sus glándulas mamarias. Al día de la consulta, se encontraba recibiendo tratamientos.

Examen físico

A la inspección inicial, la paciente presentó depresión mental leve. Las anormalidades al examen clínico incluyeron hálito urémico leve, taquipnea (FR: 45 crpm), temperatura elevada 39,9°C y presión arterial sistólica de 130 mmHg. Se estimó una deshidratación de 7%. Se describió un aumento de volumen mamario de 125 centímetros cúbicos en la glándula inguinal derecha, con presencia de secreción purulenta, calor y dolor. Además, se observaron tres lesiones nodulares de un centímetro cúbico en la segunda glándula mamaria izquierda y otro nódulo de dos centímetros cúbicos en la cuarta glándula mamaria izquierda. Se realizó una valoración inicial de su glicemia (método Accu-Chek®) el que arrojó valores de 554 mg/dl. Además, se evaluó una muestra de orina mediante tiras reactivas, donde se evidenció la presencia de cuerpos cetónicos y glucosa. Conjuntamente, se evaluó la densidad urinaria con refractómetro, con un resultado de 1.020.

Con los datos obtenidos en la historia clínica, junto al examen físico, se realizó una lista de

pre diagnósticos la cual incluyó: diabetes mellitus complicada con una cetoacidosis diabetogénica, neoplasia mamaria, mastitis bacteriana y sepsis. La paciente ingresó al hospital para el manejo de su condición y la realización de exámenes complementarios.

Exámenes complementarios

Se realizaron pruebas sanguíneas para perfil bioquímico, hemograma, electrolitos, niveles plasmáticos de progesterona, urianálisis con cultivo y antibiograma, ecografía de abdomen, así como determinación de pH, CO₂ y -HCO₃ sanguíneos.

En el hemograma, se observó una leucocitosis (46.070 /uL; rango normal: 5.500/uL a 13.500/uL) por neutrofilia con desviación a la izquierda y monocitosis (2.304 /uL; rango normal 30/uL a 850/uL), producto de la infección y la inflamación crónica (Tabla 1).

Eritrocitos (5,5-8,5)	5,3
Htc (37-55 %)	37,4
Leucocitos (5.500-13.500)	46.070
Trombocitos (140.000-550.000)	529.000
Baciliformes (0-500)	921
Segmentados (4.100-9.300)	39.620
Linfocitos (1.300-3.900)	3.225
Monocitos (80-850)	2.304

Tabla 1. Hemograma (Laboratorio Vet Lab).

En el perfil bioquímico se presentó hiperglicemia (480 mg/dl; rango normal: 70 mg/dl a 118 mg/dl), hipercolesterolemia (553 mg/dl; rango normal: 170-230 mg/dl), aumento de la fosfatasa alcalina (615 UI/L; rango normal: 90-205UI/L), hiponatremia (134mEq/L; rango normal: 142-153 mEq/L) e hipocloremia (113 mEq/L; rango normal 115 mEq/l - 126 mEq/L). El potasio sanguíneo se encontró dentro de rango normal (Tabla 2).

En el urianálisis se observó una densidad urinaria de 1.016, medida por refractometría, con un pH de 7; presencia de cuerpos cetónicos (15 mg/dl) y glucosuria en valores de 2.000 mg/dl. El cultivo de orina arrojó resultados negativos para infección urinaria (Tabla 3).

La progesterona sérica arrojó un valor de 7,8 ng/ml, teniendo en cuenta que valores mayores a 2 ng/ml son compatibles con diestro.⁴

Al analizar los valores de pH, bicarbonato sanguíneo y CO₂ en la gasometría, la paciente cumplió con los criterios de acidosis metabólica.

Glicemia (70-118)	480
Colesterol (170-230)	553,5
Proteínas totales (6,1-7,3)	6,8
Albúmina (2,8-3,6)	2,8
Globulinas (3,3-4,1)	4
Fósforo (3,6-5,3)	4,1
Calcio (8,4-11,2)	10,4
NUS (12-28)	16,4
Creatinina (0,4-1,8)	1,2
Bilirrubina total (0,15-0,45)	0,2
FA (90-205)	615,3
ALT (22-35)	29,5
AST (10-70)	19,7
GGT (2-15)	12
Na (142-153)	134,6
K (3,8-5,2)	4,4
Cl (115-126)	113,7

Tabla 2. Perfil bioquímico (Laboratorio Vet Lab).

