

Universidad Nacional de Río Negro

Sede Alto Valle y Valle Medio

Medicina veterinaria



Reporte de un caso clínico de Diabetes Mellitus transitoria en canino

Informe final de la Orientación y Prácticas Profesionales en Medicina de pequeños animales para
la obtención del título de Medica Veterinaria

Autora: Sofía Paula Poliserpi Azar

Tutor: Mag. Esp. M. V. Gabriela M Iglesias

Evaluadores: Dra. María Belén Buglione; M.V. Esp. Andrés Sosa

Año 2022

Dedicatoria

A mis papás, mis hermanos y a todos los animales que pasaron por mi vida

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mis papas que son la base en mi vida, que me sostuvieron, apoyaron e hicieron todo para que yo pueda estudiar lo que amaba. Este logro también es de ellos.

A mis hermanxs. Mariana que sin saber del tema me alentó y ayudó muchísimo en este informe. Julito que, cuando se trataba del tema facultad, solo él me entendía. Belén que siempre estuvo a la distancia para lo que necesitara.

A Emanuel que siempre me brindo palabras de aliento cuando aflojaba y no dudo en viajar cada vez que lo necesité.

A Florencia y Victoria que estuvieron en cada risa y lágrima desde el inicio, siempre juntas, hasta que las tres llegamos a la meta.

A Giuliana y Micaela mis pilares en la facultad, sin ellas no lo hubiese logrado.

A todxs mis compañerxs por pasar largas horas de estudio y mates. Gracias por transitar esta etapa conmigo y hacerla hermosa.

A mi profesora Gabriela Iglesias por dirigir este trabajo.

A esos profesores que me hicieron enamorar de la carrera todos los días.

Y a la Universidad pública por abrirme las puertas a mí y a miles de personas más, para acceder a la educación.

Índice

Descripción de la Orientación de Prácticas Profesionales	6
1. Capítulo 1	
1.1. Introducción	9
1.2. Objetivos generales	11
1.3. Objetivos específicos	11
2. Capítulo 2	
2.1. Generalidades del páncreas	12
2.2. Histología páncreas endocrino	13
2.3. Fisiología de la hormona insulínica	14
2.3.1. Síntesis de insulina	14
2.3.2. Liberación de la insulina	15
2.3.3. Activación de los receptores de insulina en la célula	16
2.3.4. Transportadores de glucosa	17
2.3.5. Efectos de la insulina en el metabolismo	18
2.3.5.1. Efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono.....	19
2.3.5.2. Efectos en el metabolismo de las proteínas	19
2.3.5.3. Efectos en el metabolismo de las grasa	20
2.4. Diabetes mellitus	22
2.4.1. Diabetes mellitus transitoria	25
2.4.2. Resistencia insulínica	26
2.4.2.1. Factores predisponentes diabetes	28
2.4.2.2. Diestro	28
2.4.2.3. Corticoides	31
3. Capítulo 3	
3.1. Reporte del caso clínico.....	34
3.1.1. Reseña del paciente.....	35
3.1.2. Datos anamnesis.....	35
3.1.3. Examen clínico.....	38
3.1.4. Análisis compleme0ntarios.....	38

3.1.5. Diagnostico	39
3.1.6. Preparación quirúrgica	39
3.1.7. Terapéutica	40
3.1.7.1. Protocolo CAD.....	40
3.1.7.2. Insulinoterapia.....	42
3.1.7.3. Dieta y ejercicio.....	44
3.1.8. Evolución	45
4. Capítulo 4	
4.1. Discusión	46
4.2. Conclusión.....	49
Bibliografía	51

Descripción de la Orientación de Prácticas Profesionales

A lo largo de la carrera de Medicina Veterinaria que ofrece la Universidad Nacional de Río Negro (UNRN), se ven contenidos que atañen a la mayoría de las especies domésticas. En este sentido, el plan de estudios prevé la *Orientación de Prácticas Profesionales* (OPP) que se dicta durante el segundo cuatrimestre de sexto año y es requisito obligado para cumplir con la totalidad del cursado, con el objetivo de que el estudiante elija una rama dentro de las varias áreas que tiene la medicina veterinaria. Estas son:

- Medicina en grandes animales
- Medicina en pequeños animales
- Medicina preventiva, salud pública y bromatología
- Producción animal (bovino, ovino, aviar, porcino, equino)

Cada orientación cuenta con su correspondiente carga horaria, entre cursos o seminarios obligatorios y cursos electivos, más las horas de práctica en función de área de elección. La autora del presente informe optó por la OPP en Medicina de pequeños animales, ya que al no dictarse la orientación en Animales Exóticos y Silvestres, permitirá a esta profesional dedicarse a futuro a la medicina de mascotas no tradicionales y silvestres. Y con ello se aprovecha al máximo la oportunidad que brinda la formación de la OPP elegida. Cabe recordar que las Orientaciones, cualquiera de ellas, permiten al estudiante la experiencia de atender a los diferentes pacientes que llegan al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria (HEMeVe) bajo la tutela de los docentes a cargo, o frente al caso excepcional de la pandemia de Covid 19, como se explica a continuación asistir como observadores a clínicas veterinarias acreditadas por el respectivo Colegio Profesional, en simultáneo con una profundización teórica de los conceptos adquiridos durante la carrera, en una constante aplicación y revisión de lo aprendido. Ello refuerza la profundización de destrezas al emprender luego el ejercicio profesional en el campo escogido.

En la UNRN, el equipo profesional de la Orientación *Medicina en Pequeños Animales* actúa bajo la dirección y coordinación del profesor M.V. Andrés Sosa y sus ayudantes de primera, el profesor M.V. Marcelo Álvarez y M.V. Ezequiel Chávez.

Durante el año 2020 las actividades programáticas educativas se desarrollaron en el contexto de la pandemia por el virus Sars Covid 2; por lo tanto, y de cara a la nueva normalidad, el profesor Andrés Sosa organizó bajo la modalidad virtual encuentros académicos interactivos y charlas teóricas en diferentes módulos con profesionales especializados en diversas áreas:

- Inmunización/vacunas: Laboratorio Providean
- Oncología: M.V. Ruth Biscayart
- Oftalmología: M.V. Luciano D'Amico
- Medicina felina: M.V. Alejandro Paludi
- Medicina del Comportamiento del Perro y Gato: M.V. María Paz Salinas
- Cannabis Medicinal en la Medicina Veterinaria: Asociación Cannavet
- Nutrición Clínica: Dra. Lucía Ehrman
- Introducción Medicina Integradora: M.V. Marcelo Álvarez
- Enfermedades del Aparato Respiratorio: M.V. María Florencia Spampinato
- Enfermedades Cardiacas M.V. Andrés Sosa
- Dermatología M.V. Fernando Fogel
- Gastroenterología M.V. Ezequiel Chávez
- Neurología M.V. Marcelo Álvarez
- Nutrición Canina Y Felina Royal Canin
- Animales De Compañía No Convencionales Y Fauna Autóctona M.V. Marcos Fiotto
- Abordaje Del Paciente Con Claudicación M.V. Walter Nasello
- Bienestar Animal M.V. Marcelo Álvarez
- Administración de Medicamentos Endovenosos M.V. Martín Rodríguez

En cuanto a las prácticas, y ante la imposibilidad de asistir al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria, los alumnos debieron cumplir su entrenamiento en veterinarias que ofrecieran servicios de cirugías, internación y que dispusieran de métodos complementarios. La autora del presente informe llevó a cabo sus prácticas en el *Centro Veterinario Patagónico*, en la ciudad de Neuquén, no solo cumpliendo con la carga horaria de 35 horas exigidas institucionalmente, sino que desde agosto a diciembre de dicho año, completó más de 320 horas. La entidad en cuestión, fundada en 1988, es una clínica de alta complejidad. Sus instalaciones constituyen un complejo

modelo integral, con sala de espera, farmacia, consultorios, laboratorio, sala de imágenes, quirófano, internación, sector de baños y peluquería, espacios verdes, caniles externos para alojamiento de pacientes y oficinas administrativas. En la clínica se desempeñan cinco (5) médicos veterinarios en distintas especialidades, personal de peluquería y administración con entrenamiento específico.

El objetivo de las prácticas en un consultorio profesional es poner al futuro veterinario en contacto directo con el paciente, y asistir al desarrollo de una consulta desde que entra el animal y se le brinda el tratamiento hasta la realización inclusive de estudios complementarios, llevando un control y seguimiento sanitario que asegure el correcto estado de salud de los animales y procurando una buena evolución de sus signos clínicos.

Es, en definitiva, poder formar un criterio profesional propio aplicando los conocimientos teóricos, así como los prácticos y empíricos, adquiridos a lo largo de la carrera, que redunden en la exitosa atención de los casos observados

CAPITULO 1

1.1 Introducción

El sistema endocrino está conformado por un conjunto de glándulas que producen diversas secreciones denominadas hormonas, las cuales sirven como efectores para regular las actividades de las diferentes células, tejidos y órganos. Sus funciones son imprescindibles para mantener la homeostasis y coordinar el crecimiento y el desarrollo corporal (Ross y Pawlina, 2013). Por lo tanto, cuando se habla de enfermedades endocrinológicas se hace referencia a una alteración de las glándulas endocrinas y de su secreción. Esto se traduce en una alteración en la regulación de las actividades de las diferentes células, tejidos y órganos, desequilibrando el medio interno. Los principales trastornos endocrinos que se deben tener en cuenta son los siguientes (Lavin, 2009):

- Disfunción hipotálamo-hipofisaria
- Trastornos adrenales producidos por las glándulas adrenales
- Trastornos del sistema reproductor producidos principalmente por las gónadas femeninas y masculinas
- Trastornos minerales principalmente producidos por la glándula paratiroides
- Trastornos tiroideos producidos por la glándula tiroides
- Trastornos del páncreas endocrino

En este trabajo se desarrollarán temas relacionados a la enfermedad de diabetes mellitus, que es uno de los trastornos del páncreas endocrino más habitual en la actualidad, siendo más frecuente en los perros gerontes (Essig, 2020).

La diabetes mellitus es un síndrome que se caracteriza por la alteración de los metabolismos de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, ya sea por la disminución o secreción nula de insulina, o bien por la disminución de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona.

A grandes rasgos existen dos tipos de diabetes principales:

- La diabetes tipo 1, también denominada diabetes mellitus insulino dependiente, que se debe a la secreción escasa o nula de insulina por parte del páncreas.
- La diabetes tipo 2, también denominada diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), está causada por una sensibilidad menor de los tejidos efectores a las

acciones metabólicas de la insulina, y por una disfunción por parte de la secreción de las células B pancreáticas. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina suele conocerse como resistencia a la insulina (Guyton y Hall, 2006; Ettinger y Feldmann 2007).

Los principales factores predisponentes para desarrollar esta enfermedad en los caninos se listan a continuación (Ettinger y Feldmann, 2007):

- Genético
- Pancreatitis
- Obesidad
- Trastornos hormonales coexistentes
 - Hiperfunción córtico suprarrenal
 - Hipotiroidismo
 - Exceso de hormona de crecimiento inducida por diestro
- Administración de glucocorticoides
- Infección
- Enfermedad coexistente
 - Insuficiencia renal
 - Cardiopatía
- Hiperlipidemia
- Diestro

Además de los factores mencionados que inciden directamente en la evolución de la diabetes, existen otros causantes que pueden afectar al desarrollo de la patología. Por ejemplo, cada paciente que ingresa a la veterinaria proviene de un ambiente específico proporcionado por el propietario y posee determinados factores biológicos propios, como pueden ser patologías previas. Esto genera que cada animal pueda reaccionar de una manera diferente a la esperada cuando se utilizan los medicamentos predeterminados y estandarizados de uso diario. A modo de ejemplo, el uso de corticoides puede desencadenar indirectamente una diabetes mellitus de tipo transitoria o permanente, poniendo en riesgo la vida del animal.

En el presente trabajo se hará una revisión bibliográfica sobre dos de los factores predisponentes para una diabetes mellitus transitoria en caninos y se ejemplificará con un caso clínico analizado durante la realización de la Orientación de Prácticas Profesionales (OPP). El ejemplar canino tratado se encontraba en etapa de diestro y adicionalmente contaba con una administración prolongada de corticoides como consecuencia de un tratamiento por un tumor en bazo.

1.2 Objetivos generales

Integrar todos los conocimientos adquiridos en la carrera y aplicarlos en un caso clínico haciendo un análisis crítico del desarrollo del mismo.

