

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA CANINA - ANÁLISIS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Prognostic Factors in Canine Diabetic Ketoacidosis - Clinical and Laboratory Analysis

Sofia Borin^{*1}, Leandro Z. Crivelenti^{*}, Jose J. Mesa^{*}, Alexandre M. Brum^{**}
y Mirela Tinucci-Costa^{***}

**Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias y Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil.*

***Clínica Médica, Universidade de Franca (UNIFRAN), Franca, São Paulo, Brasil.*

****Departamento de Clínica y Cirugía Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias y Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil.*

Correo-E: sofiaborin_vet@yahoo.com.br

Recibido: 05/05/11 - Aprobado: 07/12/11

RESUMEN

Los factores pronósticos son parámetros posibles de ser cuantificados en el momento del diagnóstico y sirven como predictores de sobrevida en el paciente. Por tal razón, en este estudio se buscó evaluar la sobrevida y los factores pronósticos de caninos con cetoacidosis diabética (CAD), que es considerada una emergencia médica caracterizada por alteraciones metabólicas extremas y de alta mortalidad. En 16 caninos con CAD se obtuvieron datos epidemiológicos (sexo, edad, raza y peso), signos clínicos, alteraciones observadas al examen físico, hemograma completo (incluyendo recuento de plaquetas), bioquímica sérica básica (glucosa, alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina y úrea), urianálisis y tratamiento. Con base en los parámetros evaluados, azotemia, proteinuria, cilindruria, bacteriuria, leucocituria, reducción de la hemoglobina y de la densidad urinaria fueron considerados también como factores pronósticos negativos, asociados a la mortalidad de pacientes con CAD.

(Palabras clave: Evaluación, factores, cetoacidosis diabética, perro, sobrevida)

ABSTRACT

Prognostic factors are possible parameters to be measured at the moment of the diagnosis and may be useful as predictors of patient's survival. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the survival and prognostic factors of canines with diabetic ketoacidosis (DKA), a medical emergency characterized by intense metabolic alterations and high mortality rate. Epidemiological data (sex, age, breed, and weight), clinical signs, alterations observed during the physical examination as well as complete blood count, basic serum biochemistry (glucose, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, creatinine, and urea), urinalysis and the treatment performed in 16 canines with ketoacidosis were obtained. Based on the parameters evaluated, azotemia, proteinuria, urinary casts, bacteriuria, leukocyturia, decrease of hemoglobin and urine specific gravity were also considered as negative prognostic factors, associated to patient mortality in patients with DKA.

(Key words: Evaluation, factors, diabetic ketoacidosis, dogs, survivorship)

¹ A quien debe dirigirse la correspondencia (To whom correspondence should be addressed)

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una emergencia médica que puede ocurrir en pacientes con diabetes mellitus (DM) y es caracterizada por alteraciones metabólicas extremas, incluyendo hiperglicemia, acidosis metabólica (Bruyette, 1997), cetonemia, deshidratación y pérdida de electrolitos, frente a la deficiencia insulínica combinada al exceso de hormonas hiperglicemiantes contrarreguladoras tales como catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento (Foss-Freitas y Foss, 2003; Boysen, 2008).

La prevalencia de DM en caninos varía de 0,2 a 1% (Hess et al., 2000), mientras que la mortalidad es del 30 a 40% aproximadamente (Feldman y Nelson, 2004).

El desarrollo de la CAD es progresiva, evolucionando a un cuadro de anorexia, adipsia, depresión, vómitos, diarrea, taquipnea, dolor, distensión abdominal (Feldman y Nelson, 2004), deshidratación y pirexia (Chastain, 1981). En casos más avanzados de CAD se observa aliento cetónico, alteraciones respiratorias compensatorias (respiración de Kussmaul, caracterizada por respiración amplia y acelerada) y alteraciones en el sistema nervioso central, que van desde somnolencia, estupor, confusión mental, hasta el establecimiento de estado de coma profundo (Foss-Freitas y Foss, 2003).

