

# Diabetes mellitus en el perro y en el gato

Robert M. Hardy

Departamento de Ciencias Clínicas  
de Pequeños Animales.  
Universidad de Minnesota

Ponencia presentada en las  
V Jornadas de AMVAC,  
Madrid, 26-28 Febrero 1988.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus; Perro; Gato.

Aceptado para publicación: Mayo 1988.

**Resumen.** En el presente trabajo se describen en profundidad la etiología, patogenia, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y posibles complicaciones de la diabetes mellitus en el perro y en el gato.

**Correspondencia:**  
Dr. Robert M. Hardy,  
Departamento de Ciencias Clínicas  
de Pequeños Animales,  
Colegio de Medicina Veterinaria,  
Universidad de Minnesota, St. Paul, 55108.

## Abstract

*This paper presents a detailed description of the aetiology, pathogeny, clinical picture, diagnosis, treatment and possible complications of diabetes mellitus in dogs and cats.*

**Key Words:** Diabetes mellitus; Dog; Cat.

## Definición

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Los signos clínicos derivan de las alteraciones progresivas a nivel del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas.

## Control hormonal del metabolismo de los carbohidratos

### A. Insulina

Única hormona significativamente capaz de desciender el nivel plasmático de glucosa. Sus efectos principales son a nivel muscular y del metabolismo de los lípidos.

#### 1. Músculo

La insulina favorece la entrada de glucosa en

las células musculares en reposo. Cuando existe un exceso de glucosa (glucosa sanguínea = 120 mg/dl), ésta penetra en las células musculares y se usa como fuente de energía o para almacenar glucógeno.

- a. Durante el ejercicio, se incrementa en 10 veces la entrada de glucosa en músculo en comparación con el estado de reposo.
- b. Este aumento en la captación de glucosa no requiere un aumento similar de insulina.
- c. En consecuencia, los diabéticos que sufren demandas inesperadas de esfuerzo tienen tendencia a presentar períodos de hipoglucemia si no se disminuyen sus dosis de insulina o se aumenta su dieta.
- d. La insulina también aumenta la captación de aminoácidos por parte de las células musculares.

#### 2. Tejido adiposo

La insulina facilita la entrada de glucosa y ácidos grasos en las células adiposas. Así se obtiene la formación de triglicéridos y su almacenamiento para uso posterior en caso de ayuno. La insulina es un potente inhibidor de la lipólisis.

### 3. Hígado

El hígado no depende de la insulina para la captación de carbohidratos a partir de la sangre portal. Es probable que la insulina favorezca el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, una vez que la glucosa entra en el hepatocito. La insulina inhibe la gluconeogénesis, lipólisis y glucógenolisis.

## B. Glucagón

1. Puede ser el antagonista más importante de la insulina en el organismo.
  - a. El glucagón es glucogenolítico y cetogénico.
  - b. El glucagón estimula la salida activa de los depósitos de glucógeno hepático y aumenta la gluconeogénesis hepática a partir de los aminoácidos.
  - c. Hormona del crecimiento - Induce la conversión de depósitos grasos a ácidos grasos libres y posteriormente a glucosa a través de la vía catabólica hepática. Es decir, tiene una función antagonista a la insulina.
  - d. Glucocorticoides - Presenta un efecto antagonista a la insulina debido a sus efectos gluconeogénicos sobre el músculo y las grasas, así como a su efecto inductor de la lipólisis.
  - e. Catecolaminas.  
La epinefrina y la norepinefrina inhiben la utilización y la captación de glucosa por las células adiposas y musculares.
2. Estimulan la glucógenolisis hepática y muscular, la producción hepática de glucosa, y la lipólisis, estimulando así la liberación de ácidos grasos libres.
3. La norepinefrina inhibe la liberación de insulina.

## Patogenia de la diabetes mellitus

- A. El desarrollo de la diabetes mellitus implica alteraciones simultáneas en la actividad de la insulina (descenso) y aumento de las hormonas antagonistas de la insulina: glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormona del crecimiento.
- B. En perros pancreatectomizados de forma experimental, la diabetes no se desarrolla si estos perros son asimismo hipofisectomizados (se suprime la ACTH y la hormona del crecimiento) y adrenalectomizados (se elimina la fuente de catecolaminas y cortisol).
- C. Esto acentúa la importancia de las hormonas que incrementan o descienden el nivel de glucosa en el desarrollo de esta enfermedad.
- D. En ausencia de insulina, los carbohidratos ingeri-

dos son captados deficientemente a nivel del tejido graso y muscular, lo que es causa de hiperglucemia.

- E. Debido a que las células adiposas y musculares tienen poco acceso a la glucosa en ausencia de insulina, se hallan en estado de relativa inanición (hipoglucemia intracelular/hiperglucemia extracelular). Estos tejidos inician los procesos catabólicos típicos de los estados de inanición, es decir, lipólisis, gluconeogénesis, glucógenolisis. Estos procesos sólo sirven para empeorar la hiperglucemia extracelular.
- F. Cuando la concentración sanguínea de glucosa sobrepasa el umbral renal ( $= 180 - 222 \text{ mg/dl}$ ) se desarrolla la glucosuria.
  1. La glucosa actúa como un diurético osmótico, arrastrando con ella grandes cantidades de agua y causando poliuria moderada o marcada.
  2. La poliuria inducida por la glucosa inicia una polidipsia compensadora para prevenir la deshidratación.
- G. El catabolismo continuado a nivel muscular y de las grasas, así como las pérdidas calóricas en orina, conducen a la polifagia y a la pérdida de peso.
- H. Una vez agotadas las reservas de glucógeno, se utilizan fuentes alternativas de energía, por ejemplo, la gluconeogénesis y la lipólisis. La lipólisis es la más importante de las dos.
  1. La lipólisis profunda libera grandes cantidades de ácidos grasos libres a la circulación.
  2. La oxidación de ácidos grasos es una fuente importante de energía para muchos tejidos insulínodependientes en estado de ayuno.
  3. En la diabetes, el hígado oxida estos ácidos grasos a cuerpos cetónicos. Los principales cuerpos cetónicos son el ácido acetoacético, el ácido beta-hidroxibutírico y la acetona. La acetona es volátil y puede detectarse por el olor en el aliento y en la orina de los diabéticos cetosis.
  4. En la diabetes grave, el índice de producción de cuerpos cetónicos se halla tan acelerado que su formación excede al catabolismo periférico.
  5. Se produce un exceso de cetoácidos circulantes que eventualmente exceden la capacidad tampon del organismo. Puede desarrollarse una acidosis metabólica grave con peligro para la vida.
  6. Las concentraciones aumentadas de cuerpos cetónicos en plasma pueden sobrepasar el umbral renal y detectarse en la orina del paciente.
  7. Las consecuencias metabólicas de una producción excesiva de cuerpos cetónicos, además de la acidosis, son: diuresis osmótica, deshidratación, vómitos, depresión y pueden acabar en la muerte del paciente.

**I.** Los trastornos electrolíticos son frecuentes en los animales cetoacidóticos.

1. La glucosuria induce la pérdida de sodio, cloro y potasio en orina.
2. Las sales sódicas y potásicas de cetoácidos también se pierden en orina, agravando la poliuria inducida por las pérdidas.
3. Si se presentan vómitos y diarrea se producirán mayores deplecciones electrolíticas.

**J.** La pérdida de fluidos y electrolitos en orina, vómitos y heces conducirán a la deshidratación, hemoconcentración y azotemia prerenal.

1. La concentración urinaria en perros diabéticos deshidratados con azotemia prerenal rara vez es máxima, es decir, 1.050-1.065.
  - a. La diuresis de solutos inducidos por la glucosa tiende a disminuir la capacidad máxima de concentración de los animales.
  - b. El peso específico de la orina con frecuencia es superior a 1.025 a no ser que se halle lesionada la estructura renal.
2. Un animal diabético cetoacidótico ocasional presentará insuficiencia renal primaria concomitante.
  - a. En estos animales, el peso específico de la orina tiende a ser isostenúrico, a pesar de la presencia de grandes cantidades de glucosa.
  - b. Cada gramo de glucosa aumenta el peso específico de la orina en 0.004 unidades.

**K.** Es frecuente la hiperosmolalidad plasmática en los diabéticos. Esta es más grave en aquéllos con niveles de glucosa muy elevados ( $>600$  mg/dl). Además de la hiperglicemia, la hemoconcentración y la azotemia agravan el estado hiperosmolar.

## Etiología

La diabetes se presenta en el perro con una frecuencia de 1:800 y con menor frecuencia en los gatos. Varía en relación con la edad desde una edad pediátrica hasta los 14 años o más, con una media de los 7 a los 9 años de edad. Las perras hembras desarrollan diabetes con el doble de frecuencia que los machos. En los gatos no existe predilección por el sexo. La edad media en los gatos es de 5 años.

**A.** La etiología precisa de la diabetes mellitus no se halla definida en la mayoría de los casos hasta que no se realiza una laparotomía o la autopsia.

**B.** Una pancreatitis aguda puede ser la responsable del 20 al 35% de todos los casos caninos, sin embargo:

1. La inflamación y lesión de los islotes pancreáticos en grado suficiente produce hipoinsulinemia.

2. En un pequeño número de casos se desarrolla simultáneamente una insuficiencia endocrina y exocrina (digestiva).

3. El mantenimiento de perros con insuficiencia combinada exocrina/endocrina no es tan difícil como pueda parecer.

**C.** Ciertos factores predisponentes también influyen en el desarrollo de la diabetes mellitus en un animal.

Los siguientes factores han demostrado ser importantes en este proceso.