Densidad	1016
Proteínas (mg/dl)	30
PH	7
Cetonas (mg/dl)	+
Glucosa (mg/dl)	2.000
Cultivo	negativo

Tabla 3. Urianálisis y urocultivo (Laboratorio Vet Lab).

El pH sanguíneo fue de 7,29; describiéndose el rango normal entre 7,351-7,463.¹³ El bicarbonato también se encontraba disminuido (14 mEq/L; rango normal entre 18,8 - 25,6 mEq/L). Por último, el CO₂ se encontraba en el límite inferior del rango (33,6 mm Hg; rango normal 30,8 mm Hg - 42,8 mm Hg) (Tabla 4).

Respecto a la ecografía abdominal, los hallazgos más relevantes fueron cistitis leve, nefropatía bilateral de aspecto crónico, hepatopatía de aspecto infiltrativo/graso y enteritis moderada.

Respuesta a la terapia

La paciente ingresó al hospital para manejo de la cetoacidosis diabetogénica (criterios de hiperglicemia, cetonuria y acidosis metabólica).¹⁴ Se decidió iniciar la fluidoterapia con NaCl 0,9%, suplementado con KCl a 20 mEq/L; se definió el ritmo

PH arterial (7.35-7.43)	7,29
Exceso bases arterial (-3;-9)	-11
Presión parcial arterial PO2 (95-105)	84
Presión parcial arterial PCO2 (35-45)	33,6
Ácido carbónico arterial H2CO3 (20-23)	15,4
Saturación O2 (96-99)	95%

Tabla 4. Gasometría.

de infusión en 15 ml/kg/hr, con el objeto de corregir la deshidratación en cinco horas. Se suministró oxígeno por cánula nasal a un flujo de 150 ml/kg/min. Se colocó una sonda uretral para medición de gasto urinario. Dentro de la primera hora desde el ingreso, se comenzó el tratamiento con insulina cristalina de acción rápida (Actrapid®) a dosis de 0,2 UI/kg cada ocho horas vía intramuscular y la monitorización de glicemia cada cuatro horas.³ Además se administró ranitidina (dosis 2mg/kg/BID), maropitant (dosis 1mg/kg/SID), cefazolina (dosis 22mg/kg/BID), tramadol (dosis 2 mg/kg/BID) y amoxicilina más ácido clavulánico (dosis 20 mg/kg/BID). Pese a que la monitorización de la glicemia y el ritmo de administración de la insulina inicial no corresponden a los esquemas actuales de tratamiento de la CAD, se logró disminuir los niveles de glucosa en 50 mg/dl/hr las siguientes cuatro horas del inicio de la terapia.^{3,4,5} Luego la glicemia se mantuvo constante hasta la próxima dosis de insulina que fue administrada seis horas después (gráfico 1).

El segundo día, la paciente comenzó a recibir alimento de forma voluntaria al momento de la inyección de insulina. Junto con lo anterior, mejoró su estado de ánimo, desapareció la taquipnea y la fiebre. En adelante, la paciente recibió alimentación fraccionada, a razón de un 25% del requerimiento energético en reposo (RER), inmediatamente antes de cada dosis de insulina.

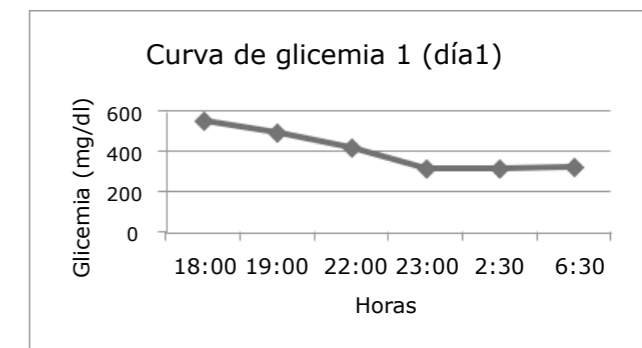


Gráfico 1.