La planificación del diagnóstico y el manejo terapéutico deben estar orientados al control de la CAD y sus complicaciones, prestando cuidadosa atención a sus consecuencias metabólicas y sus factores agravantes (Criventi et al., 2010).

En cuanto a los hallazgos de laboratorio se presenta: hiperglicemia (generalmente alrededor de 500 mg/dL) e hipercetonemia en presencia de acidosis metabólica. Glucosuria y cetonuria son hallazgos compatibles con la enfermedad, y la densidad específica urinaria es frecuentemente baja por la diuresis osmótica (Pineda y Dooley, 2003). Por otra parte, la severidad de estas anomalías es variable (Bruyette, 1997).

El hemograma puede revelar hemoconcentración debido a la presencia de deshidratación o menos frecuentemente, anemia (Kerl, 2001) y leucocitosis como evidencia de toxicidad (Bruyette, 1997). El análisis bioquímico sérico muestra elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato

aminotransferasa (AST), hipercolesterolemia, elevación del nitrógeno ureico y creatinina. La hiperosmolaridad es identificada generalmente como consecuencia de los cambios electrolíticos, que incluyen hiperglicemia, hiponatremia, hipocloremia, hipokalemia, hiperfosfatemia o hipofosfatemia, hipomagnesemia e hipocalcemia (Kerl, 2001). Se recomienda realizar determinación de gases sanguíneos, así como verificar el pH sanguíneo, el bicarbonato (HCO_3^-) plasmático y el cálculo de la brecha aniónica (*anion gap*); además de la evaluación del estado ácido-base (Kitabchi et al., 2001).

Aun conociéndose la importancia de un abordaje completo del cuadro clínico, muchos de estos parámetros son considerablemente restrictivos en la rutina clínica, principalmente la determinación de gases sanguíneos. Como consecuencia de lo anteriormente descrito, el objetivo de este estudio fue el de analizar la sobrevivencia de caninos con diagnóstico de CAD y correlacionarla con los factores pronósticos realizables en la rutina clínica, por intermedio de evaluaciones de datos epidemiológicos, signos clínicos, hemograma completo, bioquímica sérica básica y urianálisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Fueron evaluadas 16 historias clínicas de caninos con CAD, siendo distribuidas de la siguiente manera: 11 provenientes del sector de Clínica Médica de Pequeños Animales del Hospital Veterinario de la Universidad Estadual Paulista (UNESP) - Campus de Jaboticabal, São Paulo, Brasil, atendidos en el período comprendido entre los años 2005 al 2008; y cinco historias clínicas provenientes del Servicio de Clínica y Cirugía de Pequeños Animales del Hospital Veterinario da Universidad de Franca (UNIFRAN), São Paulo, Brasil, atendidos en los años 2007 y 2008.

Diseño experimental

Fueron obtenidos datos epidemiológicos (sexo, edad, raza y peso), signos clínicos, alteraciones observadas al examen físico, así como hemograma completo (incluyendo recuento de plaquetas), bioquímica sérica básica (glucosa, alanina transaminasa, fosfatasa alcalina, creatinina y urea), urianálisis y tratamiento aplicado, de todos los