### 1. Obesidad

- a. Los pacientes obesos presentan mayor riesgo de desarrollar diabetes que los delgados.
- b. Las necesidades de insulina son superiores en los animales obesos.
- c. Se haya disminuido el número de receptores de insulina en los tejidos insulinodependientes de pacientes obesos.
- d. Se puede controlar con dieta la diabetes leve en animales obesos si existe cierta cantidad circulante de insulina.
- e. Debido a que la mayoría de perros diabéticos presentan una deficiencia absoluta de insulina cuando son diagnosticados, la dieta no resulta efectiva.

### 2. Genética

- a. La diabetes familiar ha sido identificada en Keeshounds y Golden Retrievers. La diabetes se presenta a una edad precoz.
- b. También existe predisposición genética probablemente en otras razas, destacando los Pulis, Cairn terriers, Caniches Miniatura y Dachshunds.

### 3. Hormonas

- a. Los glucocorticoides, tanto endógenos como exógenos, inducen a la diabetes o agravan la diabetes preexistente.
  1. Aproximadamente el 10% de los perros diabéticos presentan hiperadrenocortisolismo.
  2. El exceso crónico de esteroides es causa de una constante gluconeogénesis acelerada y aumenta las demandas de insulina.
  3. El agotamiento de las células de los islotes se cree que es consecuencia de la hiperglicemia inducida por los glucocorticoides crónicos.
  4. Si se dan glucocorticoides a diabéticos conocidos aumentan las demandas de insulina.
- b. Tanto la progesterona como los estrógenos

son diabetogénicos, con predominio de la progesterona.

1. Aunque la progesterona tiene propiedades diabetogénicas leves, su principal efecto es estimular la liberación de hormona del crecimiento por la pituitaria.
2. La hormona del crecimiento es una hormona diabetogénica potente.
3. En algunos perros no castrados, la diabetes sólo resulta evidente durante el estrus, diestrus o gestación. La enfermedad remitirá durante el anestrus.
4. Los gatos son particularmente susceptibles a la diabetes progestacional cuando se les administran compuestos del tipo de acetato de medroxiprogesterona (Ovaban).
5. En la mayoría de los casos de diabetes progestacional en gatos, se consigue la recuperación con la retirada del fármaco.
6. Si la insulina sérica se halla disminuida en estos gatos, la posibilidad de recuperación es baja.
7. Una insulina sérica elevada junto a una diabetes leve, generalmente indica que la enfermedad remitirá con la retirada del fármaco.
8. Los perros que muestran signos de diabetes sólo durante el estrus deberían ser castrados, así como todos los diabéticos no castrados.
- c. Las hormonas del stress, glucagón, epinefrina, norepinefrina, ACTH y cortisol, pueden agravar la diabetes.
  1. Algunas diabetes subclínicas se manifiestan tan sólo tras situaciones de stress.
  2. Una infección puede desarrollar o descompensar una diabetes previamente estable.
- d. La uremia se asocia a grados variables de resistencia a la insulina. Las necesidades de insulina pueden aumentar en caso de uremia aunque el riñón sea el responsable del metabolismo de la insulina.

## Diagnóstico

### A. Historia clínica

1. Los signos clásicos de diabetes mellitus son polidipsia, poliuria y polifagia.
2. Suele producirse también pérdida de peso, pero la obesidad natural de muchos de estos animales con frecuencia enmascara este signo.
3. Con frecuencia no existe otra sintomatología, pudiendo presentarse numerosas complicacio-

nes como la cetoacidosis, uremia, pancreatitis, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática.

4. Los signos compatibles con estas complicaciones incluyen: anorexia, depresión, vómitos, diarrea, astenia, respiración de Kussmaul (rápida, profunda) y coma.
5. En algunas ocasiones, las cataratas de rápido desarrollo son la primera manifestación.
  - a. En la diabetes o en la diabetes mal regulada, la vía metabólica de la glucosa en el cristalino queda saturada.
  - b. Adquieren importancia vías metabólicas alternativas como por ejemplo la vía de producción del sorbitol.
  - c. El sorbitol es muy hidrofílico y no difunde a través del cristalino.
  - d. El efecto osmótico del sorbitol arrastra agua al interior del cristalino, induce la rotura de las fibras del cristalino y la rápida e irreversible formación de cataratas.
  - e. Las cataratas de la diabetes pueden desarrollarse rápidamente en pocos días o semanas, y su incidencia disminuye en los diabéticos bien controlados.
  - f. Siempre se les debería explicar a los clientes la posible formación de cataratas en sus animales.

### B. Examen físico

1. En los diabéticos no enfermos el examen físico con frecuencia es poco significativo.
2. La hepatomegalia se debe con frecuencia al influjo de los ácidos grasos sobre el hígado y al desarrollo de lipodosis.
3. Las alteraciones detectadas en los diabéticos enfermos pueden incluir:
  - a. Depresión.
  - b. Deshidratación —de leve a severa.
  - c. Cataratas.
  - d. Ictericia, pancreatitis o insuficiencia hepática.
  - e. Dolor abdominal.
  - f. Hepatomegalia.
  - g. Respiración de Kussmaul.
  - h. Cuerpos cetónicos en el aliento (acetona).
  - i. Coma.

### C. Análisis de laboratorio

1. Bioquímica / análisis de orina.
  - a. El diagnóstico de diabetes mellitus es relativamente poco complicado. Suele ser suficiente una glucosuria combinada con una glucosa sanguínea en ayuno superior a 150 mg/dl.
  - b. Existen algunos casos raros de glucosuria renal en no diabéticos, por lo que siempre se debe practicar una glucosa sanguínea cuan-

- do la glucosa en orina es positiva.
- c. Hay que actuar con precaución en los gatos.
1. Los gatos presentan una potente gluconeogénesis relacionada con el stress.
  2. La glucosuria y la hiperglicemia leve son frecuentes en gatos excitados o nerviosos.
  3. Debe repetirse el análisis de orina y, si es necesario, la glucosa sanguínea en todos los gatos en los que se sospeche diabetes antes de iniciar la insulinoterapia.
- d. El test de tolerancia a la glucosa oral o intravenosa no es necesario, a menos que interese determinar las reservas de insulina de un paciente con diabetes preclínica.
- e. Otras anomalías observadas en el análisis de orina incluyen proteinuria, cetonuria, piuria y bacteriuria.
1. Los diabéticos suelen desarrollar grados leves de glomerulosclerosis. Esto produce proteinuria, normalmente en grado leve. No he observado lesiones glomerulares diabéticas de suficiente envergadura como para inducir el síndrome nefrótico.
  2. Los animales diabéticos con frecuencia desarrollan infecciones del tracto urinario. A menudo son asintomáticas. Han de determinarse la bacteriuria, piuria y hematuria en el sedimento de orina.
    - a. La glucosuria persistente parece predisponer a infecciones urinarias.
    - b. Radiológicamente, estos animales pueden presentar cistitis enfisematosas.
    - c. Puede ser necesaria la antibioterapia crónica para mantener bajo control las infecciones del tracto urinario.
- f. Otros datos basales útiles en los diabéticos no enfermos incluyen recuento de leucocitos, urea o creatinina, SGPT y fosfatasas alcalinas.
1. Las alteraciones renales y/o hepáticas son problemas concomitantes frecuentes en los pacientes diabéticos.
  2. Las hepatopatías suelen ser secundarias a esteatosis hepática. Los niveles de fosfatasas alcalinas en suero suelen estar aumentados en grado leve o moderado (de 2 a 5 veces lo normal). Las concentraciones de S-ALT son normales o están ligeramente aumentadas (80-500 IU/L).
  3. La diabetes crónica ocasional puede degenerar en cirrosis; sin embargo, no se ha establecido una relación causa/efecto, es decir, que la diabetes sea causa de cirrosis.
- g. Determinación de la cetonuria / cetonemia.
1. A todos los diabéticos se les debería determinar la presencia de cuerpos cetónicos en orina.
  - a. Las tabletas de acetest o los dipsticks de cetodiastix son métodos rápidos y eficaces para detectar la presencia de cuerpos cetónicos en orina.
  - b. No obstante, estos dos métodos no detectarán la presencia del ácido betahidroxibutírico. Debido a que éste es uno de los cuerpos cetónicos más importantes en perros y gatos, estos tests pueden subestimar el nivel de cuerpos cetónicos.
  2. Se puede obtener una estimación de la concentración de cuerpos cetónicos en suero echando una gota de suero en las tabletas de acetest.
- h. Hemoglobina glucosilada.
1. Durante la vida media de las células rojas sanguíneas, la glucosa se une de forma irreversible a las moléculas de hemoglobina, denominándose a dicho proceso glucosilación.
  2. Este proceso de unión de la hemoglobina es no enzimático, lento e irreversible.
  3. El porcentaje de hemoglobina de la serie roja unida a la glucosa depende del promedio de concentración de glucosa sanguínea durante la vida media de la serie roja (4-6 semanas).
  4. La hemoglobina glucosilada se presenta en varias formas, el grupo se denomina HbA1.
  5. La concentración de HbA1 se correlaciona en el hombre con un control adecuado de la glucosa sanguínea en el tratamiento de la diabetes.
    - a. En la diabetes mal controlada o no tratada, aumentan las concentraciones de HbA1.
    - b. En la diabetes bien equilibrada las concentraciones de HbA1 son normales.
    - c. Las concentraciones de HbA1 reflejan con mayor fidelidad la regulación de insulina del paciente que el uso de determinaciones aisladas de glucosa sanguínea.
  6. Las concentraciones medias normales de HbA1 canina son 6.43% (4.90-9.03).
  7. Las concentraciones de HbA1 en un grupo de perros diabéticos sometidos a tratamiento en su mayoría, presentan una