A pesar de esta mejora en la condición general, la concentración de glucosa sanguínea comenzó a aumentar durante las siguientes 24 horas, por lo tanto, se decidió aumentar la dosis de insulina en un 20%, es decir, 0,25 UI/kg cada seis hrs. Luego de esta corrección, no se logró controlar de forma adecuada la glicemia, alcanzándose una concentración mínima (Nadir) de 378 mg/dl luego de 10 horas. Debido a esto, el cuarto día se aumentó la dosis de insulina en un 20%, a 0,3 UI/kg cada seis horas. El nivel de glucosa disminuyó de manera significativa, pero luego fue aumentando gradualmente e incluso se obtuvo un registro "Hi" (mayor de 600 mg/dl). Al quinto día, luego obtener una curva de glicemia con nadir de 305 mg/kg, se aumentó nuevamente la dosis de insulina en un 30%, a 0,4 UI/kg cada seis hrs. A pesar que el control de glicemia no fue el óptimo, la cetonuria desapareció a las 72 horas (gráfico 2).

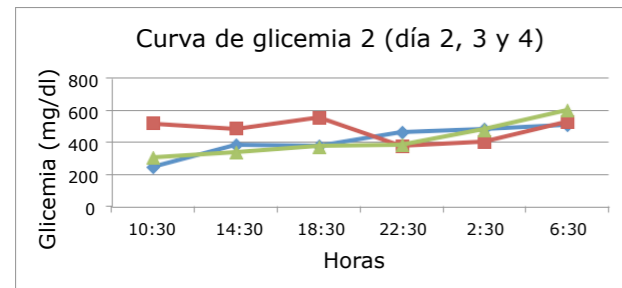


Gráfico 2.

Una vez que se obtuvieron los resultados de los niveles plasmáticos de progesterona, se le informó a los dueños que la paciente requería ooforohisterectomía y mastectomía regional derecha, con el objeto de reducir la insulinoresistencia.

La cirugía se realizó el quinto día. Se administró un 50% de la dosis de insulina antes de la cirugía, debido al ayuno. Durante el post quirúrgico se realizaron mediciones de glicemia cada una hora (gráfico 3); en los períodos en que se obtuvieron registros de glicemia menores a 300 mg/dl, se administró suero glucosado al 2,5%, en ritmo de 4 ml/kg/hr.³ Durante los siguientes tres días se mantuvo la dosis de insulina y la paciente logró mantener valores de glicemia más constantes (gráfico 4).

De esta forma, la paciente se fue de alta luego de siete días de tratamiento intrahospitalario, tiempo durante el cual se revirtió la cetoacidosis diabetogénica y se eliminaron los focos de insulinoresistencia. El día del alta, la paciente se encontraba con una condición corporal 2/5, por lo cual se recomendó la dieta comercial Hill's i/d[®] además de continuar la terapia antimicrobiana

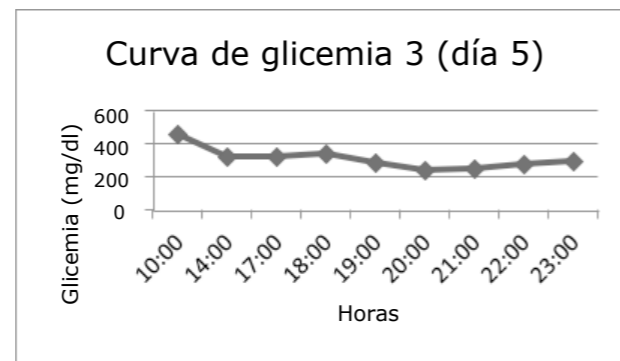


Gráfico 3.

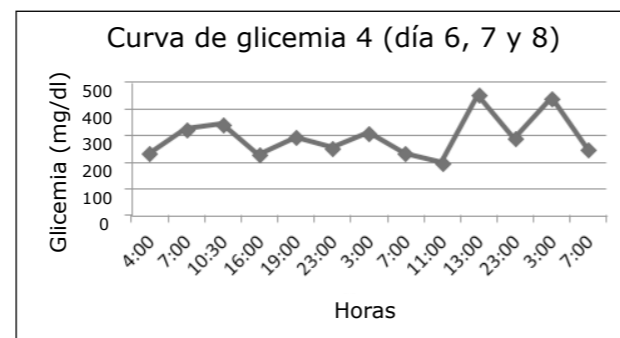


Gráfico 4.

con amoxicilina más ácido clavulánico durante siete días. La terapia con insulina se cambió a una presentación de acción intermedia NPH, a dosis de 0,4 UI/kg cada 12 horas y se le dieron indicaciones al propietario para realizar curvas de glicemia en casa.