caninos evaluados. Los animales con CAD fueron internados y recibieron tratamiento intensivo en las respectivas instituciones donde fueron atendidos. El tratamiento instaurado incluyó fluido-terapia de mantenimiento con solución de Ringer Lactato o NaCl 0,9% p/v (JP Indústria Farmacêutica, SA: Ribeirão Preto, Brasil) para la corrección de la hipovolemia, tomando en cuenta el peso corporal y las pérdidas continuas ($[(\text{Peso (kg)} \times 30) + 70]$) (Boysen, 2008). Además, todos los perros recibieron insulina regular (*Humulin R - Eli Lilly, Indianapolis, EUA*), por vía intramuscular, a una dosis inicial de 0,2 UI/kg, con posteriores repeticiones de 0,1 UI/kg cada hora, hasta la estabilización de la glicemia entre 150 y 250 mg/dL. A partir de entonces, el régimen de administración de insulina R pasó a ser cada dos, cuatro u ocho horas, concomitantemente con la administración de solución de dextrosa al 5% p/v, basado en mediciones de glicemia realizadas cada una o dos horas. Además de esos procedimientos, a los pacientes se les estimuló para que se alimentasen voluntariamente, para que se pudiese instituir el tratamiento convencional para la DM con insulina NPH (*Humulin NPH - Eli Lilly, Indianapolis, EUA*, (0,5 – 2,2 UI/kg, BID), por vía subcutánea (Chastain y Nichols, 1981; Boysen, 2008).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron realizados por delineamiento completamente al azar. La escala de medición utilizada para los datos fue la de intervalos ó de razones. Para la comparación entre grupos, se hizo un análisis no paramétrico de Mann-Whitney, para las variables que no siguieron los supuestos del análisis de la varianza. Se aplicó la prueba de la *t* de Student, en una prueba bilateral, con un valor alfa menor o igual a 0,05. ($P \leq 0,05$).

Los datos fueron compilados observando la separación entre el grupo de sobrevivientes (GS y el grupo de fallecidos (GF)

RESULTADOS

Del total ($n = 16$) de caninos con CAD, el 75% (dos machos y diez hembras) constituyó el GS y 25% (un macho y tres hembras), constituyó el GF. Los parámetros epidemiológicos y signos clínicos se pueden apreciar en la Tabla 1.

Analizando los datos de la Tabla 1, se aprecian signos clínicos semejantes en los caninos de ambos grupos. De los caninos del GS, 92% ($n = 11$) tuvieron anorexia, 58% ($n = 7$) vómito y 42% ($n = 5$) postración, poliuria y polidipsia. Dentro de los caninos del GF, 100% ($n = 4$) presentaron anorexia, 75% ($n = 3$) vómito y postración, y un canino tuvo anuria con edema periférico.

En ambos grupos, la proporción etaria más incidente estuvo entre siete y nueve años (50%), 58,3% de los caninos del GS y 50% del GF tuvieron un peso inferior a 10 kg, no habiendo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en relación a las edades y pesos ($P > 0,05$).

De los 12 caninos sobrevivientes, ocho (66,66%) eran de razas definidas, destacándose los caninos de raza Poodle (25%) con mayor frecuencia. Dentro de los caninos que murieron ($n = 3$), 75% pertenecían a la raza Poodle y 25% no poseían raza definida (SRD).

En la Tabla 2, se encuentran los valores de bioquímica sérica de los caninos con CAD.

Analizando los resultados de la bioquímica sérica y del hemograma de los caninos pertenecientes a los grupos GS y GF se observan elevados valores de urea y creatinina, con baja concentración de hemoglobina en el GF ($P < 0,05$).

Como se puede apreciar en la Tabla 3, se muestran los parámetros de urianálisis de los caninos con CAD distribuidos en los grupos GS y GF.

Con excepción de un canino del GS, que presentó pH neutro (7) y uno del GF, que presentó pH 7,5, los demás animales presentaban orina con pH ácido (variando de 5 a 6,5). Todos presentaron, en mayor o menor concentración, glucosuria y cetonuria, habiendo apenas un canino del GS que no presentó cuerpos cetónicos en la orina.

Con relación a la cilindruria hubo predominio de cilindros granulados en ambos grupos, con 75% ($n = 3$) y 25% ($n = 3$) en el GF y GS, respectivamente. Un canino del GF y dos caninos del GS presentaron cilindros epiteliales. Cabe destacar que uno de los cuatro caninos del GF estaba en anuria, y por tanto, no se pudo obtener información del lurianálisis del mismo.

Dentro de los tipos de células encontradas en el sedimento urinario, se destacan las células epiteliales de transición y de descamación, por tanto, asociadas a los cilindros epiteliales, observándose células caudadas de la pelvis renal y células renales, con mayor predominio en el GF.