1.3 Objetivos particulares/específicos

- Hacer una reseña general de la acción de la insulina y de la patología asociada a la falta de acción de la misma.
- Describir un caso de Diabetes Mellitus transitoria enfatizando en dos de los factores más importantes que desencadenaron la enfermedad.
- Exponer y desarrollar cómo la administración de corticoides sumado a una condición fisiológica como el diestro, desencadenan una resistencia insulínica que termina por generar Diabetes Mellitus.

CAPITULO 2

2.1 Generalidades del páncreas

El páncreas es una pequeña glándula situada transversalmente sobre la pared dorsal del abdomen, ubicado caudal al píloro como se ilustra en la Figura 1. Está compuesto por dos lóbulos largos y angostos que forman una V (Sisson y Grossman, 1982) Tiene funciones tanto exocrinas como endocrinas, su color puede variar de gris amarillento a rosado y posee un tamaño muy variable dependiendo del tamaño de animal. Es una glándula que se compone de dos tejidos principales:

- 1) Los ácinos que ocupan el 80 % de la glándula y es donde se produce un jugo digestivo que se libera en la luz de la parte proximal del duodeno y,
- 2) Los islotes de Langerhans, que son aglomeraciones de células diseminadas entre los ácinos exocrinos y son los responsables de elaborar, las hormonas insulina, glucagón y somatostatina. (Dyce y col. 2007).

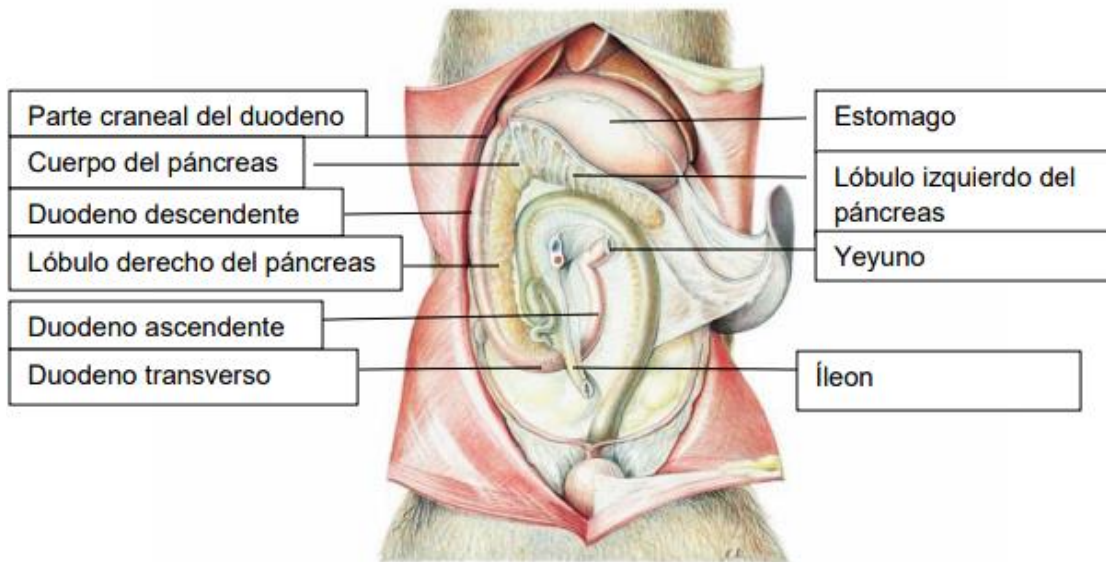


Figura 1. Ubicación anatómica del páncreas (Escallón Azuero, 2012)

2.2 Histología páncreas endocrino

Los islotes de Langerhans son cúmulos ovoides de células que miden aproximadamente $76 \times 175 \mu\text{m}^2$ y están distribuidos a lo largo de todo el páncreas junto con capilares fenestrados. Estos cúmulos constituyen alrededor del 2% del parénquima pancreático y es posible identificar tres tipos principales (Figura 2) de células en base a su distribución y morfología (Ross y Pawlina, 2013; Ruckebusch y col. 1994):

- Las células α (alfa) componen entre el 15 y 20% de los cúmulos y generalmente están ubicadas en la periferia de los islotes. Estas células contienen gránulos citoplasmáticos de glucagón, que son de tamaño más uniforme y están más hacinados en el citoplasma que los gránulos de las células β .
- Las células β (beta) forman 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 δ (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 α y β . Los gránulos tienen poca densidad electrónica y no poseen ningún halo claro.

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 y Pawlina, 2013).

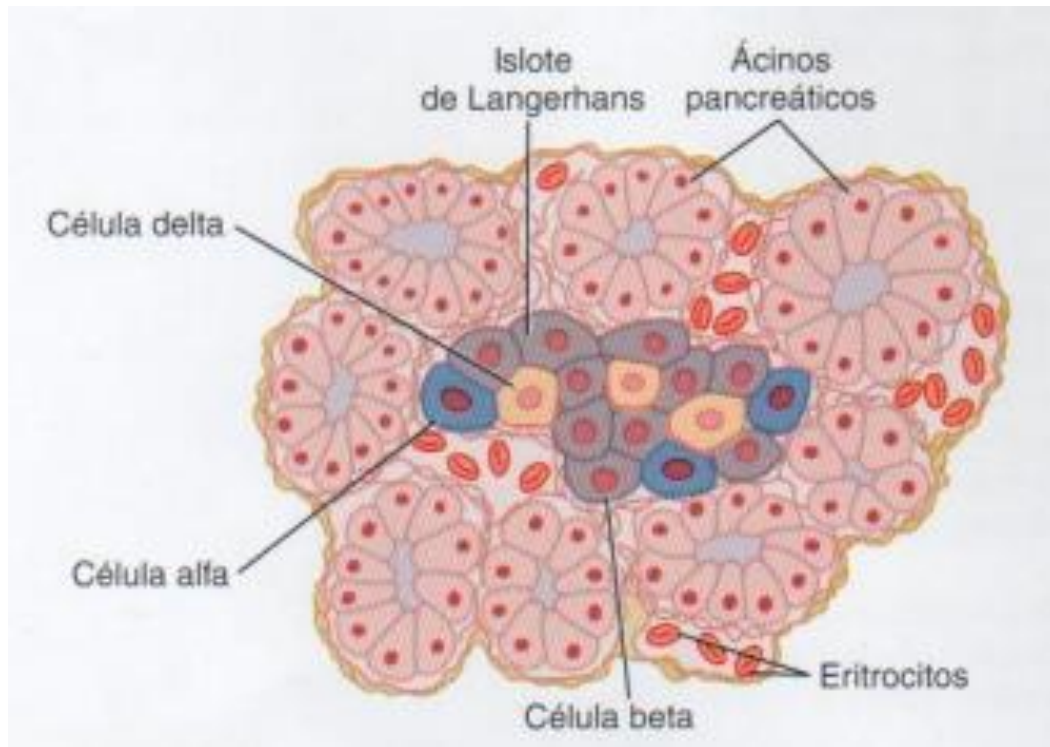


Figura 2. Anatomía fisiológica de un islote de Langerhans pancreático (Guyton y Hall, 2006)

2.3 Fisiología de la hormona insulínica

2.3.1 Síntesis

La insulina es una proteína pequeña que contiene dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro y que se sintetiza en las células β de los islotes de Langerhans. Los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER) traducen el ARNm preexistente para la síntesis de la insulina, y generan una cadena polipeptídica denominada prohormona insulínica. Esta prohormona a su vez, se desdobla en el retículo endoplásmico dando como resultado una prohormona llamada proinsulina que es un péptido que contiene de 81 a 86 aminoácidos. La estructura de la proinsulina consta de 3 cadenas peptídicas A y B y la cadena de conexión C, como esquematiza la Figura 3. En el complejo de Golgi por acción enzimática se escinde la cadena de conexión C y la proinsulina se convierte 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 (Ruckebusch, 1994).

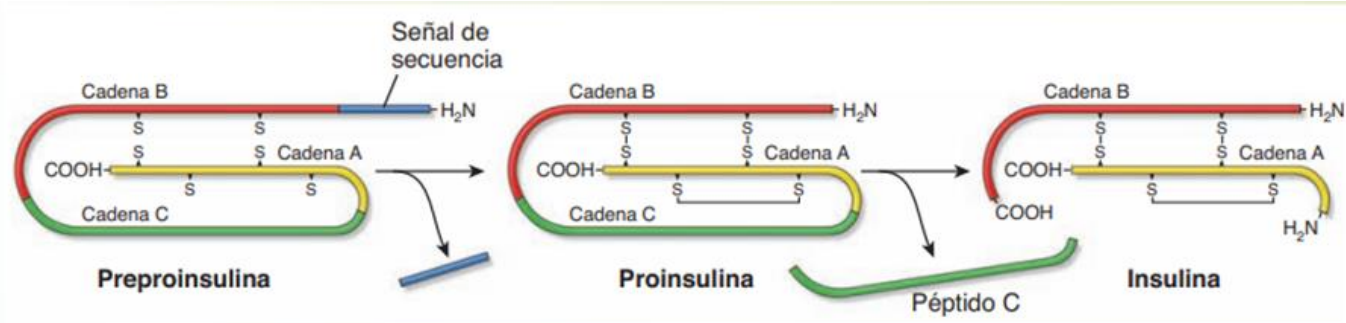


Figura 3. Procesamiento postraducional de la insulina (Ross, 2012)

2.3.2 Liberación de la insulina

Las sustancias que estimulan la liberación de insulina, especialmente la glucosa, se unen a los transportadores independientes de insulina, GLUT-2, en la membrana plasmática de las células β . La glucosa se oxida mediante el ciclo de Krebs en la mitocondria, generando un aumento intracelular de ATP. La Figura 4 muestra como éste inhibe los canales de K^+ sensibles al incremento de energía provocando una despolarización de la membrana y aumentando su permeabilidad a los iones extracelulares de calcio mediante los canales de Ca dependientes de voltaje (Robbins y col. 2010). El incremento intracelular de Ca^{+} provoca la activación de fosfolipasa C, la cual desdobra los fosfolípidos de membrana. De esta forma, estimula que el primer producto se una a los receptores proteicos sobre la membrana del retículo endoplásmico, permitiendo la liberación del Ca^{2+} reticular y aumentando aún más la concentración intracelular de calcio (Berg, y col. 2007). Estos iones de calcio actúan de segundos mensajeros para activar los elementos contráctiles en el sistema de microtúbulos y microfilamentos, y provocan que los gránulos se trasladen hasta la membrana citoplasmática y se fusionen, liberando el contenido hacia el torrente sanguíneo. La sexta parte del producto final secretado no está escindida del péptido C, por lo tanto, se mantiene como prohormona que posee entre un 5 y 10% de actividad insulínica (Ruckebusch y col. 1994).

En el plasma, la insulina circula libre sin unirse a ninguna proteína transportadora y por lo tanto, tiene una vida media corta que comprende de 5 a 8 minutos. Por el contrario, el péptido C tiene una vida media más larga que la insulina y por ende se encuentra en concentraciones más elevadas en la sangre periférica. La mitad de la insulina secretada que drena hacia la vena porta es degradada en su primer paso por el hígado, mientras que el péptido C es degradado

mayormente en el riñón. Por estas razones, la cuantificación de la excreción urinaria de péptido C nos permite tasar la concentración de insulina sanguínea dando información útil acerca de la secreción de insulina por parte de las células β (Ross y Pawlina, 2013; Ruckebusch y col. 1994).