- media de 9.63%, hallándose 15 ó 16 sobre 7.5% (6.24-13.33%).
- i. Electrolitos.
    1. Ante un estado de cetosis, resulta significativo evaluar el perfil electrolítico en pacientes diabéticos con vómitos o diarreas para determinar la gravedad y orientar el pronóstico y tratamiento.
    2. Deben determinarse los valores de Na, K, Cl, Ca, P04.
  - j. Gases sanguíneos.
    1. La determinación de los gases sanguíneos o del CO<sub>2</sub> total es muy útil para determinar el estado ácido-base en perros cetósicos.
    2. Los animales en estado de cetoacidosis presentan un pronóstico reservado o malo. Cuantos más parámetros bioquímicos puedan determinarse, se estará en mejores condiciones de tratar al paciente o de aconsejar con mayor precisión a sus propietarios sobre el coste, pronóstico, etc.
  - k. Amilasa y lipasa séricas.
    1. Debido a que la pancreatitis aguda o crónica suele ser un factor precipitante en la diabetes de perros y gatos, deben determinarse sus valores en cualquier paciente diabético que se halle enfermo o presente vómitos.
    2. El pronóstico en cuanto a recuperación en diabéticos con pancreatitis es peor que en aquéllos que no presentan esta complicación.
  - l. Determinación de la tripsina y quimiotripsina fecal (BT-PAVA).
    1. La insuficiencia pancreática exocrina puede coexistir, preceder o seguir a la aparición de diabetes en perros.
    2. Cualquier diabético cuyas necesidades de insulina disminuyan o que presente una inexplicable pérdida de peso a pesar del adecuado aporte calórico, debe evaluarse en busca de insuficiencia pancreática exocrina.
  2. Radiografías
    - a. Debido a la gran cantidad de complicaciones que pueden desarrollarse en los pacientes diabéticos y a la necesidad de tratamientos a largo plazo, se recomienda el seguimiento radiológico abdominal y torácico antes de iniciar el tratamiento.
    - b. Con frecuencia se observa hepatomegalia, debido la mayoría de las veces a lipidosis. El hiperadrenocorticismo también causa una hepatomegalia significativa.
    - c. También puede observarse cistitis o colecis-

titis enfisematoso en las placas radiológicas de control, indicando bacteriuria y/o patología de la vesícula biliar.

- d. Las radiografías torácicas permitirán identificar cualquier anomalía cardiopulmonar concurrente que pueda modificar la decisión del propietario de tratar a su mascota. La insuficiencia congestiva cardíaca es un problema paralelo frecuente en los animales de edad avanzada.

## Tratamiento

El tratamiento de la diabetes canina y felina se halla convenientemente dividido en casos sin complicaciones y casos con complicaciones.

### A. Tratamiento de la diabetes no complicada

1. *Objetivos*
  - a. Estabilizar la glucosa sanguínea de los pacientes mediante inyecciones diarias de insulina.
  - b. Ajustar la dieta de manera que las fluctuaciones de las necesidades de insulina sean mínimas.
  - c. Debe mantenerse una pauta constante razonable de ejercicio cada día para reducir las fluctuaciones de insulina.
  - d. Es muy importante la educación precoz del cliente en el proceso diagnóstico. Los propietarios deben ser conscientes de las necesidades diarias de inyecciones y de reevaluaciones médicas periódicas a lo largo de toda la vida de los pacientes.
  - e. La diabetes es generalmente fácil de controlar en los animales no cetósicos a pesar de las muchas complicaciones potenciales que pueden presentar.
  - f. No hay que asustar a los propietarios, pero se debe ser realista en cuanto a las demandas médicas del paciente diabético.

### 2. Agentes hipoglucemiantes orales

- a. Debido a que la mayoría de los perros diabéticos presentan deficiencia de insulina por la pérdida de tejido celular de los islotes, no están indicados los hipoglucemiantes orales que dependen de cierta función residual de los islotes.
- b. En animales con niveles séricos normales de insulina pero con diabetes, como en algunos casos de hiperadrenocorticismo o en gatos a los que se les haya administrado acetato de medroxiprogesterona, dichos agentes pueden resultar beneficiosos.
- c. Dos fármacos que pueden ser útiles en perros

**Tabla 1.** Preparaciones de insulina

Marca (Fabricante)	Especie de procedencia	Pureza ppm	Dosis
Acción rápida (Aparición de los efectos 1-4 horas, duración 5 horas)			
Insulina regular Actrapid (Novo)	porcina	< 10	U-100
Insulina rápida, Velosulin (Nordisk)	porcina	< 10	U-100
Regular Iletin I (Lilly)**	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
Regular Iletin II (Lilly)	porcina	< 10	U-100, U-500
Regular Iletin II (Lilly)	ternera	< 10	U-100
Insulina regular (Squibb)	porcina	> 10,000	U-40, U-100
Semilente Iletin I (Lilly)	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
Insulina semilente (Squibb)	ternera	> 10,000	U-40, U-100**
Suspensión Semitard insulina-zinc (Novo)	porcina	< 10	U-100
Acción intermedia (Aparición de los efectos 1-4 horas, duración de 1 a 28 horas)			
Goblin Zinc (Squibb)	ternera	> 10,000	U-40, U-100
Insulatar NPH (Nordisk)	porcina	< 10	U-100
Suspensión Lentard Insulina-Zinc (Novo)	ternera y porcina	< 10	U-100
Lente Iletin I (Lilly)	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
Lente Iletin II (Lilly)	porcina y ternera	< 10	U-100
Insulina lente (Squibb)	ternera	> 10,000	U-40, U-100
Mixtard, Insulina NPH + Regular (Nordisk)	porcina	< 10	U-100
Suspensión Monotard Insulina-Zinc (Novo)	porcina	< 10	U-100
NPH Iletin I (Lilly)	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
NPH Iletin II (Lilly)	porcina y ternera	< 10	U-100
Insulina NPH (Isophane Squibb)		> 10,000	U-40, U-100
Acción prolongada (Inicio de los efectos 406 horas, duración más de 36 horas)			
Protamina Zinc Iletin I (Lilly)	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
Protamina Zinc Iletin II (Lilly)	porcina y ternera	< 10	U-100
Insulina Protamina Zinc (Squibb)	ternera	> 10,000	U-100
Ultralente Iletin I (Lilly)	ternera y porcina	< 50	U-40, U-100
Insulina Ultralente (Squibb)	ternera	> 10,000	U-100
Suspensión Ultratard Zinc (Novo)	ternera	< 10	U-100

\* La pureza, como se mide en ppm proinsulina desciende a medida que aumentan los niveles de proinsulina.

\*\* La dosis U-40 de ésta y muchas otras preparaciones de insulina producidas por Squibb estarán desfasadas el año que viene o el otro.

Reproducida de Campbell, R.K.: The New Purified Insulins, American Pharmacy NS 21: June 1981, ppl. 335-338.

son (1) Glipicida (Gilbenese-Pfizer) a dosis de 0.24-0.5 mg/kg BID y (2) Glibenclamida (Daonil-Hoechst) a dosis de 0.2 mg/kg SID.

- d. Estos fármacos han sido desarrollados para su uso en hombres y no se han probado en perros o gatos con diabetes mellitus, por lo tanto se consideran en fase experimental por el momento.
- e. Estos fármacos aumentan la velocidad y cantidad de insulina liberada, así como la sensibilidad de la insulina periférica,

### 3. Consideraciones generales sobre la insulina

- a. Se dispone de múltiples formas de insulina procedentes de diversos fabricantes (Tabla 1). Dichas insulinas difieren principalmente en cuanto a concentración de insulina, duración de su acción, pureza y coste.
- b. Se dispone de tres grupos generales de insulina para perros y gatos, que son seleccionadas por su tiempo de inicio de la acción y duración de ésta (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características de diferentes insulinas disponibles para pequeños animales

Tipo	Aspecto	Acción	Pico máximo*	Duración*	Concentración	Vía
Regular	Claro	Rápida	5-10 min. 1-3 Hrs. 2-4 Hrs.	1-2 Hrs. 4-8 Hrs. 6-8 Hrs.	U-40 / U-100 U-40 / U-100 U-40 / U-100	IV IM SC
NPH	Turbia	Intermedia	4-16 Hrs.	24 Hrs.	U-40 / U-100	SC
PZI	Turbia	Prolongada	8-20 Hrs.	>24 Hrs.	U-40 / U-100	SC

\*Estos datos se refieren a perros. Los gatos tienden a presentar un pico de actividad más precoz y una duración menos prolongada.