Tabla 1. Datos epidemiológicos de anamnesis y de signos clínicos de 16 caninos con CAD, agrupados en sobrevivientes (GS) y fallecidos (GF), provenientes del Hospital Universitario de la Universidad Estadual Paulista, de São Paulo, Brasil

Grupo	Raza	Peso (kg)	Sexo	Edad (años)	Signos clínicos/anamnesis
GS	Poodle	3,8	F	7	Anorexia y vómito PU/PD*
	Teckel	7	F	8	Postración y pérdida de condición corporal
	SRD**	9,5	F	12	Anorexia, vómito PU/PD
	Pinscher	2,4	M	7	Anorexia, vómito
	Poodle	8,3	F	13	Anorexia, vómito PU/PD
	SRD**	6,1	F	7	Anorexia, vómitos, postración
	SRD**	12,2	F	11	Anorexia, vómitos, postración
	Pinscher	8,2	F	12	Anorexia, PU/PD
	Weimaraner	28	M	11	Anorexia, vómito, diarrea
	Doberman	17,6	F	8	Anorexia, pérdida de condición corporal, PU/PD
	Poodle	12	F	7	Anorexia, postración
SRD**	12,8	F	12	Anorexia, postración	
GF	Poodle	8,3	F	6	Anorexia, postración, anuria, edema periférico.
	SRD**	3,1	F	7	Anorexia, vómito
	Poodle	15	F	9	Anorexia, vómito, postración
	Poodle	16	M	11	Anorexia, vómito, postración, diarrea

*PU/PD – poliuria y polidipsia; **SRD – sin raza definida

Tabla 2. Estadística descriptiva (media y desviación estándar de la media), para datos hematológicos y de bioquímica sérica de caninos del GS y GF, con diagnóstico de CAD, provenientes del Hospital Universitario de la Universidad Estadual Paulista de São Paulo, Brasil, entre los años 2005-2008

Parámetros	Grupo Sobrevivientes	Grupo Fallecidos
Glucosa	591 ± 196 ^a	646 ± 69 ^a
Creatinina	1,0 ± 0,4 ^a	3,5 ± 1,7 ^b
Urea	63 ± 33 ^a	307 ± 181 ^b
Alanina transaminasa (ALT)	164 ± 129 ^a	320 ± 0 ^a
Fosfatasa alcalina (PAL)	198 ± 173 ^a	588 ± 294 ^a
Hematocrito	39 ± 11 ^a	35 ± 10 ^a
Hematíes	5,5 ± 1,6 ^a	4,96 ± 0,9 ^a
Hemoglobina	13,1 ± 3,2 ^a	10,3 ± 2 ^b
Leucocitos	13,600 ± 8,591 ^a	16,100 ± 7,055 ^a
Plaquetas	454,917 ± 142.855 ^a	486,000 ± 211.589 ^a

* Letras diferentes, en la misma línea, difieren significativamente por el teste *t* de Student ($P < 0,05$)

Además de los parámetros analizados, se observó también que los caninos del GF presentaron enfermedades concomitantes tales como hiperadrenocorticismos (n=2), piómetra (n=1) e insuficiencia renal aguda (n=1), mientras que dos caninos del GS presentaron neoplasia mamaria (nódulo de consistencia firme y único en mama torácica (midiendo aproximadamente 1x1,5 cm, en ambos pacientes) y uno con queratoconjuntivitis seca.