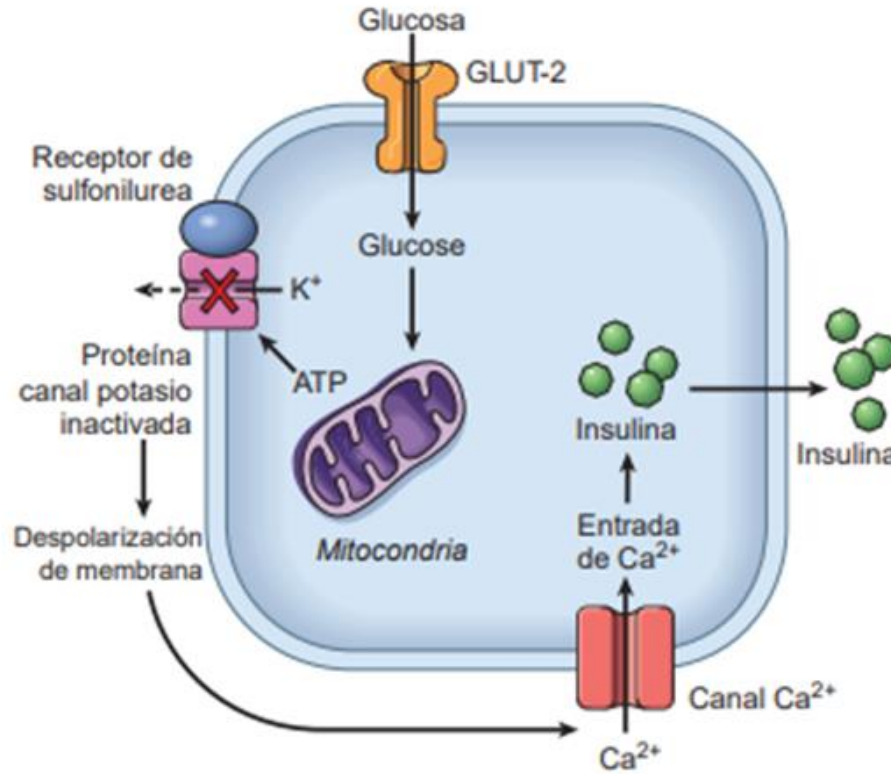


Figura 4. Mecanismo de secreción de insulina. (Robbins y col. 2010)

2.3.3 Activación de los receptores de insulina en la célula

Una vez en circulación la insulina hace efecto mediante la unión y activación de los receptores específicos ubicados en las membranas de las células efectoras. Estos receptores activados, y no la insulina, son los responsables de generar los efectos posteriores. Están compuestos por cuatro subunidades acopladas a través de puentes disulfuro, dos subunidades α y dos subunidades β . Las primeras se encuentran por fuera de la membrana celular y tienen un efecto inhibitorio sobre las dos subunidades β que atraviesan la membrana y sobresalen hacia el interior de la célula. La Figura 5 esquematiza un receptor de la insulina con las subunidades intervinientes. Cuando la insulina se une a las subunidades α genera un cese automático de la inhibición sobre las

subunidades β y provoca la autofosforilación y activación de las enzimas tirosinas-kinasas que se encuentran en la porción intracelular del receptor. (Guyton y Hall, 2006).

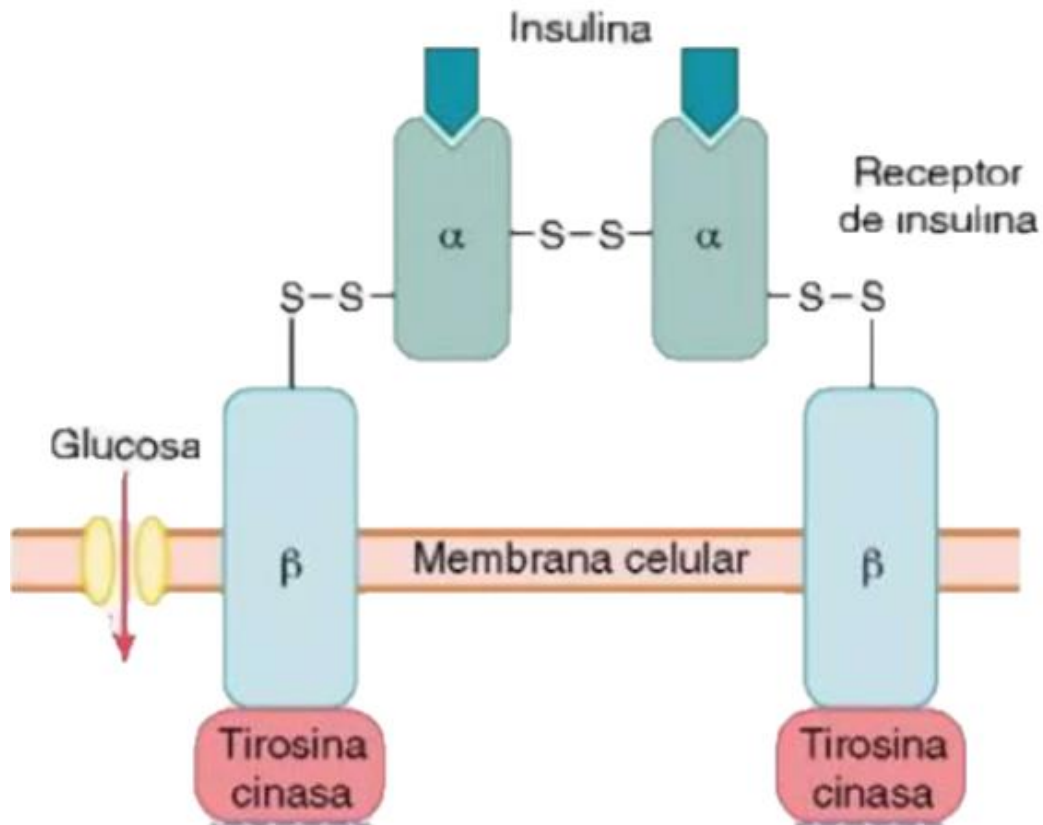


Figura 5. Esquema del receptor de insulina. (Guyton y Hall, 2006)

2.3.4 Transportadores de glucosa

Los transportadores de glucosa (GLUT) son los que se encargan de la difusión facilitada del carbohidrato 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 6). 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 (Ganong y col. 2012).

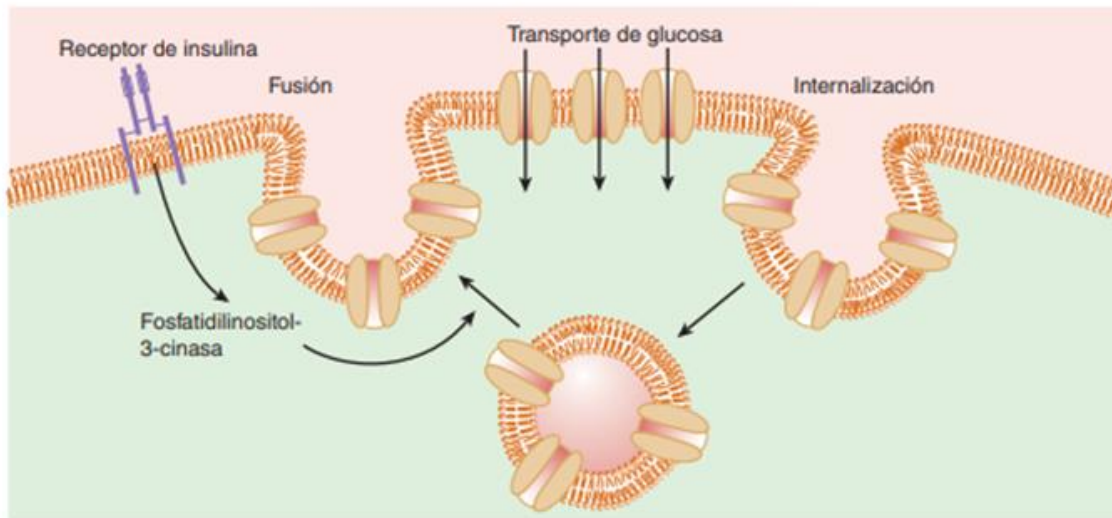


Figura 6. Desplazamiento cíclico de los transportadores de glucosa 4 (Ganong y col. 2012)

2.3.5 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 β pancreáticas. La función principal de la insulina (Figura 7) es estimular las reacciones anabólicas por parte del metabolismo, haciendo que en la membrana plasmática de las células blanco aumente la entrada intracelular de glucosa (principalmente), aminoácidos, ácidos grasos y de los iones potasio y magnesio. En consecuencia, aumenta la oxidación de glucosa en los diferentes tejidos, se estimula el almacenamiento de glucógeno mediante la glucogénesis en hígado y musculo, y lo que no puede almacenarse como glucógeno se transforma en grasa y se acumula en el tejido adiposo a través de la lipogénesis. Adicionalmente, se estimula la formación de ATP, ADN y ARN en las diversas células. Asimismo, la insulina minimiza las acciones antagónicas como gluconeogénesis, lipolisis, cetogénesis y proteólisis (Ruckebusch y col. 1994; Guyton y Hall, 2006).

2.3.5.1 Efectos en el Metabolismo de los hidratos de carbono

Cuando se ingieren comidas ricas en hidratos de carbono (HC), se absorben en el intestino y pasan a la sangre elevando rápidamente la glucosa. Este aumento en la glucemia desencadena una 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 y Hall, 2006)

Cuando el musculo esta en reposo, la glucosa ingresa mediante la insulina, se convierte en glucógeno y queda como reserva energética dentro del miocito. Esta reserva es de utilidad ante periodos cortos de ejercicio explosivo ya que la energía para la contracción muscular esta rápidamente disponible, sin embargo es de rápido agotamiento. Cuando el músculo está en actividad moderada o intensa, no es necesaria la presencia de insulina para el ingreso de la glucosa ya que la contracción muscular hace que la fibra muscular sea permeable a la misma. (Guyton y Hall, 2006)

En el hígado también se almacena glucógeno a partir de la acción de la insulina, que hace ingresar a los hepatocitos casi toda de glucosa absorbida luego de las comidas. Este almacenamiento permite que se pueda mantener una concentración de glucosa estable en sangre mediante la liberación de glucosa de las reservas hepáticas. La acción específica de la insulina sobre el hígado es:

1. Inhibir la enzima encargada de degradar el glucógeno a glucosa, y por lo tanto no se libera glucosa
2. Estimular la entrada y posterior fosforilación de la glucosa, lo que genera que la glucosa quede retenida y no pueda salir de la célula.
3. Estimular la actividad de las enzimas productoras de glucógeno e inhibir las enzimas neoglucogénicas.

2.3.5.2 Efectos en el metabolismo de las proteínas

La insulina no solo facilita el depósito de carbohidratos y lípidos en tejidos e hígado, sino que 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. A largo plazo, la insulina acelera la transcripción de ciertas secuencias génicas del ADN. Esto aumenta la cantidad de ARN y permite que prosiga la síntesis de proteínas, específicamente para las enzimas de almacenamiento de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. De manera complementaria, la insulina inhibe el catabolismo de las proteínas por parte de la célula, por lo tanto no existe la degradación habitual de las proteínas por parte de los lisosomas y no hay liberación de aminoácidos. (Guyton y 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 y Hall, 2006)

2.3.5.3 Efectos en el Metabolismo de las Grasas

La insulina aumenta el consumo de glucosa por parte de los tejidos y 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 y 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 y se depositan en el tejido adiposo. (Guyton y Hall, 2006)

El proceso de transformación de la glucosa a triglicérido ocurre dentro del hepatocito. Cuando el glucógeno alcanza una concentración del 5-6% dentro de la célula hepática, hay un *feedback* negativo y se inhibe la producción de glucógeno. Como consecuencia, toda la glucosa que ingresa está disponible para la síntesis de ácidos grasos (Guyton y Hall, 2006). De esta forma se inicia la lipogénesis por un aumento en la actividad de la acetil CoA carboxilasa, piruvato deshidrogenasa y glicerol fosfato acetiltransferasa, que refuerza los efectos de mayor captación de glucosa, al aumentar la síntesis de ácidos grasos y acilglicerol (Murray, 2010). A partir de esa etapa la mayor parte de la formación de ácidos grasos se encuentra destinada a la generación de triglicéridos, los cuales son depósitos de energía muy concentrada

Una vez formado el triglicérido este se libera al torrente sanguíneo unido a una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) trasladándose hasta el tejido adiposo. Las VLDL tienen un diámetro demasiado grande para atravesar los poros endoteliales, por lo que para poder depositar el triglicérido en el tejido graso la insulina activa la enzima lipoproteinlipasa. Esta se encuentra en los endotelios de los capilares del tejido adiposo, con el fin de desdoblar el triglicérido a ácido graso dentro del capilar, y que este pueda difundir al adipocito donde se transforma nuevamente en triglicérido y se almacena en forma de gotas lipídicas. Al mismo tiempo, la insulina también inhibe la lipasa que se encuentra en los adipocitos encargadas de hidrolizar los triglicéridos ya depositados, para evitar que entren a circulación. (Guyton y Hall, 2006)

Cuando hay una insuficiencia de la insulina ya sea fisiológica como puede entre las comidas, o patológicas como la diabetes mellitus, la degradación de grasas para su uso energético se ve muy estimulada. Los triglicéridos de los depósitos grasos se hidrolizan y se liberan a la circulación en forma de ácidos grasos y glicerol, que se utilizan como fuente de energía por casi todos los órganos excepto el encéfalo. (Guyton y Hall, 2006)