Se realizaron controles posteriores, en los cuales se analizaron las curvas de glicemia hechas por el propietario y, según estos resultados, se fueron modificando las dosis de insulina. Cinco días luego del alta, se observaron valores de glicemia bajo el nadir aceptado, por lo que se decidió disminuir la dosis de insulina en un 15%, es decir a 0,35 UI/kg cada 12 horas. Esta situación se repitió en todas las curvas de glicemia posteriores, por lo que la dosis de insulina fue disminuyendo de forma paulatina (gráficos 5 y 6). Por último, se monitorizó la glicemia durante un día sin la aplicación de insulina, registrándose valores normales de glucosa sanguínea. La paciente recuperó peso de forma paulatina, alcanzando 30 kilogramos en el control a los 47 días del alta. Mantenía buen ánimo, apetito y no presentaba poliuria ni polidipsia.

Se le recomendó a los dueños realizar la mastectomía radical bilateral, con el objeto de remover el tejido mamario neoplásico remanente. La cirugía se realizó dos meses después de ocurrida la remisión. Las pruebas de sangre prequirúrgicas

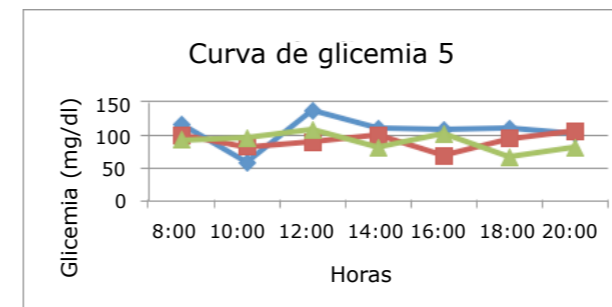


Gráfico 5.

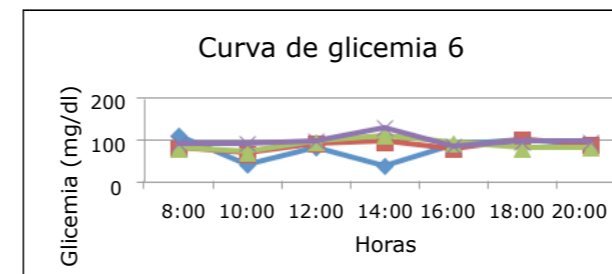


Gráfico 6.

resultaron normales. El resultado de la biopsia reveló un adenoma mamario compuesto.

Hasta la fecha de publicación de este artículo, la paciente no recibe tratamiento con insulina y no ha vuelto a presentar signología de diabetes mellitus en casa.

Discusión

Luego del manejo inicial de la CAD y de la remoción de los factores de insulinoresistencia, la paciente realizó una remisión completa de la DM. En un estudio de 117 hembras caninas diagnosticadas con DM, se describieron seis casos de remisión: uno luego de la resolución espontánea del diestro, otro después de ooforohisterectomía por preñez, otro caso por síndrome de ovario remanente y tres hembras con piometra. En cuatro de estos casos, la presentación inicial fue de CAD. La remisión se logró, incluso en aquellos casos en que la cirugía de esterilización se realizó 81 días luego del diagnóstico de DM.⁸ A pesar de lo anterior, es importante destacar que la probabilidad de que ocurra una remisión de la DM es más alta mientras antes se realice la cirugía luego del desarrollo de la DM.^{4,7,10}

La respuesta al tratamiento con insulina puede comenzar a mejorar en las siguientes horas luego de la ooforohisterectomía, sin embargo, esta eficacia insulínica ocurre más comúnmente a los siete días.^{4,6} En el caso de nuestra paciente, la remisión de la DM se produjo 49 días después de la esterilización quirúrgica y mastectomía parcial. En