1. Las insulinas de acción regular o rápida (Tabla 1) se presentan en forma de solución y pueden administrarse por cualquier vía (IV, IM, SC).
  - a. La insulina de tipo regular se utiliza principalmente en la regulación aguda de la diabetes cetoacidótica en que se necesitan ajustes rápidos y frecuentes de la dosis.
  - b. Los productos de tipo regular, generalmente alcanzan su máxima acción de 1 a 4 horas y presentan una duración máxima de su acción de 6 a 8 horas.
2. Insulinas de duración intermedia.
  - a. Se utilizan dos marcas principalmente en los EE.UU., Lente-Iletin (Lilly) y NPH-Iletin (Lilly) o NPH-Isophane (Squibb).
  - b. Estos productos presentan un pico máximo de actividad que oscila de 4 a 16 horas (media = 9 horas) con una duración máxima de actividad de 24 horas.
  - c. Los productos NPH son los que se utilizan con mayor frecuencia con una pauta de administración de una vez al día en perros y algunos gatos.
3. Insulinas de acción prolongada.
  - a. Las marcas disponibles son Protamine Zinc Iletin (Lilly), Protamine Zinc Insulin (Squibb) y Ultralente Iletin (Lilly) o Ultralente Insulin (Squibb).
  - b. El punto de máxima actividad de la insulina se produce a las 12 horas de la inyección (rango 8-20 horas) y su actividad perdura durante 24-36 horas.
  - c. Las insulinas PZI son las más útiles en perros y gatos pequeños en que la pauta de administración ideal es de una vez al día.
  - d. La duración de la actividad de la insulina puede modificarse añadiendo zinc, cristalizando el producto, añadiendo proteínas (protamina) o buffers de acetato.
  1. La adición de zinc y el ajuste del pH del
- producto prolonga significativamente su actividad, reduciendo el número necesario de inyecciones por día.
2. Las insulinas Lente (de acción intermedia) son combinaciones de 70% de ultralenta (acción prolongada) y 30% de semilenta (rápida acción).
3. La NPH (Neutral-Protamine-Hagedorn) es 90% de insulina cristalina y 10% de protamina.
4. Recientemente se dispone de un producto europeo, la suspensión de zinc de insulina Monotard (Novo).
  - a. Este es un producto altamente purificado de origen porcino que contiene un 70% de cristales de zinc-insulina más un 30% de partículas amorfas de insulina-zinc.
  - b. Presenta un pico de insulina altamente reproducible a las 4-8 horas de la administración y una duración de 16 horas en los perros.
  - c. Debe darse BID para un buen control de la glucosa cada 24 horas.
- d. Las insulinas disponibles derivan principalmente del páncreas de ternera o porcino obtenido tras el sacrificio de los animales y purificado (Tabla 1).
  1. Las moléculas de insulina porcina son muy parecidas a la insulina canina, por lo que de esta forma resulta mínimamente antigenética, y, teóricamente, tiene menos probabilidades de inducir la formación de anticuerpos anti-insulina tras un uso prolongado.
  2. Recientemente se dispone de insulinas altamente purificadas de origen animal.
    - a. Se ha conseguido una reducción en la concentración de contaminantes del tipo de proinsulina, glucagón, somatostatina, etc., hasta niveles <50 ppm (Tabla 1).
    - b. La ingeniería genética también ha conseguido comercializar insulina humana.
    - c. Estos productos altamente purificados

- de origen animal, o la insulina humana, son mucho más costosos que otras preparaciones «menos puras» y todavía está por demostrar su superior efecto terapéutico.
- e. Las preparaciones de insulina sólo están comercializadas en dos concentraciones: 40 unidades/ml (U-40) y 100 unidades/ml (U-100).
1. Es preferible la U-40 en la mayoría de los perros y en todos los gatos por su generalmente baja dosis requerida.
  2. Los productos U-40 (de acción regular, intermedia o prolongada) tienen una disponibilidad limitada debido a que su uso en humanos se limita a los casos pediátricos. Se aconsejan recetas especiales para la farmacia local de manera que se asegure una disponibilidad adecuada de este producto.
- f. Se dispone de jeringas especialmente calibradas para la insulina para utilizar con cada una de estas dos formas de presentación de la insulina.
1. Las jeringas de insulina U-40 y U-100 son jeringas de 1 ml de tuberculina con agujas incorporadas de 1/2" de calibre 27.
  2. Es importante utilizar la jeringa apropiada según la concentración requerida de insulina. Si se utiliza una jeringa U-40 con insulina U-100, se administrará 2,5 veces la dosis requerida.
  3. Cuando sólo se dispone de insulina U-100 existen jeringas especiales de media dosis (jeringas Becton-Dickenson de baja dosis de insulina). Cada jeringa está calibrada para administrar un máximo de 50 unidades, es decir 0,5 ml de insulina U-100.
- g. Eli-Lilly comercializa un diluyente especial de la insulina que se puede utilizar con cualquiera de sus insulinas.
1. Algunos perros y gatos pequeños requieren dosis muy pequeñas de insulina (1-3 unidades/día).
  2. Resulta difícil ajustar la dosis (0,5-1 unidades) con las jeringas standard U-100 o de baja dosis.
  3. Los farmacéuticos pueden obtener diluciones apropiadas de insulinas 1:2, 1:5, 1:10 con el diluyente de Lilly de manera que se pueda precisar con mayor exactitud la dosis.
  4. Aunque se ha afirmado que la insulina U-100 puede diluirse con una solución salina normal y permanecer estable durante varios meses, esto es cuestionable.
  5. El pH del diluyente es importante para la estabilidad del producto, aunque, a menos que se utilicen diluyentes específicos para la insulina, la estabilidad a largo plazo es cuestionable.
- h. Pueden realizarse mezclas de insulinas con diferente actividad para obtener un producto más «adecuado» para ciertos pacientes; sin embargo, rara vez es necesario en medicina veterinaria.
1. La insulina regular, con pH neutro, puede añadirse a los productos NPH en cualquier proporción y permanece estable hasta tres meses.
  2. Una mezcla de la regular con la lente debe utilizarse en los siguientes 5 minutos o todo el volumen que se inyecte actuará como si perteneciera tan sólo a la lente.
  3. Si se mezcla la regular con la PZI debe ser en proporción 1:1 para mantener la mezcla de acción rápida-prolongada deseada.
    - a. Debido al exceso de protamina en la PZI, si la proporción es inferior a 1:1 (Reg.: PZI), la mezcla actuará como PZI pura.
    - b. Si la proporción es de 2:1, el producto obtenido actuará como una mezcla más similar a NPH + regular.
  - i. Varios factores relacionados con la técnica de manejo de la insulina pueden producir fluctuaciones en las demandas diarias de insulina. Ignorar estos «sencillos» problemas de manejo pueden conducir «sencillos» problemas de manejo pueden conducir a frustraciones terapéuticas.
    1. Conservación de la insulina.
      - a. La insulina permanece estable a temperatura ambiental durante 18 meses.
      - b. Las botellas de reserva deben conservarse en el frigorífico.
      - c. Se debe consultar siempre la fecha de caducidad de las ampollas de manera que no se administre inadvertidamente insulina caducada.
      - d. Las temperaturas extremas pueden ocasionar la aparición de grumos en las suspensiones de insulina (NPH, PZI). Esto apenas presenta efecto sobre su actividad pero puede dificultar su administración con agujas de pequeño calibre.
      - e. La insulina fría es más dolorosa para las personas en el momento de la inyección.
      - f. Si se expone la insulina a temperaturas muy elevadas puede perder potencia debido a que es en cierta manera termolábil.
    2. Las suspensiones de insulina deben agitarse suavemente para que se mezcle por completo la insulina con el diluyente y evitar errores en la dosificación.
    3. Los factores que influyen sobre la absorción de insulina son la localización de la inyección.