El hígado comienza a formar fosfolípidos y colesterol a partir de los ácidos grasos circulantes, y los libera junto con lipoproteínas a circulación. Al mismo tiempo, se activa en los hepatocitos la formación de ácido acetoacético que se obtiene por la oxidación de los ácidos grasos dentro de la mitocondria. Esto da como resultado un exceso de acetil coa que se condensa formando ácido acetioacético, β -hidroxibutírico y acetona. Estos tres compuestos denominados cuerpos cetónicos son transportados por sangre a los tejidos circundantes que vuelven a convertir estos productos en acetil coa para uso energético. (Guyton y Hall, 2006)

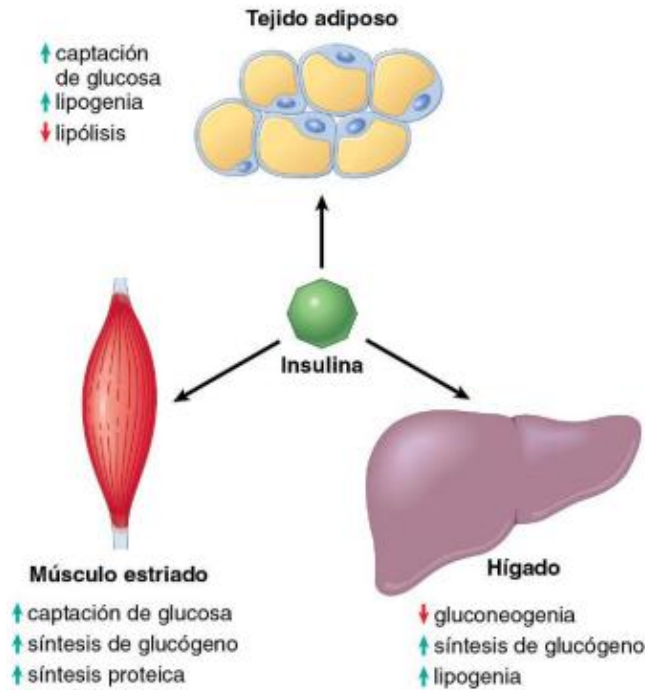


Figura 7. Acciones metabólicas de la insulina. (Robbins y col. 2010)

2.4 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que se presenta con frecuencia en los caninos, y se da generalmente, entre los 4 y 14 años con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años. Es un conjunto de trastornos metabólicos que comparten como característica común la hiperglucemia (>110mg/dl). Esta, en la diabetes, se debe a los defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o, más frecuentemente, a ambas. La etiología es principalmente una predisposición genética con desencadenantes multifactoriales tanto internos como externos. La hiperglucemia crónica y la desregulación metabólica de la diabetes mellitus pueden asociarse a un daño secundario de órganos múltiples, especialmente en los riñones, en los ojos, en nervios y vasos sanguíneos (Robbins y col. 2010).

Si bien en medicina humana la diabetes se clasifica como diabetes mellitus de tipo 1 y diabetes mellitus de tipo 2, en medicina veterinaria de pequeños animales esta clasificación presenta dos inconvenientes principales. En primer lugar, los estudios para poder diferenciarlas son de difícil acceso y no son rutinarios. En segundo lugar, en la mayoría de los casos no se tiene acceso a la historia familiar del paciente. Por lo tanto, lo correcto sería clasificar esta enfermedad basándose

en la clínica, determinando si el paciente necesita insulina para el tratamiento o no. (Feldman y Nelson, 2007).

La diabetes insulino dependiente (DMID) es la más frecuente en los perros y se caracteriza, además de la hiperglucemia, por una hipoinsulinemia, luego de la administración de algún secretagogo al momento del diagnóstico. Hay una depleción progresiva y finalmente completa de la insulina por la destrucción o disfunción de las células β , condición que hace que se tenga que usar un tratamiento con insulina de por vida. La etiología, en un 50% de los perros que presenta este tipo de diabetes, es de origen autoinmune por la destrucción de las células β (Naranjo y col. 2014).

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) es poco frecuente en los perros dándose más en los felinos. Se caracteriza por la insulino resistencia y por una disfunción de las células β . Estas características pueden ser de origen genético o ser desarrolladas por factores ambientales como la obesidad, infecciones, enfermedades, entre otras. Los animales dentro de esta categoría, si bien no necesitan insulina para su tratamiento, pueden desarrollar una diabetes mellitus franca en la que se necesite insulino terapia y viceversa por lo tanto, hay ocasiones en las que es difícil categorizar a la enfermedad.

Hay otro tipo de diabetes, como la diabetes secundaria y/o transitoria provocada por el estrés o la gestación, o la provocada por la administración de fármacos. En estos casos, la insulino resistencia es la característica principal y se puede revertir eliminando el factor antagonista de la insulina acompañado de un tratamiento, que puede ser con insulina o no, hasta salir del cuadro diabético. (Naranjo y col. 2014).

Cuando no hay un diagnóstico temprano de la enfermedad, la condición del paciente se puede agravar generando una cetoacidosis diabética (CAD). La falta de insulina y/o resistencia insulínica sumado a las hormonas diabetogénicas, estimulan la cetogénesis. El organismo se encuentra en un estado de “inanición”, ya que no entra glucosa a las células, y lo afronta estimulando la lipólisis y la movilización de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo. Esto aumenta la disponibilidad de AGL como sustrato para el hígado y, el metabolismo hepático, cambia de síntesis de grasa a la oxidación de estas y a la cetogénesis. Por lo tanto, ante la falta y/o resistencia de la insulina, los tejidos periféricos no pueden metabolizar el exceso de cuerpos

cetónicos, generando una acumulación en sangre y el desarrollo de una acidosis metabólica (Nelson y Couto, 2010).

Los principales signos que presenta un perro diabético, y que son motivo de consulta por parte de los dueños, son poliuria polidipsia, polifagia y pérdida de peso a pesar del aumento en el consumo de alimento. Los dos primeros signos, no aparecen hasta que la hiperglucemia no provoque glucosuria, que es cuando la glucemia supera los 180mg/dl en los caninos (Nelson y Couto, 2010). La poliuria se provoca por el arrastre osmótico de agua provocado por la presencia de glucosa en orina, mientras que la polidipsia es compensatoria de la poliuria. La pérdida de peso se produce por la pérdida de masa corporal ya que al ingresar glucosa a las células, el organismo utiliza sus reservas energéticas para el funcionamiento del metabolismo (Naranjo y col. 2014). Finalmente, la polifagia se desencadena por propia deficiencia de glucosa dentro de las células del centro de la saciedad ya que estas responden a la acción de la insulina. Por lo tanto, el centro del apetito que es regulado por el centro de la saciedad, se encuentra desinhibido, a pesar de la hiperglucemia (Ettinger y Feldmann, 2007).

Si bien estos son los principales signos detectados por los dueños, ante una inspección clínica también se pueden hallar signos característicos si es que la diabetes ya está instaurada hace un tiempo. El pelo hirsuto, en poca cantidad y quebradizo, hiperqueratosis y escamas en la piel y ceguera por cataratas, acompañan a los signos principales mencionados anteriormente (Nelson y Couto, 2010)

El diagnóstico de la enfermedad se basa en tres pilares que son: los signos clínicos más destacados asociados a la enfermedad (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso), la hiperglucemia persistente en el ayuno y la glucosuria. Con la confirmación de estos tres puntos se puede establecer el diagnóstico de diabetes mellitus. Los análisis bioquímicos van a variar dependiendo de qué tan avanzada este la enfermedad pudiendo ir desde una hiperglucemia a que se le sume un hipercolesterolemia, lipemia, FAS aumentada entre otras. Los análisis de orina tienen como característica la glucosuria, a la que se le puede sumar la cetonuria si es que está en un estado de cetosis, proteinuria y bacteriuria (Nelson y Couto, 2010)

El tratamiento para la diabetes mellitus se basa en tres puntos principales: insulina, ejercicio y dieta. Dependiendo de la especie y del grado de hiperglucemia que tenga el paciente se va a

establecer un tratamiento con insulina o no. Si el grado de hiperglucemia es bajo a moderado y consideramos que es secundaria a otro factor, se elimina o controla la causa principal. Por ejemplo, la administración de corticoides o estado de diestro (Feldman y Nelson 2007). Adicionalmente, se hace hincapié en la dieta y el ejercicio, para controlar la ingesta de carbohidratos y grasas; y para forzar la utilización de la glucosa en sangre por parte de los músculos. De forma paralela se pueden dar hipoglucemiantes como la metformina para ayudar a regular la glucemia sin necesidad de la administración de insulina, o como potenciador de la insulina ya que hace los tejidos más sensibles a la entrada de glucosa. Si el grado de hiperglucemia es elevado o se mantiene elevado a pesar del ejercicio y la dieta, se debe instaurar un tratamiento con insulina. La insulina se debe ir regulando desde la primera aplicación hasta encontrar la dosis exacta que permita controlar los signos clínicos y mantener una glucemia aceptable. Esto se hace mediante un registro estricto a partir de la medición de la glucemia en intervalos temporales que pueden variar dependiendo del tipo de insulina que se utilice. La evolución del paciente va a depender de varios factores como, las enfermedades concomitantes que se presenten durante el tratamiento y su respectiva resolución, la facilidad de ajustar la dosis de insulina para regular la glucemia, y por sobre todo el compromiso de los dueños para llevar el tratamiento correctamente. La supervivencia del paciente diabético es relativa, ya que es una enfermedad que se desarrolla mayormente en perros ya gerontes. Los primeros 6 meses de la enfermedad son los que tienen una mayor tasa de mortalidad, dado por el desarrollo de enfermedades graves y difíciles de tratar. Si sobreviven a esta etapa y con el compromiso de los dueños, se puede mantener una excelente calidad de vida por hasta 5 años.

2.4.1 Diabetes transitoria

La diabetes transitoria en caninos es extremadamente inusual y generalmente se da en casos de diabetes subclínicas que, por alguna razón, hacen tratamientos con antagonistas de la insulina como los glucocorticoides o en estadios fisiológicos como el diestro en las perras. Estos animales tienen una masa adecuada, aunque reducida de células β , que les permite mantener una glucemia adecuada ante la ingesta de carbohidratos. Sin embargo, son incapaces de secretar insulina suficiente ante un antagonismo insulínico para mantener la euglucemia. La detección y corrección temprana de los antagonismos permite reestablecer la glucemia a valores normales sin la necesidad de insulino terapia a largo plazo, y manteniendo una dieta y ejercicios adecuados. El

retardo en la corrección de antagónicos puede desencadenar una disminución progresiva de las células β pancreáticas por agotamiento y por lo tanto una diabetes mellitus insulino dependiente permanente (Feldman y Nelson, 2007).

De lo descrito anteriormente se desprende que la característica más importante de la diabetes transitoria es la resistencia insulínica que se genera por los factores anti-insulínicos. Esta resistencia no se puede afrontar con la secreción de insulina suficiente por la masa baja de células β pancreáticas.

2.4.2 Resistencia insulínica

Cuando el organismo funciona normalmente el ingreso de la glucosa a la célula puede explicarse mediante las vías de señalización de la insulina. Cuando la insulina interacciona con su receptor, se desencadena la cascada de señalización en la que participan diferentes interacciones proteicas. Existen dos vías principales, graficadas en la Figura 7, que regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociada a la regulación del metabolismo energético y de la expresión genética (Mendivil Anaya y col. 2005).

La vía 1 indicada en la Figura 8 es la encargada de regular el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Luego de desencadenar una cascada de fosforilación en diversas enzimas, genera el transporte de los GLUT-4 a la membrana, y por tanto, la difusión de glucosa dentro de la célula. También produce una síntesis mayor y una menor degradación del glucógeno (Mendivil Anaya y col. 2005) El primer efecto inmediato una vez que la insulina se encuentra unida al receptor, es la captación de glucosa por parte de la célula que aumenta un 80% en células adiposas y musculares.

La vía 2, regula principalmente la síntesis de proteínas. La fosforilación del receptor insulínico desencadena la activación de diferentes enzimas que actúan sobre el crecimiento y la regulación celular, y su expresión genética (Mendivil Anaya y col. 2005). Si bien esta vía no es tema de desarrollo en este trabajo, es uno de los efectos principales de la insulina.

De este modo, la insulina guía la maquinaria intracelular para lograr los efectos deseados en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas.