DISCUSIÓN

Los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de este trabajo concuerdan con lo citado en la literatura la cual describe la CAD asociada, preferencialmente, a caninos diabéticos insulino-dependientes (Chastain, 1981; Hume *et al.*, 2006), con edades entre cinco y 12 años, diagnosticados entre los ocho a nueve años, en promedio (Duarte *et al.*, 2002; Hume *et al.*, 2006), siendo más frecuente

Tabla 3. Parámetros del análisis urinario de caninos con CAD, pertenecientes al GS y al GF, provenientes del Hospital Universitario de la Universidad Estadual Paulista, de São Paulo, Brasil, entre los años 2005-2008

Parámetros	GS		GF	
	Intervalo	Media ± DP	Intervalo	Media ± DP
Densidad	1,008 a 1,045 ^a	1,031 ± 0,003 ^a	1,015 a 1,021 ^a	1,018 ± 0,002 ^a
pH	5 a 7 ^a	5,417 ± 0,17 ^a	5 a 7,5 ^a	5,83 ± 0,83 ^a
	Intervalo		Intervalo	
Proteína	++ / - ^a		+++ / + ^a	
Glucosa	++++ / + ^a		++++ / ++ ^a	
Cuerpos cetónicos	++++ / - ^a		++++ / + ^a	
Leucocitos	+ / - ^a		++ / + ^b	
Bacterias	++ / - ^a		+++ / + ^a	
Cilindros granulosos	+++ / - ^a		++ / trazos ^a	
Cilindros epiteliales	+ / - ^a		+ / - ^a	

*PU/PD – poliuria y polidipsia; **SRD – sin raza definida

en las hembras que en los machos (De Marco *et al.*, 1999; Duarte *et al.*, 2002). La sobrevivencia de los pacientes cetoadicóticos (75%) fue semejante a la descrita por Nelson (2006).

El hecho de que las hembras sean más afectadas por la CAD es justificada por el efecto antagónico de la insulina promovido por el estrógeno en las fases del diestro y del estro (Pöpl y González, 2005). Aunque en animales esterilizados este efecto tiende a desaparecer, como lo describieron Hume *et al.* (2006). Estos autores observaron que los machos orquiectomizados (41%) fueron los más afectados por CAD que las hembras castradas (35%), enfatizando el papel del estrógeno en la ocurrencia de CAD. Además, se encontró similitud con lo descrito en este trabajo, donde caninos de la raza Poodle y SRD fueron los más afectados por la enfermedad. Igualmente, nuestros resultados coincidieron con los descritos por Nelson (2006), quien observó un predominio de caninos de razas pequeñas y con peso inferior a 10 kg.

Los signos clínicos más frecuentes en los animales de este estudio fueron anorexia, vómito y postración. Aunque se hayan registrado muertes, una gran proporción de los animales no presentaron signos clínicos más graves, con excepción del canino del GF con anuria.

Ninguno de los caninos sufrió óbito y apenas 42% de los sobrevivientes presentó poliuria y polidipsia PU/PD. Se debe recordar que los datos de anamnesis son suministrados por los propietarios y éstos pueden

no reflejar la real situación de los pacientes en el momento de la atención clínica. Esta observación puede ser reforzada por el hecho de que al ser analizados cuidadosamente los datos de las historias clínicas, ninguno de los caninos poliúricos evidenció isostenuria en el urianálisis.

En relación a los exámenes de laboratorio, los caninos que fallecieron (GF) estaban anémicos. A pesar de esto, solamente los valores de hemoglobina difirieron significativamente de los del GS. De esa forma, la concentración de hemoglobina parece ser más sensible como factor pronóstico negativo, pues es menos afectada por la deshidratación y consecuente hemoconcentración.

Los parámetros de bioquímica sérica del GS presentaron todos valores reducidos en relación a los del GF, siendo solamente la creatinina y la urea significativos.

Una importante elevación de la actividad de las transaminasas hepáticas fue encontrada en el GF, con valores de ALT, en promedio, cuatro veces superiores al valor máximo de normalidad para la especie (Bush, 2004) y dos veces superior al valor promedio del GS. La fosfatasa alcalina (PAL) arrojó valores aproximadamente de siete veces mayor al valor de normalidad (Bush, 2004) y tres veces superior al encontrado en el GS. Aunque no se hayan observado diferencias significativas entre las enzimas que predicen el funcionamiento hepático, los valores encontrados en este estudio demostraron importante compromiso hepático en los caninos

cetoacidóticos. Se cree que tales elevaciones se deban a la deshidratación, hipovolemia, hipoxia y daños hepatocelulares producidos por las alteraciones electrolíticas y tóxicas de la CAD (Kerl, 2001).