- ción, el estado de la piel, y el volumen y concentración de la insulina inyectada.
- Las zonas de la piel sometidas a estiramientos y movimiento excesivo presentan una absorción mucho más rápida de la insulina con menor duración de su actividad.
  - Las zonas cutáneas adyacentes a músculos activos presentan una mayor absorción de la insulina.
  - En las zonas con cicatrices se retrasa la absorción.
  - Pequeños volúmenes de insulina inyectada son mucho más rápidamente absorbidos, disminuyendo la duración de su acción.
  - Las zonas de inyección deben alternarse diariamente para disminuir las alteraciones inflamatorias crónicas en los tejidos cutáneos y subcutáneos adyacentes.
  - Las zonas subcutáneas dorsolumbar o abdominal resultan muy apropiadas en perros y gatos.
4. *Protocolo de regulación en la diabetes no cetósica*
- Hospitalizar a todos los diabéticos para la regulación inicial siempre que sea posible. El control y el ajuste de la dosis se consigue mucho más fácilmente en un ambiente restringido.
  - Debe contarse con los datos analíticos básicos para establecer el diagnóstico. Debe practicarse una determinación de glucosa en sangre y orina a las 8:00 AM.
  - La insulina se administra subcutáneamente.
    - En el perro, empezar con insulina NPH a dosis de 0,75-0,5 unidades/kg por vía subcutánea a las 8:00 AM aproximadamente.
    - La hora de administración de la insulina debería ajustarse de forma óptima al estilo de vida del propietario, no al del veterinario, pero las 8:00 AM suele ser una buena hora para la administración en la mayoría de las consultas.
    - La PZI es una forma inicial «mejor» de insulina para la mayoría de los gatos (2/3). En el restante 33%, la NPH puede ofrecer mejor calidad de regulación. La dosis inicial es de 0.125-0.25 unidades/kg (máximo = 3 unidades).
  - Se ha de alimentar al animal con el 25% aproximadamente de las necesidades alimenticias diarias.
    - Anteriormente se aconsejaban dietas elevadas en proteínas y bajas en carbohidratos en el hombre y recomendaciones similares se aplicaban a los animales.
- Estudios humanos recientes sugieren que las dietas con mucha fibra y muchos carbohidratos pueden realmente disminuir tanto las necesidades de insulina como el nivel de hiperglicemia postprandial en el hombre. No se dispone de datos para K-9 o diabéticos felinos.
  - Los niveles de glucemia se han de determinar cada dos horas, hasta que se consiga el efecto máximo de insulina, es decir, el valor más bajo de glucosa en sangre del día.
    - Este «momento máximo de insulina» se mantendrá constantemente de un día para otro una vez que se haya determinado en un animal concreto.
    - Utilizar tiras reactivas químicas como el Chemstrip-BG(a) o el Dextrostix (b) que reducen el volumen de sangre necesario por muestra y posibilitan la obtención de varias muestras con agujas de pequeño calibre (25ga).
    - Ambas tiras reactivas pueden ahora interpretarse mediante unos medidores de color relativamente baratos pero mucho más precisos (Accuchek para el Chemstrip-BG y Dextrometer para el Dextrostix).
    - La concentración ideal de glucosa en sangre en el momento de máximo efecto de la insulina se halla entre 70 y 110 mg/dl.
  - Todos los días, excepto aquéllos en que se practiquen determinaciones PM de glucosa en sangre, se le ha de dar al animal el restante 75% de su aporte nutritivo diario una o dos horas antes del momento establecido en que se consiga el pico máximo de insulina.
    - La demanda de insulina se produce principalmente en el momento postprandial, por lo que es importante alimentar al animal antes del anticipado pico de insulina.
    - La demanda de insulina durante el ayuno es muy inferior a la que se produce postprandialmente.
    - Si se alimenta al diabético con una cantidad significativa de sus calorías diarias después del pico de insulina, se producirá hiperglicemia postprandial al no estar enmascarada por la insulina.
  - Veinticuatro horas después, es decir, a la mañana siguiente, se reajustará la dosis de insulina aumentándola o disminuyéndola según la concentración más baja de glucemia obtenida el día anterior (Tabla 3).
    - La dosis debe cambiarse de forma gradual, considerándose «la mejor estimación» de lo

(a) Chemstrip-BG: Biodynamics, 9115 Hague Rd., Indianápolis, IN 46250.

(b) Dextrostix: Ames Co., Miles Laboratories Inc., P.O. Box 70, Elkhart IN 46515.

**Tabla 3.** Ajustes de la dosis diaria de insulina basándose en el tamaño corporal y en los valores de glucosa en sangre en el pico máximo de insulina.

Peso corporal kilos	Valores de glucosa en sangre en el pico máximo de insulina correspondientes al día anterior (mg/dl)	Ajuste recomendado de la dosis
≤ 5	70-110	Repetir la dosis del día anterior
≤ 5	< 70	disminuir 0.5-1 unidad
≤ 5	110-250	> 0.5 unidad
> 5 < 20	> 250	> 1.0 unidad
> 5 < 20	70-110	No cambiar
> 5 < 20	< 70	< 1-2 unidades
> 5 < 20	110-250	> 1 unidad
≥ 20	> 250	> 1-2 unidades
≥ 20	70-110	No cambiar
≥ 20	< 70	< 1-2 unidades
≥ 20	110-250	> 1-3 unidades
≥ 20	> 250	> 2-5 unidades

**Tabla 4.** Ajustes de la dosis diaria de insulina basándose en las concentraciones de glucosa en la orina de la mañana. Las dosis se basan en un perro de 10 kg. Aumentar la dosis en perros más grandes y disminuirla en perros más pequeños.

Glucosuria	Ajustes
2%	Aumentar 1 unidad
1% - 0.5%	Aumentar 1/2 unidad
0.1% - 0.25%	Repetir la dosis del día anterior
Negativo	Disminuir 1 unidad

que esperamos que ocurra.

2. No se ha de intentar ser demasiado preciso en la regulación diabética. En todos los perros y gatos se producen moderadas fluctuaciones en los valores de glucemia de un día para otro.
3. Los aumentos o descensos de la dosis de insulina dependen del valor más bajo de glucosa en sangre obtenido el día anterior, y del tamaño corporal del paciente (Tabla 3).
4. Los perros y gatos pequeños no deberían sufrir cambios de dosis superiores a 0,5-1 unidad por día. Mientras que en las razas mayores podría resultar indicado un aumento de 3 a 5 unidades en un período de 24 horas.
5. La mayoría de perros y gatos se regulan de forma eventual a aproximadamente 0,5 unidades por libra (1 unidad/kg.), por día. Sin embargo, existen grandes variaciones individuales.
6. Si la dosis de insulina se aproxima o excede de 1 unidad/lb es probable que se haya pre-

sentado alguna de las diversas complicaciones en el paciente (ver Complicaciones de la Diabetes Mellitus).

Los niveles AM de glucosa en orina también pueden utilizarse para la regulación en algunos perros y, ocasionalmente, en algunos gatos.

1. En aquellos animales en que la NPH o la PZI presente un efecto máximo a las 10-12 horas, los propietarios o veterinarios pueden utilizar las determinaciones de glucosuria matinales para valorar lo adecuado del control.
2. Los animales deberían dar un resultado negativo en orina en el momento máximo de insulina, y presentar indicios (1/10%) o 1+ (1/4%) de glucosa a las 24 horas de la última inyección de insulina (utilizando ketodiastix o Tes-Tape).
3. Las inyecciones diarias de insulina aumentan o disminuyen según los cambios observados en las concentraciones de glucosuria AM (Tabla 4).
4. Dado que éste es el único modo que tiene el propietario para valorar cómo se encuentra su animal, se le ha de instruir según las indicaciones anteriores y se han de guardar los registros diariamente.
  - i. Una vez que los valores de glucemia por la tarde y/o de glucosuria AM se hayan estabilizado de forma razonable y muestren unos niveles aceptables, se puede dar de alta al paciente.
    1. Esto normalmente se consigue en 2-4 días de hospitalización.
    2. Hay que programar unos 30 minutos de tiempo para que el veterinario o sus ayudantes instruyan a los clientes sobre:

**Tabla 5.** Ajustes de la dosis de insulina regular en un perro de 10 kg basándose en las concentraciones de glucosa y cuerpos cetónicos en orina. Tratamiento con bolo intermitente.

Glucosa en orina	Cuerpos cetónicos en orina	Insulina	Vía	Fluidos
2%, 1%, 0.5%	LG-Moderado	>2 unidades	IM	0.9% salino
0.25, 0.1%, Neg.	Lg-Moderado	No cambiar	IM	5% D5W
2%, 1%, 0.5%	Pocos	>1 unidad	SC	0.9% salino
0.25%, 0.1%, Neg.	Pocos	No cambiar	SC	5% D5W
2%	Negativo	>1 unidad	SC	0.9% salino
1%, 0.5%	Negativo	>0.5 unidad	SC	0.9% salino
0.25%, 0.1%	Negativo	No cambiar	SC	5% D5W
Negativo	Negativo	<2 unidades	SC	5% D5W

- a. El manejo de la insulina.
- b. Técnicas con jeringa y aguja.
- c. Procedimientos para ajustar la dosis.
- d. Cómo mantener constante el ejercicio y el aporte nutritivo.
- e. Complicaciones.
- f. Controles.
- j. Deben programarse controles semanales durante 2 o 3 semanas.
  - 1. Se ha de visitar al animal en el momento en que se espera que su valor de glucemia se halle en el nivel más bajo (momento determinado durante el período de regulación).
  - 2. El animal tiene que haber recibido su inyección matutina de insulina, la comida de la mañana, pero no la comida de la tarde en el día de control.
  - 3. Se ha de pedir al propietario que traiga los registros de las determinaciones de glucosuria AM obtenidos desde la última visita.
  - 4. Una vez comprobado que el perro/gato se ha estabilizado, los controles pueden espaciarse a intervalos de 4-6 meses.
  - 5. Los controles periódicos (a intervalos de 6 meses o 1 año) deben incluir un recuento de leucocitos, urea o creatinina, SGPT, SAP y análisis de orina.