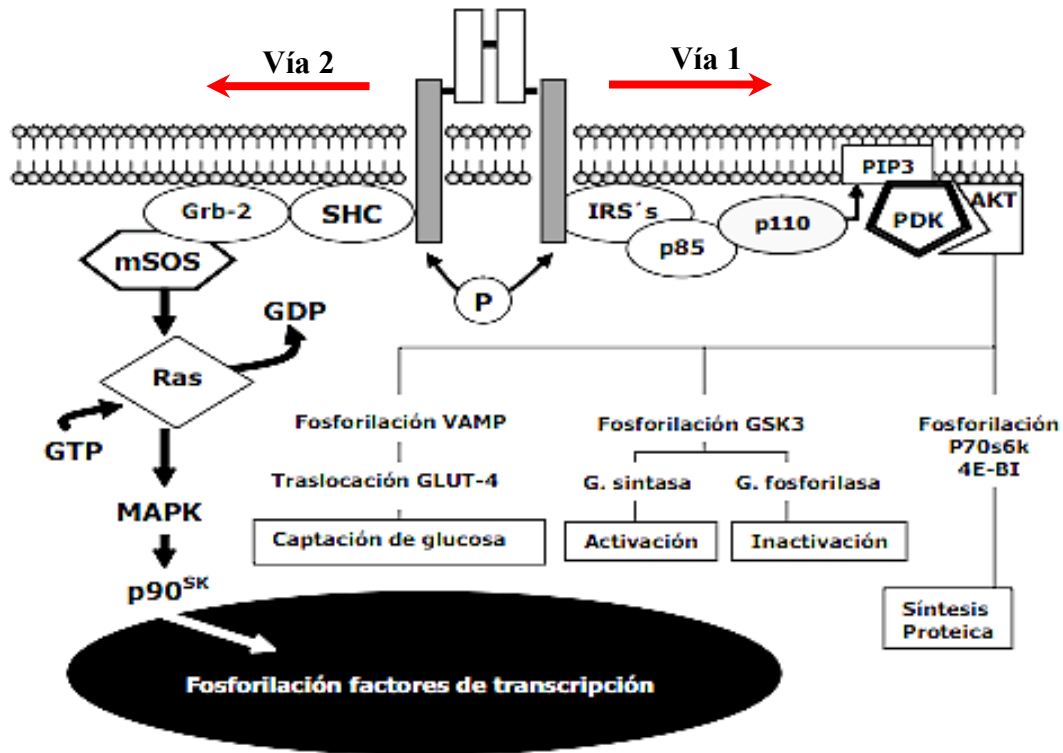


Figura 8: Cascada de señalización que media la acción insulina. (Mendivil Anaya y col. 2005)

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la respuesta de las células hacia la hormona insulínica. Como consecuencia, no puede ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo.

Esta deficiencia en la respuesta celular puede deberse a diferentes alteraciones, como lo son las mutaciones y/o modificaciones postraduccionales de los receptores insulínicos (IR), los sustratos de receptores insulínicos o de los elementos en la cascada de señalización. Las alteraciones más comunes se listan a continuación (González Mujica, 2018):

- Disminución en la cantidad y/o en la actividad catalítica de IR,
- Un aumento de fosforilación en serina/treonina de IR y/o IRS,
- Aumento de la actividad enzimática de fosfatasas de tirosinas fosforiladas, fundamentalmente PTP 1B, las cuales actúan desfosforilando e inactivando IR e IRS,
- Disminución de la actividad enzimática (PI3K y Akt/PKB)
- Defectos en la expresión y/o función del GLUT4.

La alteración más destacada en la resistencia insulínica es la fosforilación de los sustratos de receptores insulínicos en serina y treonina (González Mujica, 2018).

Todas estas alteraciones derivan en una menor expresión de los transportadores de glucosa GLUT4 en la membrana de las células diana, provocando así una hiperglucemia que desencadena la diabetes mellitus.

2.4.2.1 Factores predisponentes

Los factores predisponentes son circunstancias, situaciones o elementos que aumentan las probabilidades de un paciente de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Como se mencionó anteriormente, los factores que pueden desencadenar una diabetes mellitus son variados y van desde alteraciones de origen genético, enfermedades, estados fisiológicos o condiciones ambientales. En este trabajo y con relación al caso clínico a presentar, se desarrollarán dos de los factores predisponentes: la administración de corticoides y el diestro. El primero de origen iatrogénico y el segundo correspondiente a un estado fisiológico de las hembras caninas.

2.4.2.2 Diestro

La hembra canina es la única entre las especies domésticas con ciclo monoéstrico de estacionalidad nula o escasa. Este ciclo comienza cuando la hembra alcanza la pubertad y consta de 4 etapas: proestro, estro, diestro y anestro.

El anestro es la etapa más larga del ciclo estral. Dura de 4.5 a 11 meses, con un promedio de 7 meses, y es en la cual no hay actividad reproductiva y las hormonas implicadas en el ciclo están en sus niveles basales (Gobello, 2010).

El proestro y estro se los considera como una fase folicular que dura aproximadamente 16 días. En el primero, se lleva a cabo el reclutamiento folicular ya que hay un aumento marcado de estrógenos debido al aumento sérico de la hormona folículo estimulante (FSH). Al final de esta primera etapa, en el día 10 hay una disminución del estrógeno y un incremento en los niveles de progesterona. Esto genera un comportamiento de receptividad sexual por parte de la hembra. Este periodo de receptividad coincide con el pico de la hormona luteinizante (LH) y da inicio a

la segunda etapa de la fase folicular que es el estro. A los dos días del aumento de LH se produce la ovulación espontánea de los ovocitos detenidos en profase I, los cuales maduran en el oviducto para poder ser fertilizados (Gobello, 2010). El incremento gradual de progesterona en el inicio del estro ocurre porque los folículos preovulatorios comienzan una luteinización temprana. Como resultado, existe una síntesis temprana del progestágeno que hace que los niveles de progesterona comiencen a elevarse desde los niveles basales de 0.2 ng/ml hasta de 2 ng/ml. En este periodo la perra presenta signos de edema vulvar y descargas vaginales, las cuales pueden contener glucosa y dar un registro positivo en las tiras reactivas para orina. Esto se debe por el aumento de la concentración de progesterona que promueve intolerancia a los carbohidratos (Stornelli y Sota, 2016). La fase folicular termina con el rechazo hacia el macho y da paso a la etapa de diestro o fase luteal.

El diestro es el periodo de máxima función luteal comienza alrededor del día 16 y es la etapa en la cual el cuerpo hemorrágico que queda luego de la ovulación se termina de luteinizar dando lugar al cuerpo lúteo. La luteinización se da en las células de la teca interna y de la granulosa, transformándose en células luteales grandes y chicas. Estas son las encargadas de generar la progesterona a partir del colesterol y mantener la gestación en caso de preñez. La preñez en la hembra dura aproximadamente 60 días, momento en el cual se corta la producción de progesterona abruptamente por la destrucción que genera la PGF_{2a} sobre el cuerpo lúteo y se desencadena el parto. En cambio, en las hembras vacías el cuerpo lúteo se mantiene activo durante aproximadamente 90 días. Durante el diestro la producción de progesterona no depende de la preñez del animal, es decir que esta hormona se va a producir en las mismas cantidades independientemente de si la perra está preñada o no. La concentración en sangre de progesterona puede alcanzar hasta 90 ng/ml 15 a 30 días después del pico de LH. Esto genera que el animal este bajo los efectos de la hormona por periodos de tiempo prolongados. (Gobello, 2010)

Durante el ciclo estral de las hembras hay una gran circulación de hormonas reproductivas en sangre, las cuales tienen diferentes efectos sobre el metabolismo de la glucosa dependiendo de la etapa que se transite. El efecto inhibitorio sobre la insulina comienza en el proestro debido al aumento de estrógeno que, si bien ejerce un efecto inhibitorio más elevado que la progesterona en sí, su duración en tiempo es más corta. También se debe tener en cuenta la luteinización

temprana de las células en esta primera etapa, ya que comienza a elevarse la concentración de progesterona potenciando la inhibición insulínica (Gomes y García, 2010).

Respecto a los estrógenos presentes en la etapa folicular, estudios realizados en ratas han determinado que el efecto de los estrógenos depende del tipo de receptor estrogénico que se active, el α o el β (Gomes y García, 2010). La estimulación del receptor α activa la expresión de los transportadores GLUT-4, mientras que los receptores β suprime la expresión. Durante el aumento del estrógeno en el ciclo estral hay una mayor de expresión de los receptores estrogénico del tipo β , por lo que existe una inhibición en la expresión de los transportadores de glucosa insulino dependiente. Esos estudios en roedores han demostrado que la castración aumenta la expresión de los transportadores GLUT4 en la membrana ya que se elimina el papel inhibitorio de los estrógenos. Debido a este aumento, los adipocitos se vuelven hipertróficos generando un aumento de peso en el animal (Gomes y García, 2010).

Respecto a la progesterona su aumento en la concentración sérica durante el diestro produce una intolerancia a los carbohidratos. Esto se debe en parte a la propia acción de la progesterona que induce una alteración a nivel del receptor de insulina imposibilitando su unión, y en parte porque la progesterona estimula la liberación de la hormona de crecimiento (GH) por parte de la glándula mamaria (Gomes y García, 2010). La GH naturalmente es una hormona que disminuye la captación de glucosa por parte del tejido adiposo y músculo esquelético, y aumenta la producción de glucosa por parte del hígado. Esto provoca una hiperglucemia y consecuentemente una hiperinsulinemia compensatoria (Guyton y Hall, 2006).

Esta estimulación de la glándula mamaria, para la producción de GH, provoca en animales prediabéticos, la elevación de los niveles de la glucemia. Esto se debe a que esta hormona induce la inhibición de la señal de la insulina a través de diferentes mecanismos (Gomes y García, 2010). A nivel del receptor insulínico genera una menor expresión del mismo en la membrana plasmática y por ende hay una unión menor de la insulina. A nivel del “sustrato del receptor insulínico” se produce un incremento en la fosforilación a residuos de serina y treonina. Como consecuencia, puede ocurrir un posible desacople del receptor insulínico, su posible degradación o bien su conversión en proteínas inhibitoras de la actividad de cinasa del receptor insulínico (Olivares y Plancarte, 2008). A nivel de la molécula PI3K, la GH aumenta las cantidades de

subunidades p85 que ejercen un efecto inhibitorio sobre la molécula P110. Esto interrumpe la cascada de fosforilación y los transportadores GLUT-4 nunca llegan a expresarse en la membrana (Gomes y García, 2010).

Los efectos lipolíticos naturales de la GH también contribuyen a la insulinoresistencia. La liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hace que estos aumenten en circulación, lleguen a musculo e hígado e induzcan la producción de di-acil glicerol, que es un segundo mensajero que activa, a nivel del IRS, la serina-treonina cinasa (Mendivil Anaya y col. 2005).

El exceso de la duración del diestro en las perras no preñadas puede generar una diabetes estacional. La práctica de no esterilizar a las hembras no reproductoras, aumenta el porcentaje de la población diabética en hembras más que en machos. La diabetes identificada durante el diestro se puede revertir sin la necesidad de un tratamiento con insulina si la castración se efectúa de forma inmediata una vez diagnosticada la enfermedad (Gomes y García, 2010). Al extraer los ovarios se elimina la fuente de producción de progesterona, lo que interrumpe la estimulación de la glándula mamaria. Esto resulta en una disminución de los niveles de GH, resolviendo el antagonismo de la insulina (Nelson y Couto, 2010)

En caso de que las hembras no se castren, tienen una probabilidad alta de convertirse en diabéticas en la siguiente fase lútea del ciclo, independientemente de la presencia o ausencia de embarazo. Esto se debe a que la exposición prolongada a la progesterona sensibiliza a las células y los efectos se ven agravados en el próximo ciclo estral.

2.4.2.3 Corticoides

Los corticoides sintéticos son un derivado de la hormona natural glucocorticoide producida por la corteza de la glándula adrenal. Estas sustancias naturales además de tener un efecto estimulante de la gluconeogénesis, la lipólisis y el catabolismo proteico, tienen un efecto antiinflamatorio importante y ejercen una acción sobre el equilibrio electrolítico. Es por ello, que al crear sustitutos sintéticos se buscó potenciar la acción antiinflamatoria y disminuir la pérdida de potasio y retención de sodio. (Baggio y Rubio, 2009). Los corticoides tienen capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora sobre los efectos de la inflamación, y son inhibidores ante reacciones de sensibilidad. Actúan inhibiendo las Fosfolipasas A₂ y consecuentemente, la

producción de eicosanoides. Por lo tanto, calor, edema y dolor son el motivo principal para su uso (Boggio y Rubio, 2009).