La correcta insulino terapia y la realización de curvas de glicemia en pacientes con DM, así como el monitoreo de posibles dolencias desencadenantes de la CAD, reducen las posibilidades de muerte (Nelson, 2006). Por otro lado, el hecho de que la glicemia no haya tenido una diferencia significativa entre los grupos de sobrevivientes y muertos, muestra la necesidad de realizar un abordaje completo y secuenciado en los pacientes diabéticos, incluyendo exámenes bioquímicos séricos, urianálisis, y si es posible, análisis de los electrolitos y gases sanguíneos, como también lo señalan Di Tommaso *et al.* (2009).

La disminución de la perfusión renal conlleva a la reducción de la tasa de filtración glomerular y azotemia; al perdurar esta situación, se puede producir una necrosis tubular aguda isquémica con desarrollo de insuficiencia renal aguda y anuria (Chastain, 1981), causando lesiones que comprometen la función renal. Asociado a esta situación, la evaluación comparativa de los exámenes urinarios de ambos grupos reveló en el GF menor densidad urinaria (DEU), mayor proteinuria, así como cilindruria en todos los animales de ese grupo, lo cual podría sugerir que estuviesen con necrosis tubular aguda (Chastain, 1981). Estos datos de exámenes de orina, conjuntamente con los significativos aumentos de creatinina y úrea en el GF, indican un grave compromiso renal, lo que contribuyó con la muerte de los caninos. Tales hallazgos pueden actuar como factores pronósticos negativos para el paciente con CAD.

Todos los caninos presentaron glucosuria. Los demás parámetros (proteinuria, cetonuria, cilindruria, bacteriuria y leucocituria) variaron entre los grupos y solamente la leucocituria tuvo una diferencia significativa.

De acuerdo con Grauer (2005), la proteinuria persistente (principalmente albuminuria) en el sedimento urinario inactivo es considerada como un indicio clínico-patológico de enfermedad glomerular en caninos. De esta forma, otros factores que indican mayor daño renal en los caninos del GF consisten en la presencia de proteinuria, bacteriuria y leucocituria en mayor intensidad, indicando también pérdidas de las barreras de protección urinaria.

La presencia de cuerpos cetónicos en la orina de caninos con CAD es frecuente, pero no son

obligatoriamente necesarios, por lo cual no debe ser considerado un factor pronóstico. Éstos son formados a partir de la metabolización de la grasa en ácido β -hidroxibutírico que, a su vez, se transforma en ácido acetoacético y acetona (Chastain, 1981). Además, existe la posibilidad de no ser detectadas cetonas urinarias en algunos casos graves de CAD, debido a la poca reactividad del ácido β -hidroxibutírico con el reactivo nitroprusiato utilizado en las tiras reactivas (Chastain, 1981; Macintire, 1993).

Se considera que el pronóstico de la CAD es reservado y el recrudescimiento del cuadro ocurre por enfermedades subyacentes (Macintire, 1993), y todos los animales estudiados que fallecieron, presentaron enfermedades concomitantes. Es de suponerse que éstas pudieron haber sido desencadenantes y agravantes del cuadro. Enfermedades como hiperadrenocorticismos, piómetra e insuficiencia renal aguda junto a la DM, también fueron relatadas por otros autores (Chastain, 1981; Mancitire, 1993; Duarte *et al.*, 2002; Nelson, 2006).

La mortalidad en la CAD, generalmente, no es resultado de la hipertoncidad o acidosis, sino de los factores concomitantes preexistentes que precipitaron el disturbio o se desarrollaron durante el tratamiento. Siendo así, cabe resaltar que es tan importante un tratamiento apropiado, como es la prevención de la CAD, una vez que, en la mayoría de las ocasiones, se trata de una complicación que puede ser prevenida con la orientación adecuada a los propietarios de esos pacientes (Criventi *et al.*, 2010).