## B. Tratamiento de la diabetes cetoacidótica

1. La diabetes complicada con cetoacidosis o cualquier otro trastorno serio es una urgencia médica.
2. Estos pacientes requieren un tratamiento médico intensivo, completo y eficaz para lograr cualquier nivel de éxito terapéutico.
3. Debido a que muchos diabéticos enfermos necesitan atención durante las 24 horas del día, si un profesional no es capaz de ofrecer vigilancia constante, estos pacientes deben remitirse a centros con dichas posibilidades.
4. La cetoacidosis diabética puede precipitarse por diferentes patologías que agravan una dia-

- betes previamente estable pero benigna.
- a. Pancreatitis.
- b. Insuficiencia cardíaca congestiva.
- c. Piometra.
- d. Prostatitis.
- e. Neumonía.
- f. Insuficiencia renal.
- 5. La insulina en la cetoacidosis puede administrarse de diversas maneras.
  - a. En forma de bolo intermitente.
  - b. A dosis baja pero constante mediante lento goteo IV.
  - c. A dosis baja IM de forma intermitente.
- 6. Qualquiera de estos métodos puede funcionar bien, siendo algunos más fácilmente aplicables en ciertas situaciones que otros.
- 7. En los tres protocolos se utiliza insulina regular de acción rápida. Es la única insulina de efecto rápido y duración lo suficientemente corta como para poder efectuar los frecuentes ajustes de dosis necesarios en la cetoacidosis.
- 8. Técnica del bolo intermitente.
  - a. Una vez obtenido los datos básicos de laboratorio, se administra 1 unidad/kg de insulina regular, el 25% por vía intravenosa en forma de bolo y el 75% por vía IM. El estado deshidratado e hipotensor de muchos pacientes impide la buena absorción de las inyecciones subcutáneas.
  - b. La insulina intravenosa presenta una vida media sérica de 3 a 5 minutos, mientras que la regular por vía IM tiene su pico máximo en 1-3 horas y dura aproximadamente 4 horas.
  - c. Cada hora deben tomarse las concentraciones de glucosa en sangre o en orina para determinar cuándo volver a administrar insulina y a qué dosis (Tabla 5).
    1. Cuando el valor de glucemia se aproxime a los 250 mg/dl o menos (glucosuria = 0.1 - 0.25%) se añade dextrosa al 5% al suero salino al 0.9%. Debe colocarse una sonda urinaria permanente pa-

- ra que los valores de glucosuria sean fiables al tomar muestras repetidas.
2. La insulina regular se vuelve a administrar aproximadamente cada 4 horas. La dosis se ajusta más o menos según las concentraciones de glucosa en sangre o en orina y la presencia o ausencia de cuerpos cetónicos en orina (Tabla 5).
  3. Se cambia la insulina regular cuando la glucemia se estabilice a 150-250 mg/dl y el paciente se muestre alerta y activo.
  4. Normalmente se da NPH a las 8:00 AM y el paciente se regula tal y como se ha descrito para los diabéticos no cetósicos.
9. Insulinoterapia intravenosa a dosis baja y constante.
- a. En los últimos años, el tratamiento en las personas cetoacidóticas ha cambiado de bolos intermitentes a altas dosis, a infusiones intravenosas de insulina a dosis baja y constante.
    1. Los principales beneficios consisten en una recuperación más rápida de la normalidad y en menor número de complicaciones inducidas por el tratamiento (hipocalémia, edema cerebral, hipoglucemia, hipofosfatemia).
    2. Los cambios rápidos de la glucemia cuando se aplican bolos intermitentes de insulina a altas dosis no se producen con las infusiones IV a dosis baja y constante.
    3. Asimismo, dosis muy bajas de insulina son capaces de inhibir la lipólisis, cetogénesis y gluconeogénesis.
  - b. Se añaden cinco unidades de insulina regular a 500 ml de una solución de Ringer lactato.
    1. El producto obtenido tiene una concentración de insulina de 0.01 unidades/ml.
    2. El resultado se une a un equipo de infusión pediátrica (c) de manera que pueda precisarse el volumen administrado.
    3. La velocidad de la infusión se ajusta hasta obtener una concentración sérica de insulina de 50-70 U/ml.
      - a. Esto se consigue con una velocidad de goteo de 20-30 mU/min/m<sup>2</sup> = 0.038 - 0.057 u/kg/hora.
      - b. Con una concentración de 0.01 unidades/ml y una velocidad de goteo de 3.8-5.7 ml/kg/hora se conseguirá la dosis adecuada de insulina para el paciente.
4. Debido a que la insulina tiende a adherirse a la superficie de cristal y a los tubos de plástico, deben desecharse aproximadamente 50 ml de la solución que contiene la insulina haciéndola pasar a través del equipo de goteo antes de colocarlo al paciente.
- c. Los fluidos necesarios para la rehidratación y mantenimiento se tendrán que administrar por una vía alternativa ya que los volúmenes utilizados para la administración de insulina no llegan a cubrir las necesidades del paciente.
- d. Deben determinarse las concentraciones de glucemia cada 1-2 horas.
1. Una vez que la glucemia disminuya por debajo de los 200 mg/dl (esto suele producirse a las 6-8 horas de instaurado el tratamiento), se añade una solución de dextrosa al 5% a los fluidos.
  2. La administración de glucosa a dosis de 2-3 mg/kg/min ayudará a evitar la hipoglucemia, a la vez que permitirá las infusiones continuadas de insulina mientras se mantenga el estado de cetosis.
  3. La velocidad de administración de la insulina debe descenderse a 15-20 mU/min/m<sup>2</sup> = 0.028-0.038 u/kg/hora = 2.8 - 3.8 ml/kg/hora cuando el nivel de glucemia sea inferior a los 200 mg/dl.
  4. Cuando el animal se halle consciente y alerta, y la glucemia esté razonablemente bien controlada, se interrumpe la administración de insulina IV y se pasa a la insulina regular o NPH por vía subcutánea intermitente, tal y como se ha descrito anteriormente.
10. Un tercer método de estabilizar la diabetes cetoacidótica es el de utilizar insulina regular IM a dosis bajas e intermitentes.
- a. En perros cuyo peso es inferior a los 10 kg, se inyectan 2 unidades de insulina regular por vía intramuscular.
  - b. En perros cuyo peso excede los 10 kg, se colocan inicialmente 0.25 unidades por kilo.
  - c. Cada hora a partir de este momento, y hasta que la glucemia sea inferior a 250 mg/dl, se le dará 1 unidad/paciente por vía IM.
  - d. Las concentraciones de glucemia deben controlarse cada hora.
    1. El tiempo promedio para conseguir un descenso eficaz de la glucemia es de 4 horas (2-7 horas).
    2. La velocidad de descenso de la glucemia con este método es de aproximadamente 87 mg/hora.

3. Conociendo la glucemia inicial se puede predecir el tiempo que se tardará en conseguir glucemias a concentraciones aceptables.
- e. Cuando la glucemia alcance los 250 mg/dl, el paciente se cambia a insulina regular o NPH por vía subcutánea y si no come, se añade dextrosa al 5% a sus fluidos (2-3 mg/kg/hora).
- f. Hay que controlar cuidadosamente a los pacientes por si se produce hipocalémia. Aplicando esta técnica en 8 perros, se observó que la concentración sérica de potasio podía descender hasta 0.4-1 meq/l durante el tratamiento inicial (ver Tratamiento Electrolítico).
11. Fluidoterapia
  - a. La fluidoterapia en la cetoacidosis diabética es un tema controvertido.
  - b. Los fluidos de elección en el tratamiento inmediato deben ser suero salino normal (0.9%) o solución Ringer lactato.
  - c. Los sueros salinos de concentración media (0.45%) están indicados en pacientes diabéticos muy hiperosmóticos, es decir, aquéllos con valores iniciales de glucemia muy elevados, con azotemia y concentraciones de sodio y cloro normales o elevadas.
  - d. Los fluidos isotónicos ayudan a evitar una caída demasiado brusca en la osmolalidad sérica. Debido a que las concentraciones séricas de sodio suelen ser bajas, el suero salino normal o el LRS ayudarán a reemplazar mejor los electrolitos perdidos y a disminuir los signos de edema cerebral que se presentan durante la rehidratación rápida.
  - e. El volumen de rehidratación depende del grado de deshidratación del paciente, de sus necesidades basales y del volumen de pérdidas actuales.
  - f. El objetivo debería ser compensar los déficits en las primeras 24 horas de hospitalización.
12. Puede producirse una deplección electrolítica, sobre todo hipocalémia, en pacientes diabéticos antes y durante el tratamiento agudo de la cetoacidosis.
  - a. El potasio se pierde con el vómito y la diarrea.
  - b. Las pérdidas de potasio se producen por vía urinaria junto a la glucosa inducida por la poliuria.
  - c. El potasio se pierde cuando se excreta en forma de sal de cetoácidos en la cetoacidosis.
  - d. El nivel de potasio sérico inicial puede ser elevado, normal o bajo en la cetoacidosis diabética.
1. Con frecuencia, los déficits totales del organismo son del orden de 5-10 meq/kg.
2. Si el potasio sérico inicial está bajo, sin duda existen importantes déficit totales en el organismo.
- e. Durante la insulinoterapia, descenderán las concentraciones séricas de potasio (generalmente durante las primeras 1-4 horas).
  1. La glucosa arrastra al potasio al penetrar en las células, descendiendo su concentración extracelular.
  2. La rehidratación con fluidos isotónicos también conlleva un efecto dilucional sobre las concentraciones de potasio.
- f. Si el potasio sérico inicial en un diabético no tratado es bajo (< 3.5 meq/l.), deben añadirse a la rehidratación suplementos de cloruro potásico hasta una concentración total de 15 a 30 meq/l.
- g. Las determinaciones séricas de potasio deben practicarse como mínimo diariamente cuando se necesiten suplementos, y se realizarán los ajustes adecuados según los cambios diarios observados.
13. Corrección de la acidosis metabólica.
  - a. La corrección de la acidosis metabólica con bicarbonato sólo se recomienda en estados graves de acidemia.
  - b. Debido a que los cetoácidos producidos en la diabetes son rápidamente metabolizados y cesa su posterior producción una vez instituida la insulinoterapia, no suele requerirse la alcalinización.
  - c. Si el pH sanguíneo es de 7.1 o inferior, o la concentración de bicarbonato sérico es de 12 meq/l o inferior, debe realizarse la alcalinización con cuidado.
    1. Se ha de aportar el 25% del déficit calculado de bases durante las primeras 12 horas de tratamiento (Peso corporal (kg) × déficit de base × 0.25).
  - d. Siempre se ha de proceder lentamente en el tratamiento alcalinizante.
    1. La alcalinización puede agravar la hipocalémia (cambiar intracelularmente el K<sup>+</sup> extracelular)
    2. Puede agravar la acidosis cerebral (ver Complicaciones).
    3. Desvía la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, es decir, disminuye la captación de oxígeno por los tejidos.