En la clínica diaria está muy difundido el uso de corticoides ya que se indican en diversos tipos de patologías que van desde una dermatitis hasta una neoplasia. Tomando a la hidrocortisona natural como referencia, podemos clasificar a los diferentes corticoides sintéticos según su potencial antiinflamatorio y mineralocorticoide. Otra clasificación los agrupa según su semivida tisular en drogas de duración corta, mediana o larga (Boggio y Rubio, 2009). Los más utilizados y de fácil acceso en la clínica veterinaria son la dexametasona y prednisolona.

La prednisolona es un corticoide con una potencia antiinflamatoria 4 veces mayor que la hidrocortisona y tiene una actividad mineralocorticoide menor (ver Tabla 1). Su acción es de duración mediana y puede encontrarse en varias presentaciones como gotas oftálmicas, óticas, tópica, inyectable y oral. Se utiliza para tratamientos de las condiciones alérgicas, inflamaciones crónicas, condiciones inmunomediadas, hipoadrenocortisismo y en algunas neoplasias (Ramsey, 2013).

La dexametasona es un corticoide con una potencia antiinflamatoria 25 a 30 veces mayor que la hormona natural (Ramsey, 2013) y tiene acción mineralocorticoide prácticamente nula. Esta característica, la hace ideal para su uso ya que no altera la relación sodio/potasio del organismo en caso de retención de líquidos. Su acción es de duración prolongada ya que la semivida es de hasta 72 h. Este corticoide también puede comercializarse en diversas presentaciones como solución oftálmica, inyectable y oral. Se utiliza como antiinflamatorio y/o inmunosupresor a corto plazo (máximo 5 días).

Dado que en general los glucocorticoides suprimen el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, la medicación debe retirarse de forma paulatina, en particular si se trata de tratamientos prolongados. La forma de realizarlo es reducir la dosis y ampliar la frecuencia de administración.

Tabla 1. Características de los corticoides

Droga	Potencia Antinflamatoria ⁽¹⁾	Actividad Mineralocorticoide ⁽¹⁾	Semivida tisular ⁽¹⁾	Dosis ⁽²⁾
Hidrocortisona	1	1	8 a 12 h	Mantenimiento 2-5 mg/kg Antiinflamatorio 0.5mg/kg
Prednisolona	4	0.8	12 a 36 h	Antiinflamatorio: 0.5-1 mg/kg Inmunosupresor: 2.2-6.6 mg/kg
Dexametasona	25 a 30	0	36 a 72 h	Inflamación: 0.01-0.16 (c/ 24hs) Inmunosupresor 0.3-0.64 máximo 5 días

(1) Rubio (2019),

(2) Ramsey (2013)

Habitualmente al momento de la aplicación de corticoides se consideran los beneficios de los mismos por encima de los posibles efectos secundarios que podrían tener sobre el paciente. La hiperglucemia es uno de los efectos secundarios de importancia y, generalmente, es subdiagnosticada. Los corticoides son consideradas hormonas diabetogénicas porque estimulan la gluconeogénesis y al mismo tiempo disminuyen la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Esto genera que los niveles de la glucosa en sangre se eleven y exista una mayor secreción de insulina en el intento de controlar la glucemia (Guyton y Hall, 2006). Si bien la administración de corticoides en caninos tiene el potencial de generar una diabetes mellitus, no es frecuente ante una administración prolongada. No obstante, cuando la enfermedad es secundaria al exceso de corticoides posiblemente coexista otra causa de base (Alenza, 2014).

Los glucocorticoides pueden disminuir la captación de glucosa por influir en uno o más pasos en la vía de señalización por la cual la insulina estimula el transporte de glucosa. A nivel molecular la resistencia generada por los corticoides no es clara. Sin embargo, estudios realizados sobre adipocitos de ratas demuestran que la dexametasona disminuye en un 30% la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-1, encargados de la captación de glucosa basal independiente de la insulina. Respecto a los GLUT-4, no altera la cantidad de proteína, pero si se demostró que disminuye su translocación a la membrana plasmática reduciendo también la captación de glucosa dependiente de insulina. Esto puede ser producto de que si bien no altera la fosforilación de tirosina del receptor de insulina, inhibe la actividad de PI 3-quinasa asociada a IRS-1 y por lo tanto, la vía de señalización para la translocación de las proteínas transportadoras (Hideyuki y col., 2000)

CAPITULO 3

3.1 Reporte del Caso Clínico

El día 10 de febrero del 2021 ingresa a la veterinaria del Centro Veterinario Patagónico (CVP) de Neuquén capital, Franchesca, un canino hembra, mestiza de color negro, 30 kg, entera y de 8 años de edad (Figura 9); con una derivación desde otra veterinaria para realizar una ecografía de abdomen. En la ecografía se observa una masa tumoral en el bazo y se procede a la realización del informe correspondiente a la práctica médica.

La propietaria regresa al centro veterinario patagónico dos semanas después y decide que el paciente continúe su atención en el CVP ya que la perra no presenta mejorías con el tratamiento establecido por el centro médico previo.



Figura 9. Ejemplar canino del caso en estudio (fuente propia)

3.1.1 Reseña del paciente:

- Especie: *Canis familiaris*
- Sexo: hembra entera
- Edad: 8 años
- Color: negra
- Pelaje: Corto
- Utilización: Animal de compañía

3.1.2 Datos de anamnesis

Se ingresó al paciente el 24 de Febrero del 2021 y se procedió a realizar una historia clínica, obteniendo los siguientes datos de anamnesis:

Martes 10 de Febrero: Los propietarios del canino realizan la primera consulta médica debido a la siguiente descripción: *“la perra estaba más echada de lo normal y no respondía ante estímulos de juego siendo que siempre fue una perra muy activa y juguetona. Comía cada vez menos y a los tres días de decaimiento la perra ya no quiso comer absolutamente nada”*. En la revisión clínica le plantearon dos diagnósticos presuntivos: una piómetra fundamentado en que hacía un mes la perra había tenido su celo; o un proceso tumoral. Posteriormente le realizaron un análisis de sangre donde se determinó una anemia (4 millones de eritrocitos por mm³) y el nivel de la fosfatasa alcalina por encima de los valores normales. Paralelamente, la derivan al CVP para la realización de una ecografía abdominal.



Figura 10. Sala de ecografía. Dr. Rodrigo de Arregui (fuente propia)

Miércoles 11 de Febrero: se realiza la ecografía en el CVP (Figura 10). La paciente ingresa a la sala ecográfica con un estado del sensorio deprimido, no opone resistencia al subirla a la camilla y se deja manipular. En la ecografía se detecta un útero sin anomalías y una masa en el bazo como se muestra en la Figura 11. Se procede a hacer el informe correspondiente a la práctica médica (Figura 12) en donde se explicita que: *“En la inspección ecográfica se observa una masa con múltiples quistes de diversos tamaños aparentemente en relación al bazo. Diámetro aproximado 82 mm. Otros órganos abdominales, conservan forma y estructura normal. Se descarta la presencia de piometra”*

Ese mismo día la propietaria vuelve a su veterinario de cabecera con el informe de la ecografía provisto por el CVP y éste le hace un protocolo con prednisolona con la siguiente administración: 40 mg cada 12 h los dos primeros días, y luego 20 mg cada 12 h durante 12 días más.

Según los propietarios del can, durante los días de tratamiento no se manifestó una mejora y la perra continuó con una actitud deprimida con rechazo a la comida y adicionalmente notaron un consumo de agua excesivo. Debido a esto, decidieron consultar a los profesionales del CVP para un posible nuevo diagnóstico y tratamiento.

3.1.3 Examen clínico

La primera consulta se realiza el 24 de Febrero. De acuerdo a las observaciones generales realizadas por el médico, se pudo notar un deterioro del animal con pérdida ponderal masa corporal, sensorio deprimido, pelo deslucido y una anorexia de al menos 3 días. En un examen objetivo general las mucosas aparentes se encontraban pálidas con un llenado capilar lento y a la palpación de linfonódulos se notan los axilares levemente aumentados.

3.1.4 Análisis complementario

La ecografía realizada previamente se mantuvo como un dato activo. Solo se repitieron los análisis de sangre de los cuales se obtuvo una anemia marcada (3.4 millones glóbulos rojos por mm^3), glóbulos blancos muy elevados (29.7 miles/ mm^3) y una fosfatasa alcalina sérica (FAS) elevada. El informe de los análisis de sangre se presenta en la Figura 13. Ante estos valores, ese mismo día se inicia un tratamiento con amoxicilina con una administración de 1 comprimido de 850 mg cada 12 h y se ajusta la dosis de corticoides a 20 mg cada 24 h. En este último caso, la indicación fue realizar la administración por la mañana.

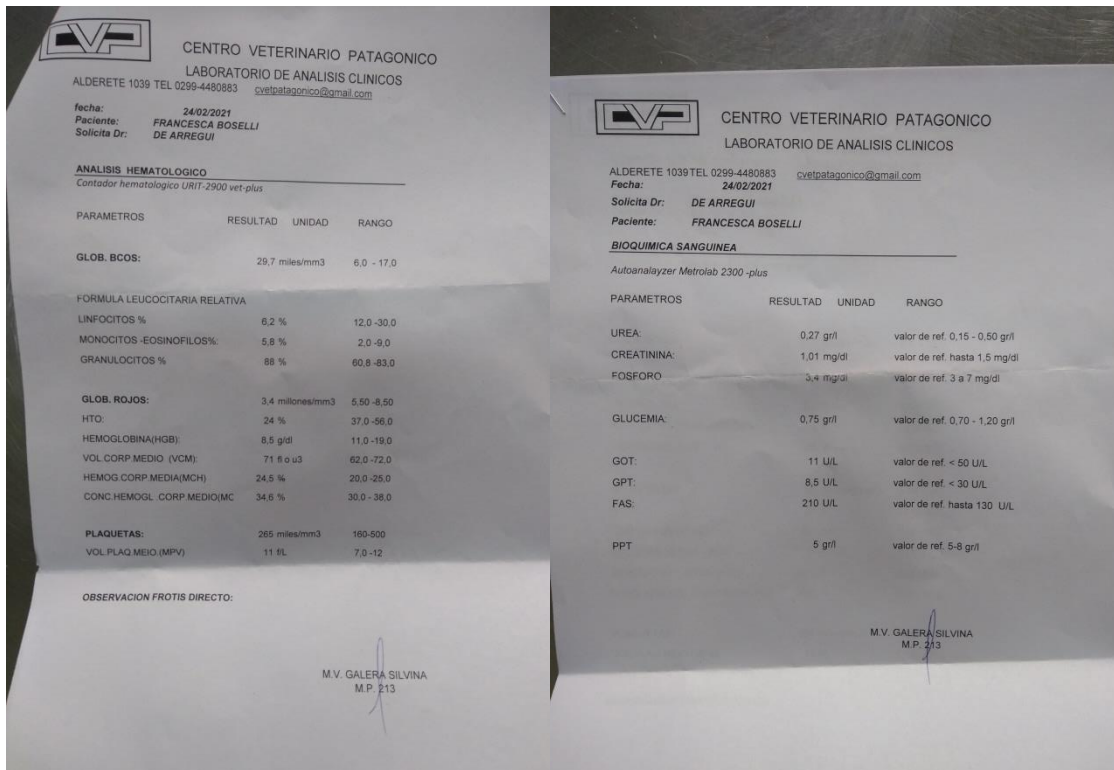


Figura 13. Análisis bioquímicos de la paciente (fuente propia)

3.1.5 Diagnóstico

De acuerdo a los resultados de los estudios realizados, se diagnosticó un tumor de bazo. Consecuentemente, se decidió la internación del can hasta el momento de la cirugía para extraer masa tumoral.

3.1.6 Preparación pre-quirúrgica

La esplenectomía se planificó para el viernes 26 de noviembre. Lugo de la preparación prequirúrgica del paciente, y una vez ingresada en el quirófano, se procedió a realizar la intubación. Al momento de colocar el traqueotubo, el veterinario encargado del monitoreo anestésico durante la cirugía, percibió un aliento dulzón/fermentado característico del estado cetótico. Decidió tomar la glucemia con el glucómetro, obteniendo un resultado de 579 mg/dl. Frente a este resultado y los signos clínicos que presentaba el animal al momento de la internación, se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus cursando con cetoacidosis.

Inmediatamente se canceló la cirugía y se estableció un protocolo para estabilizar al paciente y sacarlo del estado de cetoacidosis diabética (CAD).