CONCLUSIÓN

La cetoacidosis diabética continúa siendo una emergencia debido a la alta mortalidad, aún en los pacientes tratados en centros de referencia. Se sabe que la sobrevivencia depende principalmente del rápido reconocimiento del cuadro, identificación de posibles enfermedades concomitantes y tratamiento adecuado. Adicionalmente, además de las consideraciones encontradas en este trabajo, en las cuales se consideró azotemia, proteinuria, cilindruria, bacteriuria, leucocituria, reducción de la hemoglobina y de la densidad urinaria como factores pronósticos negativos, asociados a la mortalidad de estos pacientes, se sugiere el monitoreo inicial y secuencial de estos parámetros en pacientes con cetoacidosis diabética.

REFERENCIAS

- Boysen, S.R. 2008. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*, 38:699-717.
- Bruyette, D.S. 1997. Diabetic ketoacidosis. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)*, 12:239-247.
- Bush, B.M. 2004. Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais. 1st ed., Roca, São Paulo, Brasil, pp. 25-143.
- Chastain, C.B. 1981. Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 170:972-978.
- Chastain, C.B.; Nichols, C.E. 1981. Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 178:561-564.
- Crivellenti, L.Z.; Borin, S.; Brum, A.M.; Tinucci-Costa, M. 2010. Cetoacidose diabética canina. *Cienc. Rural.*, 40:231-237.
- De Marco, V.; Amaral, R.C.; Jericó, M.M.; Silva, R.D.; Simões, D.M. 1999. Diagnóstico de diabetes mellitus na espécie canina e avaliação a longo prazo da terapia insulínica através das concentrações sérica de hemoglobina glicosada. *Ver. Edu. Con. CRMV-SP.*, 2:023-028.
- Di Tommaso, M.; Aste, G.; Rocconi, F.; Guglielmini, C.; Boari, A. 2009. Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. *J. Vet. Intern. Med.*, 23:466-471.
- Duarte, R.; Simões, D.M.; Franchini, M.L.; Marquezi, M.L.; Ikesaki, J.H.; Kogika, M.M. 2002. Accuracy of serum β -hydroxybutyrate managements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 166:411-417.
- Feldman, E.C.; Nelson, R.W. 2004. Diabetic ketoacidosis. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, USA, pp. 580-615.
- Foss-Freitas, M.C.; Foss, M.C. 2003. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. Simpósio: urgências e emergências endócrinas, metabólicas e nutricionais. *Medicina*, 36:389-393.
- Grauer, G.F. 2005. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria y treatment. *J. Small. Anim. Pract.*, 46:469-478.
- Hess, R.S.; Saunders, H.M.; Van Winkle, T.J.; Ward, C.R. 2000. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 17:1166-1173.
- Hume, D.Z.; Drobatz, K.J.; Hess, R.S. 2006. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 Dogs (1993-2003). *J. Vet. Intern. Med.*, 20:547-555.
- Kerl, M.E. 2001. Diabetic ketoacidosis: pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium*, 23:220-229.
- Kitabchi, A.E.; Umpierrez, G.E.; Murphy, M.B.; Barrett, E.J.; Krelsberg, R.A.; Malone, J.I.; Wall, B.M. 2001. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24:131-153.
- Mancitire, D.K. 1993. Treatment of diabetic ketoacidosis in dog by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 202:1266-1272.
- Nelson, R.W. 2006. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: Nelson, R.W.; Couto, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 3rd ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, Brasil, pp. 699-743.
- Pineda, M.H.; Dooley, M.P. 2003. McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction. 5th ed. Blackwell, Iowa, USA, 556p.
- Pöppel, A.G.; González, F.H.D. 2005. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta. Scien. Vet.*, 33:33-40.