## Complicaciones

Existe un gran número potencial de complicaciones

que pueden desarrollarse en los pacientes diabéticos, tanto durante el tratamiento inicial como después del alta hospitalaria.

#### A. Pancreatitis

1. Existe pancreatitis aguda en aproximadamente el 35% de perros ingresados con diabetes mellitus.
2. Con frecuencia, la pancreatitis es la causa de las manifestaciones clínicas que presentan; además, puede descompensar una diabetes no cetósica en una crisis cetósica.
3. Debe solicitarse las amilasas y/o lipasas en todos los perros diabéticos que presenten vómitos.
4. Regular la diabetes requerirá más tiempo, debido a que no será posible la alimentación oral hasta que la pancreatitis se halle bajo control.

#### B. Síndrome diabético hiperosmolar no cetósico (coma)

1. Una complicación poco frecuente en la diabetes canina y felina es la aparición de coma en ausencia de cetoacidosis.
2. Se cree que el coma está inducido por graves aumentos en la osmolalidad sérica (Sosm) que afecta a la función cerebral.
3. Varios factores influyen sobre la aparición del coma hiperosmolar no cetósico.
  - a. Casi siempre se halla presente una hiperglucemia muy elevada (glucosa en sangre >600 mg/dl).
  - b. El ataque se desencadena por algún proceso estresante (neumonía, uremia, fármacos diabetogénicos, etc).
  - c. Los pacientes suelen estar moderadamente deshidratados, lo que agrava el Sosm.
  - d. A medida que aumenta el Sosm, disminuye la función cerebral. Se reduce así el aporte de agua, aumentando la hemococoncentración.
  - e. A medida que disminuye la perfusión tisular, se ve afectada la función renal. Elevaciones en el nitrógeno ureico sanguíneo agravan aún más la hiperosmolalidad.
4. El diagnóstico se basa en el cuadro de un diabético deprimido, comatoso, que presenta:
  - a. Hiperglicemia grave.
  - b. Sosm ≥ 350 mOsm/kg
  - c. Ausencia de cuerpos cetónicos en sangre y orina.
  - d. Acidosis ausente o leve.
  - e. Suele existir deshidratación.
  - f. Suele haber aotemia e hipocalémia.
5. Si no puede determinarse directamente el Sosm, puede hacerse una estimación con la siguiente forma:
 
$$\text{Sosm} = 2 \times (\text{Na} + \text{Sérico}) + \text{glucemia} + 18 + \text{BUN} + 2.8.$$

#### 6. Tratamiento

- a. Corregir cualquier deplección volémica.
- b. Corregir la hiperosmolalidad.
  1. Suero salino hipotónico (0.45%) IV.
  2. Administrar el 50% de los déficit calculados y de las necesidades basales durante las primeras 12 horas.
  3. Reemplazar el resto en las siguientes 24 horas.
- c. Administrar insulina y potasio tal y como se ha descrito para la cetoacidosis, pero no disminuir la glucemia demasiado bruscamente.
- d. Corregir la hiperosmolalidad de forma constante pero no precipitada. Cambios rápidos en la osmolalidad sérica pueden inducir edema cerebral.
- e. El pronóstico de estos pacientes es reservado o malo. La insuficiencia renal es causa frecuente de muerte.

#### C. Edema cerebral

1. El edema cerebral es una complicación de un tratamiento muy agresivo en el síndrome diabético hiperosmolar no cetósico.
2. La patogénesis del edema cerebral es similar a la descrita en la formación de cataratas en el diabético.
  - a. Debido a que el cerebro no es insulinodependiente, entra gran cantidad de glucosa en las neuronas y saturan completamente el ciclo de Krebs.
  - b. La glucosa penetra entonces en la vía del poliol, obteniéndose grandes cantidades de un soluto muy osmótico pero poco difusible, el sorbitol, que es producido intracelularmente.
  - c. A medida que aumenta la hiperglucemia y la hiperosmolalidad del suero, las células cerebrales están protegidas porque el sorbitol intracelular contribuye a que  $\text{ICFosm} = \text{ECFosm}$ .
  - d. En la corrección agresiva de la hiperglucemia, se desarrolla un gradiente importante entre la osmolalidad de ECF e ICF.
  - e. Debido a que el sorbitol intracelular se difunde problemáticamente hacia el compartimiento ECF más diluido, el agua sale de ECF y penetra en las células cerebrales, provocando el edema cerebral.
  - f. Es más probable que se presente esta complicación cuando un tratamiento agresivo con insulina desciende rápidamente las concentraciones de glucosa en sangre a menos de 250-300 mg/dl.
  - g. Con la insulina a dosis baja y constante por vía IV es menos probable que se produzca

esta complicación.

- h. Utilizar suero salino al 0.9% (isotónico) ayuda a la mayoría de los diabéticos a evitar un descenso rápido en Sosm cuando se administra la insulina.

#### D. Acidosis Cerebral Paradójica

1. Se recomendó proceder con precaución durante la alcalinización en la cetoacidosis por varias razones.
2. El empeoramiento de la acidosis cerebral es una razón importante para actuar con precaución en el tratamiento con bicarbonato.
  - a. Un tratamiento agresivo, intravenoso, con bicarbonato sódico, puede cambiar rápidamente una acidosis extracelular a alcalosis.
  - b. A medida que se corrige la acidosis ECF, los receptores centrales del pH disminuyen la frecuencia y profundidad de la respiración.
  - c. La hiperventilación aumenta las concentraciones del PCO<sub>2</sub>.
  - d. La barrera sanguínea cerebral es muy permeable al CO<sub>2</sub> hemático, pero HCO<sub>3</sub> difunde muy lentamente a través del cerebro.
    1. A medida que se corrige la acidosis extracelular con el bicarbonato IV el pH intracraneal se ajusta mucho más lentamente, debido a la lenta difusión del HCO<sub>3</sub> hacia el CSF. En consecuencia, el pH extracecelular puede ser normal o alcalótico mientras persiste la acidosis intracraneal.
    2. Una vez que el paciente responde a la normalización del pH ECF disminuyendo las respiraciones, aumentará el PCO<sub>2</sub>.
  3. Debido a que la barrera sanguínea cerebral es muy permeable al CO<sub>2</sub>, entra más CO<sub>2</sub> en el cerebro, empeorando la acidosis cerebral mientras que el ECF parece estar bien estabilizado. La reacción siguiente se desvía hacia la izquierda  
$$\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- = \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$
  4. De nuevo, una corrección progresiva y lenta de las anomalías ácido-base tiende a minimizar estos efectos cerebrales.

#### E. Anemias hemolítica hipofosfatémica.

1. Las concentraciones séricas de fósforo pueden disminuir gravemente durante la insulinoterapia inicial en los diabéticos cetoacidóticos.
2. El fósforo acompaña a la glucosa intracelularmente cuando se administra insulina.
3. La insulina administrada a dosis de 1 unidad/kg/hora producirá un descenso del 50% en el fósforo sérico en aproximadamente 30 minutos.

4. La hipofosfatemia dificulta la síntesis de 2-3-DPG, lo que disminuye la captación de oxígeno por los tejidos.
5. Una hipofosfatemia  $\leq 1.0$  mg/dl también aumenta la fragilidad de la serie roja sanguínea.
6. Hemos observado como varios perros desarrollaban una anemia hemolítica severa a los 3-7 días del tratamiento de cetoacidosis. Su concentración de fósforo en suero era menor a 1.0 mg/dl durante el tratamiento inicial en todos los casos, y se pensó que la hipofosfatemia era, al menos parcialmente responsable de la hemólisis.