3.1.7 Terapéutica

3.1.7.1 Protocolo de estabilización de la CAD

Para sacar al paciente del estado de cetoacidosis se efectuó una terapia agresiva basada en cinco puntos esenciales:

- 1) Restaurar las pérdidas de líquidos y electrolitos.
- 2) Administrar insulina en las dosis adecuadas para suprimir la lipólisis, la cetogénesis y la gluconeogénesis hepática.
- 3) Proporcionar un sustrato de carbohidratos sin causar hipoglucemia.
- 4) Corregir la cetoacidosis.
- 5) Identificar los factores que han precipitado la enfermedad actual.

La fluidoterapia es esencial y tiene como objetivo reestablecer la hidratación y el equilibrio electrolítico. Adicionalmente, la fluidoterapia es fundamental para asegurar el rendimiento cardíaco, la presión sanguínea y la correcta perfusión de todos los tejidos, pero por sobre todo contribuye a mejorar la perfusión renal y bajar la concentración de las hormonas diabetogénicas y cuerpos cetónicos. Es por ello, que al paciente se le comenzó una fluidoterapia intensa. Con tal objetivo, se le administró solución fisiológica (NaCl 0.9%) con el agregado de 14 ml de rehidratante DUVA (0.5 ml/KgPV), que es un rehidratante electrolítico con aminoácidos indicado en casos de deshidratación ocasionada por diferentes causas. Debido a que la hipocalemia ocurre frecuentemente, dentro del equilibrio electrolítico es importante reestablecer los valores de potasio. Para ello se le administró al paciente 0.4 ml de cloruro de potasio (40mEq/L).

Una vez instaurada la fluidoterapia se esperó un lapso de 1 h para iniciar el tratamiento con insulina. Se utilizó insulina isofánica (NPH) 100UI/ml, administrada de forma subcutánea. Se calculó una dosis inicial de 15UI (0.5UI/KgPV), siendo una cantidad de 0.15 ml cada 12 h (Ripa, 2021), y se fue controlando el nivel de glucemia a lo largo del día. A las 24 h una vez

estabilizado el paciente con una glucosa aceptable de 272 mg/dl se procedió a la realización de la cirugía.

Figura 14. Ficha de Cirugía (fuente propia)



Figura 15. Paciente al momento del alta (fuente propia)

Finalmente, y una vez estabilizado el paciente, se realizó la esplenectomía el día 27/02/2021. Adicionalmente, se tomó la decisión de realizar la ovariotomía como parte del tratamiento para la diabetes. El resultado del análisis del tumor de bazo dio como resultado un hemangiosarcoma.

Con el fin de sacar al paciente del estado de acidosis metabólica e ir monitoreando y ajustando la dosis de insulina, la internación se extendió dos días más. El tratamiento con corticoides fue suspendido y se continuó con el tratamiento con amoxicilina.

Para la etapa post operatoria se le estableció un protocolo de insulino terapia, dieta y ejercicios para que continúe en la casa.

3.1.7.2 Insulinoterapia

En Internación: durante la internación se llevó un control riguroso del horario de aplicación de la insulina, dosis y glucemia (Tabla 2)

- 26/02/21 En primera instancia, y con el objetivo de corregir la cetoacidosis, se tomó una dosis estandarizada de insulina NPH determinada por el peso del animal, 0.5UI/Kg PV cada 12 h. La glucemia se midió con un glucómetro en ayunas en tres instancias: antes de la aplicación, 4 h después de la aplicación y 8 h después de la aplicación. Luego de las primeras aplicaciones de insulina y una vez alcanzado un valor aceptable de glucosa (250 mg/dl aprox.), se procedió a realizar una fluido terapia con dextrosa al 5%.
- 27/02/21 Se llevó a cabo la cirugía de bazo y adicionalmente la ovariectomía. Con el fin de ajustar aún más los niveles de glucemia y se subió la dosis de insulina a 0.17 ml.
- 28/02/21 El paciente empezó a mostrar interés en el alimento húmedo. Por la tarde se le da de alta y se le indicó a la dueña realizar un control riguroso de la glucemia en el hogar mediante la adquisición de un glucómetro. La responsable ya tenía experiencia con el trato de diabéticos, y se comprometió a realizar las mediciones y llevar un registro de ellas. Se le dio un plan de alimentación con aumento gradual de la cantidad en gramos.

Tabla 2. Internación.

Fecha	Hora de insulina	de aplicación	Dosis 100UI/ml	insulina	Glucemia		
					antes de aplicación	a las 4 h	a las 8 h
26/07/2021	10:00		0,15 ml		579 mg/dl	431 mg/dl	303 mg/dl
	21:00		0,15 ml		309 mg/dl	...	
27/02/2021	09:00		0,15 ml		272 mg/dl	225 mg/dl	240 mg/dl
	21:00		0,17 ml		256 mg/dl	...	
28/02/2021	09:00		0,17 ml		205 mg/dl	103 mg/dl	...

Durante controles veterinarios

Una vez dado de alta el paciente, se le indico a la propietaria que vuelva a la veterinaria con la paciente para realizar los controles glucémicos, que se hicieron al día siguiente y luego cada dos días. Los controles fueron a las 4 h de aplicada la insulina, con el animal en ayunas. El día 01/03 se la citó a la propietaria una vez más ese mismo día, ya que el valor de glucemia en la primera medición dio muy elevado por lo tanto se elevó la dosis de insulina a 2 UI (0.2ml) en la siguiente aplicación. El segundo control en el día 3/03 se observa que el valor de glucosa en sangre está dentro de los rangos normales y se indica bajar nuevamente 2UI para la próxima aplicación. En el tercer y cuarto control los valores glucémicos marcaron una hipoglucemia que se corrigió de manera inmediata dándole alimento húmedo para aumentar la glucosa en sangre. Como consecuencia en ambos casos, se disminuyó la dosis de insulina a 2 UI y 3 UI respectivamente para la siguiente aplicación.

Tabla 3. Control veterinario

Fecha	Hora de aplicación insulina	Dosis insulina 100UI/ml	Glucemia	
			a las 4 h	a las 8 h
01/03/2021	09:00	0,15 ml	360 mg/dl	211 mg/dl
03/03/2021	09:00	0,17 ml	88 mg/dl	...
06/03/2021*	09:00	0,15 ml	44 mg/dl	298 mg/dl
08/03/2021	09:00	0,13 ml	39mg/dl	...
10/03/2021	09:00	0,10 ml	97 mg/dl	...

*la dueña no asistió el 05/03/2021 y fue al día siguiente

Los días siguientes al 10/03, la propietaria se comunicó vía telefónica directamente con el veterinario sin asistir a la veterinaria ya que se sentía capacitada para corregir las dosis de insulina según las indicaciones del médico veterinario a cargo del caso.

Debido a que los valores glucémicos estaban cercanos a los límites inferiores 60 mg/dl, la dosis de insulina se le fue disminuyendo en los días subsiguientes. El 20/03 se citó a la paciente a la veterinaria para una revisión médica completa donde se chequeo el estado general de la perra y la herida quirúrgica en el abdomen. En el consultorio la paciente se mostró activa y curiosa ante el entorno. La propietaria indicó que la perra había vuelto a su rutina habitual, tenía apetito y se mostraba activa a la hora de realizar ejercicio. Debido al estado general del paciente y los valores

de glucemia, se retiran definitivamente las inyecciones de insulina pero se mantienen las mediciones de glucosa por una semana más. Las mediciones registradas esa semana mostraron valores glucémicos dentro de los valores normales. Finalmente, se hizo hincapié en que el tratamiento con dieta y ejercicio debía continuar de por vida de por vida.

3.1.7.3 Dieta y Ejercicio

Como se mencionó anteriormente, la dieta y el ejercicio son dos de los tres pilares fundamentales para el tratamiento. Por lo tanto, en concomitancia con el tratamiento de la insulina, se debe hacer un protocolo de alimentación y ejercicio. Para la dieta se indicó el alimento Royal Canin “Diabetic Canine” que contiene porcentajes bajos de hidratos de carbono y alto en fibra y proteínas. La fibra adquiere un papel protagonista en la dieta ya que las formulaciones de alimentos para diabéticos, permite una absorción más lenta de la glucosa en el intestino y ayuda a controlar y prevenir la obesidad (factor fundamental en la resistencia insulínica). Los alimentos procesados para animales diabéticos deben tener más de un 8% de fibra para ayudar a controlar la hiperglucemia exitosamente. En la Tabla 4 se presenta la guía alimentaria del alimento Royal Canin Diabetic Canine, extraída de la marca Royal Canin.

Tabla 4. Guía alimentaria del alimento Roy Canin Diabetic Canine (Royal Canin)

Peso del perro(Kg)	Delgado (g/día)	Ideal (g/día)	Sobrepeso (g/día)
5	125	110	95
10	211	186	160
20	355	312	270
30	481	423	365
40	597	525	453

Siguiendo como referencia las recomendaciones que proporciona el alimento, se le indicó a la dueña racionar la porción dos veces al día dos horas después de aplicada la insulina. El objetivo es acrecentar la acción de la insulina y disminuir la hiperglucemia postprandial, por lo que se hace coincidir el esquema de comidas con el incremento de la actividad metabólica de la insulínica (Feldman y Nelson, 2007).

Se hizo hincapié en que a medida que el animal se va recuperando de la cirugía es fundamental que haga ejercicio de manera constante. Esto se debe a que las fibras musculares con la contracción se hacen más permeables a la glucosa y permiten disminuir la glucemia. También aumenta la circulación sanguínea y linfática, haciendo llegar la insulina desde el punto de inoculación a los diferentes grupos musculares, facilitando así su distribución en el organismo.

3.1.8 Evolución

El paciente evolucionó favorablemente durante todo el tratamiento. Retirando el tumor de bazo que fue el que inicio los síntomas y haciendo un tratamiento completo para controlar la diabetes, la mejoría del paciente fue notable en todos los aspectos. El mismo día que fue dada de alta comenzó a comer alimento para diabéticos y a medida que fue cicatrizando la herida quirúrgica, la perra comenzó a realizar ejercicio, se mostraba más activa y con buen apetito. Al retirar la insulina los valores de glucemia se mantuvieron estables y solo se continuo el tratamiento con la dieta y el ejercicio de por vida.

CAPITULO 4

Discusión

Este caso clínico muestra cómo se desarrolla una diabetes mellitus dada por una conjunción de factores, y como se resuelve con tiempo. Tomando como base que los análisis bioquímicos realizados en los días previos no evidenciaron valores anormales de glucemia, se puede inferir que la enfermedad se desarrolló en los dos días de internación.

El modo en el que se desarrolla la enfermedad sugiere que la administración prolongada de corticoides en dosis elevadas y la presencia de progesterona por el ciclo estral, predispuso al organismo al inicio de una resistencia a insulina. Antes de la internación, el páncreas podría haber estado compensando este estado sin desarrollar una hiperglucemia, ya que es lo que reflejaban los análisis bioquímicos. Sin embargo, al momento de la internación del paciente se suma el estrés como un nuevo factor para el desencadenamiento de la enfermedad.

El factor de estrés, como lo es una internación, desestabiliza al paciente, desencadenando el inicio de esta enfermedad endocrina. Sumado a ello, el paciente se encontraba transitando de manera crónica un proceso tumoral. Al sacar al animal de su área de confort y ubicarlo en confinamiento, se genera un estado de alerta que aumenta naturalmente los niveles de cortisol en sangre. Esta situación, sumado a los factores mencionados anteriormente, pudo haber generado un desequilibrio a nivel hormonal que el páncreas ya no pudo afrontar para mantener la homeostasia interna. Ya instaurada la hiperglucemia, se debe tener en cuenta que la perra no ingería alimento hacía varios días. Este suceso sumado al resto de los factores, es lo que probablemente generó la cetoacidosis. La falta de la acción de la insulina generada por los elevados niveles de corticoides, la elevación de la concentración de la hormona de crecimiento estimulada por la progesterona y el ayuno prolongado, estimulan la lipólisis. Esto aumenta la concentración de ácidos grasos libres en plasma promoviendo la utilización de los mismos con fines energéticos. Como consecuencia, el metabolismo del hígado se desvía hacia la oxidación de grasas y producción de cuerpos cetónicos, produciendo un exceso de cuerpos cetónicos que se acumulan y producen una cetoacidosis.