el estudio de la Universidad Swedish Agricultural Sciences, la remisión ocurrió en promedio a los 11 días luego de la ooforohisterectomía.¹⁰ En otro estudio, la remisión se observó entre cuatro a 39 días luego de la cirugía.⁸ Las razones para explicar la mayor demora de nuestro paciente en lograr la remisión radica, seguramente, en el criterio conservador utilizado a la hora de definir la disminución de la dosis de insulina; según Feldman, se describen dos criterios para la disminución de la dosis de insulina: 1) según nadir, en que debieran reducirse entre un 10 y un 25% la dosis de insulina cada vez que el nadir sea menor a 80 mg/dl y 2) en casos de hipoglicemia clínica, en que debiera reducirse la dosis de insulina entre un 25 y 50%.⁴ Aunque no se informan los criterios para la toma de decisión en los estudios publicados de pacientes en que lograron remisión de la DM, pensamos que probablemente definieron una disminución más agresiva. El otro factor, podría ser el intervalo entre curvas de glicemia; en nuestro caso, las curvas de glicemia se realizaron en promedio cada siete días. La literatura indica que las curvas para definir disminución de la dosis de insulina (no así para las correcciones destinadas al aumento) podrían ser diarias,⁴ condición imposible de realizar en nuestro caso, por razones de disponibilidad de los dueños del paciente.

Pese a lo anterior, resulta relevante indicar que no existe un criterio estricto a la hora definir la intensidad de la disminución de la dosis de insulina y que los riesgos de hipoglicemia clínica en un paciente en remisión en que se disminuye la insulina lentamente son poco comunes. Algunas medidas complementarias enfocadas a disminuir la posibilidad de hipoglicemia clínica en nuestro paciente fueron: informar al dueño respecto de los signos de hipoglicemia tempranos y enseñar los manejos asociados (constatar hipoglicemia con glucómetro portátil y alimentar), así como restringir la actividad física.

Un caso similar se reportó en un estudio donde una hembra se presentó con cetoacidosis diabetogénica luego de dos días de haber requerido una cesárea con ooforohisterectomía. Se realizó el tratamiento recomendado para la CAD y, puesto que ya no existía el factor inductor de la insulinoresistencia, la paciente respondió de manera adecuada al manejo intrahospitalario y los requerimientos de insulina fueron disminuyendo gradualmente, hasta que se suspendió su uso al séptimo día.⁹

Por último, es importante destacar la relevancia de medir niveles plasmáticos de progesterona en los pacientes recientemente diagnosticados de DM y de realizar cirugía de

esterilización temprana, sobre todo en vista de la alta prevalencia de diestro en los pacientes con DM en nuestro país. Esta decisión significa, sin duda, una mejora en la calidad de vida del paciente.

14.- Hume D, Drobatz K, Hess R. Outcome of Dog with Diabetic Ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 547-555.

Referencias bibliográficas

1.- Kerl M. Diabetic Ketoacidosis: Pathophysiology and Clinical and Laboratory Presentation. *Compendium. USA*; March 2001: 220-229.

2.- Brandy T. Diabetic Ketoacidosis. *Veterinary Technician*; 2011: 1-7.

3.- Ettinger S, Feldman E. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del perro y gato*. Elsevier. USA; 2006: 1563-1591.

4.- Feldman E, Nelson R. *Endocrinología y reproducción canina y felina*. Tercera edición. Saunders Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina; 2007: 538-595; 643-682.

5.- Johnson C. Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis and hypoglycemia. *Theriogenology* 70; 2008: 1418-1423.

6.- Hackendahl N, Schaer M, Insulin Resistance in Diabetic Patients: Causes and Management. *Compendium. USA*; April 2006: 271-284.

7.- Fall T, Hedhammar A, Wallberg A, Fall N, Ahlgren K, Hamlin H, Lindblad-Toh K, Andersson G, Kämpe O. Diabetes Mellitus in Elkhounds Is Associated with Diestrus and Pregnancy. *J Vet Intern Med*; 2010, 24: 1322-1328.

8.- Pöppel A, Mottin T, González F. Diabetes mellitus remission after inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*; 2013, 94: 471-473.

9.- Norman E, Wolsky K, MacKay G. Pregnancy-related diabetes mellitus in two dogs. *New Zealand Veterinary Journal*; 2006, 54(6): 360-364.

10.- Fall T, Johansson Kreuger S, Juberget A, Bergström A, Hedhammar A. Gestational Diabetes Mellitus in 13 dogs. *J Vet Intern Med*; 2008, 22: 1296-1300.

11.- Imamura T. Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dog by sustained hyperglycemia. *Diabetes*; 1988, 37: 600-609.

12.- Nelson R. Transient clinical diabetes mellitus in cat: 10 cases (1989-1991). *J Vet Intern Med*; 1998 13:28.

13.- Dibartola S. Metabolic acid-base disorders. IN: Dibartola S. *Fluid, electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. 3rd ed. Saunders Elsevier. St Louis, MO; USA; 2006.