#### F. Fluctuaciones en las demandas de insulina después de la regulación inicial.

1. *Situaciones que aumentan la dosis de insulina.*
  - a. Errores técnicos.
    1. No agitar completamente el vial produce que entre mayor cantidad de diluyente que de insulina en la jeringa.
    2. Insulina caducada.
    3. Tiras reactivas caducadas (Ketodiastix, Test-Tape).
    4. Se puede utilizar el azúcar en orina AM como medida de regulación, promediando la glucosa en orina en 8 ó 10 horas. Lo mejor es utilizar la orina recién obtenida.
    5. Técnicas incorrectas de inyección (errores en la medición, pinchar siempre en el mismo sitio).
  - b. Las alteraciones metabólicas pueden agravar la diabetes estable y aumentar las necesidades de insulina.
    1. Hiperadrenocorticismo (Cushings)
    2. Estrus
      - a. El estrus y la gestación son causa de drásticos e impredecibles aumentos en las necesidades de insulina. La insulina producida por la placenta, las crecientes demandas de energía del feto y la producción fetal de hormona del crecimiento predisponen en conjunto a las perras preñadas a hiperglicemia y cetosis. Las hembras diabéticas intactas deberían ser castradas.
    - c. Tratamiento farmacológico.
      1. Glucocorticoides.
      2. Compuestos progestacionales.
      3. Estrógenos.
    - d. Aberraciones fisiológicas.
      1. Pueden desarrollarse anticuerpos anti-insulina contra la insulina inyectada. Debido a que la insulina porcina es muy similar

- a la canina, este fenómeno es poco frecuente.
2. La insulina inducida por la hiperglicemia post-hipoglucémica (respuesta Samogyi).
    - a. Si se administra una sobredosis de insulina a un animal, y se obtiene una hipoglucemia aparente o inaparente, entran en funcionamiento las respuestas fisiológicas a la hipoglucemia.
    - b. Las catecolaminas, el glucagón y el cortisol inducen la gluconeogénesis y glucogenolisis para elevar la glucemia hasta niveles normales.
    - c. Debido a que los pacientes diabéticos no presentan células B funcionales, la hiperglicemia rebote no queda controlada por la insulina endógena, es decir, el organismo se excede.
    - d. Dicha hiperglucemia persiste hasta que se de la siguiente inyección de insulina.
    - e. Si los dueños realizan determinaciones de glucosa en orina AM para ajustar la dosis diaria de insulina, esta reacción Samogyi puede conducir a una sobredosis significativa de insulina.
    - f. Los signos de hipoglucemia pueden estar ausentes, o ser muy leves o inaparentes.
    - g. Los pacientes estarán significativamente hipoglucémicos a última hora de la tarde, presentando poliuria y polidipsia y de 3+ a 4+ de glucosuria en las muestras AM.
    - h. Este conjunto de signos induce a los propietarios a aumentar la dosis diaria de insulina del perro, creyéndose que están infradosificados, y empeorando en consecuencia el problema.
    - i. Este problema se presenta cuando los signos de hipoglucemia se hallan ausentes o son mal interpretados, o el pico de insulina se produce muy pronto, antes de la comida de la tarde.
    - j. El diagnóstico se basa en mediciones de glucosa en sangre cada 2 horas después de la inyección de insulina AM para determinar el efecto máximo de insulina y el momento del día en que se produce.
    - k. El tratamiento suele conllevar la reducción de la dosis diaria de insulina. En cualquier momento en que la dosis diaria total exceda 1 unidad por libra, debe tenerse en cuenta la posibilidad de sobredosis.
    - l. Además de disminuir la dosis de insulina puede ser necesario cambiar a una forma de duración más prolongada (NPH-

- PZI) o aplicar 2 veces al día la insulina para estabilizar el metabolismo de los carbohidratos.
2. *Situaciones que disminuyen la demanda o dosis de insulina*
    - a. Pueden producirse de forma ocasional reacciones hipoglucémicas. Sus signos incluyen hambre, excitación, temblores musculares, debilidad, ataxia, ceguera y secuestro.
    - b. Se ha de instruir a los propietarios sobre cómo contrarrestar dicho ataque.
      1. Alimentar al animal si come.
      2. Tener disponible alguna forma concentrada de azúcar (miel, jarabe, agua azucarada concentrada).
      3. Esto se le debe administrar a la fuerza, a menos que el paciente se halle comatoso, en que se le frotan las encías con azúcar.
      4. Si un diabético conocido se presenta en coma, obtener una muestra de glucosa en sangre y darle de 5 a 20 cc. de dextrosa al 50% IV.
    - c. El ejercicio disminuye las demandas de insulina en los perros que trabajan, disminuye su dosis de insulina a 1/3 en los días de mucho ejercicio y se ha de tener alimento disponible en todo momento.
    - d. En ciertas situaciones puede mejorar la diabetes en los pacientes.
      1. Tras la pancreatitis, algunos diabéticos leves se pueden recuperar.
      2. Los perros no castrados pueden presentar diabetes durante el celo y con frecuencia «corregirse» cuando se presenta el anoestru.
      3. Algunos perros con hiperadrenocorticismo y diabetes pueden recuperarse completamente de su diabetes o necesitar menos insulina tras el tratamiento del síndrome de Cushing.
      4. Los gatos tienen una tendencia especial a recuperarse espontáneamente de su diabetes. La diabetes inducida progestacional suele recuperarse en semana o meses.
    - e. Cirugía electiva.
      1. Tratar al paciente de forma normal el día anterior a la cirugía.
      2. El día de la cirugía, administrar al paciente el 50% de su dosis habitual, intervenir a primera hora del día y administrar dextrosa al 5% IV durante la cirugía.
      3. Si el paciente presenta hiperglicemia en el postoperatorio, darle pequeñas dosis de insulina regular. Se da aproximadamente el 20% de su dosis total calculada cada 4-6 horas si la glucosa en sangre es >300 mg/dl

y menos de este porcentaje si es <300 mg/dl.

4. Normalmente, el perro come a primera hora de la tarde y el día siguiente a la cirugía puede darse una dosis normal.

## Información al cliente

Estimado Sr/Sra...:

Su perro/gato padece una enfermedad denominada Diabetes Mellitus debido a la cual su animal no produce suficiente insulina natural como para mantener la función normal del organismo. En consecuencia, se le debe administrar la insulina mediante una inyección diaria.

En su farmacia puede comprar insulina NPH (100 unidades por ml), jeringas de insulina (100 unidades) y agujas con las consiguientes recetas. La insulina debe mantenerse en el frigorífico en todo momento y debe agitarse la botella antes de colocar la insulina en la jeringa.

La inyección debe administrarse por vía subcutánea (debajo de la piel). Su veterinario le enseñará la técnica correcta de inyección.

La cantidad necesaria cada día de insulina puede variar según diversos factores como las alteraciones de la dieta, el ejercicio y determinados stress ambientales. La dosis de insulina se calcula determinando la cantidad de azúcar en la orina de la mascota cada mañana, antes de la administración de la insulina. Para medir el azúcar en orina, debe comprar el Tes-Tape o Keto-Diastix en su farmacia. Las instrucciones de estos tests son fáciles de seguir. A no ser que el doctor diga lo contrario debe seguirse el siguiente protocolo:

1. Lo primero que hay que hacer por la mañana es obtener una muestra de orina y determinar la cantidad de azúcar en la orina.

2. Administrar la dosis ajustada de insulina por vía subcutánea.

3. Darle al animal un 25% de su ingesta total diaria.

4. Por la noche darle el restante 75%.

El siguiente plano le ayudará a calcular la cantidad diaria de insulina.

### Para un perro de tamaño grande o mediano.

Si el azúcar en orina es de 4+ (2%): Aumentar de 2 a 3 unidades sobre la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina es de 3+ (1%): Aumentar 2 unidades sobre la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina es de 2+ (1/2%): Aumentar 1 unidad sobre la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina muestra indicios (1/10) o 1+ (1/4%): Repetir la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina es negativo: Disminuir la dosis 2 unidades con respecto a la del día anterior.

### Para un gato o un perro pequeño

Si el azúcar en orina es de 4+ (2%): Aumentar 1 ó

2 unidades con respecto a la dosis del día anterior. Si el azúcar en orina es de 3+ (1%): Aumentar 1 unidad con respecto a la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina es de 2+ (1/2%): Aumentar 1/2 unidad con respecto a la dosis del día anterior.

Si existen indicios de azúcar en orina (1/10%) o 1+ (1/4%): Repetir la dosis del día anterior.

Si el azúcar en orina es negativo: Disminuir 2 unidades con respecto a la dosis del día anterior.

El objetivo último es mantener el azúcar en orina de la mañana a nivel de indicios o 1+.

De forma poco frecuente su animal puede experimentar una reacción a la insulina si existe un marcado descenso en el azúcar sanguíneo. Cuando se utiliza insulina NPH, esta reacción tiene más posibilidades de producirse entre las 3 y las 8 horas siguientes a la inyección de la mañana. Los signos que acompañan a esta reacción simularán un estado ebrio: su animal se mostrará débil y caminará con una marcha vacilante e incoordinada. Si ocurriera esto, hay que administrar jarabe Karo por vía oral (aproximadamente 2 cucharadas grandes en un animal de 20 libras). Si no se observa mejoría después de 15 minutos o si los signos empeoran, acuda inmediatamente al hospital para tratamiento urgente.

Otros cambios dietéticos aparte de alimentar a su mascota dos veces al día son completamente innecesarios.

Si su perro o su gato se pusiera enfermo o sufriera cualquier tipo de traumatismo, contacte inmediatamente con su veterinario.

### Problemas más frecuentes

1. Si intenta ponerle la inyección de la mañana y su animal recibe sólo parte de la dosis debido a un movimiento brusco que hace salir la aguja de debajo de la piel, no intente administrarle la cantidad perdida con otra inyección. Simplemente espere hasta el día siguiente y repita la dosis del día anterior.

2. Si su animal no puede comer después de haberle dado la insulina (por ejemplo, si está vomitando), intente darle una dieta semiliquida como las papillas de los bebés. Si persisten los vómitos contacte inmediatamente con su veterinario.

3. Si tiene una hembra le recomendamos encarecidamente que la esterilice antes de su próximo celo debido a que con frecuencia se pierde el control de la diabetes durante el período de celo.

Si surge cualquier problema o tiene dudas, por favor, acuda a su veterinario.

Sinceramente,

Dr. ....

Servicio Médico.....

Esta mañana su animal recibió ..... unidades.

Mañana por la mañana le administrará la dosis siguiente de acuerdo con el esquema anterior.