Respecto a la estabilización inicial, el paciente se encontraba desestabilizado por una conjunción de factores de las dos enfermedades que transitaba. Por lo tanto, además de hacer una estabilización específica se debe lograr una estabilización general del paciente. La estabilización de la cetoacidosis fue correcta. Sin embargo, es pertinente aclarar que lo indicado para la administración de potasio, es efectuar mediciones de las concentraciones electrolíticas del paciente para poder administrar las dosis correctas. Respecto a otras concentraciones electrolíticas como es el magnesio, bicarbonato y fosfato, si no se tienen las concentraciones del paciente es mejor no realizar ninguna suplementación ya que puede resultar perjudicial. Dado que en la medicina veterinaria muchas veces no se tiene acceso a esos estudios, hay que seguir medidas estandarizadas. En numerosas ocasiones, esto requiere improvisar la dosis suministrada según la apreciación y/o criterio de cada profesional.

Cabe mencionar que el control de la concentración de cetonas que no fue realizado, podría haberse llevado a cabo con tiras de orina que son de fácil acceso y otorga resultados inmediatos. Esto hubiera permitido hacer el seguimiento y confirmar la salida del estado cetótico. Si bien la hiperglucemia medida es indicativa de la disminución de cetonas en sangre, el estado cetótico se puede prolongar alrededor de 48 a 92 h. Si bien la recuperación del animal se determina cuando los análisis de orina y sangre se estabilizan, el animal vuelve a comer y sale del estado de letargia, en este caso clínico al haber dos enfermedades críticas en curso, se apresuraron los tiempos sin la confirmación de recuperación total para poder realizar la esplenectomía y la ovariectomía. El fundamento de esta acción fue el de sacar dos de los factores que empeoraban el estado del paciente. La extracción de los ovarios permitió eliminar la fuente de producción de progesterona, y por lo tanto, se disminuyó drásticamente la producción de GH, y así se eliminó uno de los factores que contribuían a la resistencia insulínica.

Respecto a la insulino terapia, en la corrección de la cetoacidosis no se debió haber usado la insulina NPH ya que es una insulina de acción lenta y una vez aplicada no se pueden hacer correcciones en las dosis e intervalos de aplicación. La insulina que se debe utilizar son insulinas de acción corta, que permitan corregir la dosis y el intervalo de aplicación en caso de ser necesario para poder ajustar adecuadamente la glucemia. La falta de ciertos componentes específicos o medicación en la clínica veterinaria se suple con los elementos disponibles, que

aunque no sean los ideales, resultan esenciales para salvar la vida del animal. En este caso solo se contaba con insulina NPH y ante la urgencia de la situación se utilizó con las dosis indicadas.

Durante los primeros días con tratamiento insulínico no se debería esperar reestablecer la glucemia perfecta, sino que se intenta revertir las alteraciones metabólicas que produce la enfermedad, para que el paciente pueda equilibrar la insulina y cambiar la dieta (Nelson y Couto, 2010). Durante la internación, una vez estabilizado el paciente, se intentó ajustar aún más la glucemia, subiendo la dosis de insulina a 17 UI (0.17ml), esto generó que la glucemia se descendiera a valores normales muy rápidamente. Ante la posibilidad de que disminuya aún más los valores de glucosa ya dada de alta, se volvió a bajar la dosis de insulina a 15 UI. En el primer control luego del alta, se constata que la reducción de la dosis de insulina no fue efectiva ya que se obtuvieron valores glucémicos de 360 mg/dl. En consecuencia se vuelve a subir la dosis a 17 UI. En las mediciones de los siguientes controles del paciente se obtuvieron valores muy bajos de glucosa en sangre por lo tanto se fue ajustando la dosis de insulina según las mediciones de glucemia antes de las aplicaciones. Luego de 20 días, las dosis utilizadas de insulinas eran tan bajas que se decidió retirar la insulina y se observó que los valores de glucemia se mantenían estables. Esto evidenció que al poco tiempo de realizada la cirugía, el páncreas comenzó a funcionar y estaba aportando cantidades significantes de insulina por lo que había que ir disminuyendo la dosis de insulina exógena. Esto pudo deberse a que con la ayuda de la insulina exógena y retirando los factores anti insulínicos, el páncreas pudo recuperarse lentamente sin tener que exigirse en la producción de insulina y agotarse. Este acompañamiento con la insulina exógena, la dieta y el ejercicio, permitió a las células B pancreáticas recuperarse correctamente y poder producir la insulina suficiente para no generar una hiperglucemia.

Actualmente los tratamientos para la diabetes mellitus de tipo 2 en humanos, están muy avanzados en la medicación hipoglucemiante y en los métodos de medición en glucosa. Pero en la veterinaria los hipoglucemiantes no son de uso rutinario, ya que generalmente los perros transitan una diabetes mellitus insulino dependiente y son hipoinsulemicos al momento del diagnóstico. En este caso en particular, al observar la evolución del paciente, en donde la dosis de insulina debía bajarse cada vez más, la utilización de hipoglucemiantes como la metformina se podría haber indicado como posible tratamiento. Respecto a los métodos de medición de glucosa, existen “medidores continuos de glucosa” utilizados en la medicina humana que

consisten en un sensor con un filamento que se inserta en la piel y realiza lecturas cada 5 minutos, luego se pasa un lector por arriba que arroja los resultados de la glucemia. La ventaja de utilizar estos sensores en veterinaria, es que el dispositivo queda de modo permanente en el cuerpo del animal y se debe cambiar cada 15 días. Esto evita que se deba punzar al animal para la extracción de la gota de sangre, para su lectura en el glucómetro convencional. Procedimiento doloroso y de estrés para el paciente. Las desventajas son: que el sensor no se pueda fijar correctamente en el cuerpo del animal por el crecimiento del pelo u otros factores; y que el paciente se puede arrancar el sensor.

Por último, un cambio que hubo en estos últimos años y que está en auge en la veterinaria, son las dietas BARF (Biologically Appropriate Raw Food). Ese tipo de alimentación consiste en una dieta cruda balanceada como opción al alimento seco tradicional. El objetivo de esta dieta en enfermedades como la diabetes mellitus, es disminuir la cantidad de harinas procesados y aumentar la cantidad de proteínas y fibra, asemejándose a la dieta que tienen los canidos en estado salvaje. Esta alimentación se basa en un 60 a 80% de huesos carnosos y crudos y un 20 a 40% de frutas y vegetales crudos, huevo y viseras (Rojas Galeano, 2019).

Conclusiones

En este caso clínico la Diabetes Mellitus no se pudo detectar tempranamente ya que transitaba con otra enfermedad principal. Debido a que los síntomas de ambas enfermedades se solapaban, y solo una de las enfermedades había sido diagnosticada, se le atribuían todos los padecimientos. Si la diabetes hubiera sido diagnosticado de forma temprana es muy probable que con la castración, suspendiendo la administración de corticoides y con dieta y ejercicio, la glucemia se hubiera restablecido sola sin la necesidad de insulino terapia, o a la sumo con la administración de pastillas hipoglucemiantes como la metformina.

El diestro *per se* no desencadena una diabetes, y tampoco la administración de corticoides. Sin embargo, cuando hay una diabetes subclínica no diagnosticada (bajo Nro. de células β y/o secreción inadecuada de insulina) y se le suman estos dos factores, es altamente probable que se desarrolle la enfermedad de manera transitoria o permanente. Las diabetes generadas en la etapa de diestro pueden ser transitorias pero si no se castra en el próximo ciclo estral es muy probable que desarrolle una diabetes clínica permanente.

Los corticoides al ser medicamentos de uso diario deben suministrarse teniendo en cuenta el estado fisiológico que transita un animal, en este caso el diestro, para prevenir la aparición de la enfermedad o, en caso de que se desarrolle, para detectarla de manera temprana. Estudios comprueban que pequeñas cantidades de corticoides ya sea en gotas oftalmológicas o pomadas pueden generar una hiperglucemia. Por lo tanto, no debe minimizarse la acción de los mismos ante tratamientos prolongados y deben hacerse seguimientos de los valores de glucosa en sangre.

Finalmente, la recuperación del paciente, no significa que no haya que seguir controlando la enfermedad en sí, ya que son pacientes con diabetes subclínica o con predisposición a desarrollarla. Por lo tanto, la dieta y ejercicio se debe mantener de por vida, y cada determinado tiempo se deben hacer controles clínicos para evitar el resurgimiento de la enfermedad.

Bibliografía

- Alenza, P. (2014). *Diabetes Mellitus en pequeños animales*. Inter-Médica.
- Berg, J. M., Stryer, L., Tymoczko, J. L., & Macarulla, J. M. (2007). *Bioquímica*. Reverté.
- Boggio, J. y Rubio, M. (2009). *Farmacología veterinaria*. Córdoba, Argentina: EDUCC - Editorial de la Universidad Católica de Córdoba.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2007). *Anatomía veterinaria*. Alianza Editorial.
- Escallón Azuero Alejandra, *Insuficiencia pancreática exocrina en caninos domésticos de Bogotá*. Universidad de la Salle, Bogotá 2012.
- Essig, D. (2020). Diabetes Mellitus Canina – Relato De Caso | ESSIG | Revista Scientia Rural - ISSN 2178–3608. *Revista Scientia Rural*.
- Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (2007). *Compendio de Medicina Interna Veterinaria*. (6° ed.) Elsevier España S. A.
- Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2007). *Endocrinología y reproducción canina y felina*. Editorial Médica Panamericana.
- Ganong, W. F., Barrett, K. E., Pinto, J. R. B., Barman, S. M., Boitano, S., Hernández, J. L. G., & Brooks, H. L. (2012). *Fisiología médica*. McGraw-Hill Education.
- Gobello, C. (2010). *Manual de fisiología reproductiva veterinaria*. La Plata, Argentina: Universidad Nacional de La Plata.
- Gomes Poppi Alan, Gabriela Garcia Araujo (2010). *Diestro e diabetes mellitus canina: O que há de novo?*. Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação.
- González-Mujica, F. (2018), Resistencia a la insulina, *Vitae Academia Biomedica Digital*, oct-nov 2018 (N° 76).
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Tratado de Fisiología Médica* (11.ª ed.). Elsevier España S.A.
- Hideyuki Sakoda, Takehide Ogihara, Motonobu Anai, Makoto Funaki, Kouichi Inukai, Hideki Katagiri, Yasushi Fukushima, Yukiko Onishi, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Masatoshi Kikuchi, Yoshitomo Oka y Tomoichiro Asano. *Dexamethasone-Induced Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes Is Due to Inhibition of Glucose Transport Rather Than Insulin Signal Transduction*. *Diabetes*, Vol. 49, Octubre de 2000.

- <https://www.royalcanin.com/ar/dogs/products/vet-products/diabetic-canine>
- Lavin, N. (2009). *Manual of Endocrinology and Metabolism* (4th ed.). LWW.
- Mendivil Anaya, Carlos Olimpo y Sierra Ariza, Iván Darío. Acción Insulínica Y Resistencia A La Insulina: Aspectos moleculares (2005). *Rev.Fac.Med.* [online]. , vol.53, n.4, pp.235-243.
- Murray, R. K. (2010). *Harper Bioquímica Ilustrada* (28° ed.). McGraw-Hill Education.
- Naranjo Español, P., Morales Doreste, M., Melian Limiñana, C. (2014). Su perro sufre diabetes mellitus. *Argos, número especial abril 2014*, p.10-p.15
- Nelson, R., & Couto, C. G. (2010). *Medicina interna en pequeños animales* (4.ª ed.). Elsevier.
- Olivares Reyes J.A. y Plancarte A.A (2008). Bases Moleculares De Las Acciones De La Insulina.
- Ramsey, I. & British Small Animal Veterinary Association. (2013). *Vademécum farmacológico de pequeños animales y exóticos*. Ediciones S.
- Ripa, D. (2021). *Data Vet Farmacologico 2018*. Fisical Book.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., & Kumar, V. (2010). *Patología estructural y funcional* (8a ed.). Elsevier.
- Rojas Galeano, Jhonnatan Alexander (2019) *Uso de la dieta BARF para caninos con Diabetes Mellitus*. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Bogotá, Colombia.
- Ross, M. H., & Pawlina, W. (2013). *Histología: Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular* (6.a ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L. P., & Dunlop, R. (1994). *Fisiología de pequeñas y grandes especies*. El Manual Moderno.
- Sisson, S. & Grossman, J. D (1982). *Anatomía de los animales domésticos* (5° ed.). Masson.
- Stornelli, María Alejandra; Sota, Rodolfo Luzbel de la (2016). *Manual de reproducción de animales de producción y compañía*. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP).