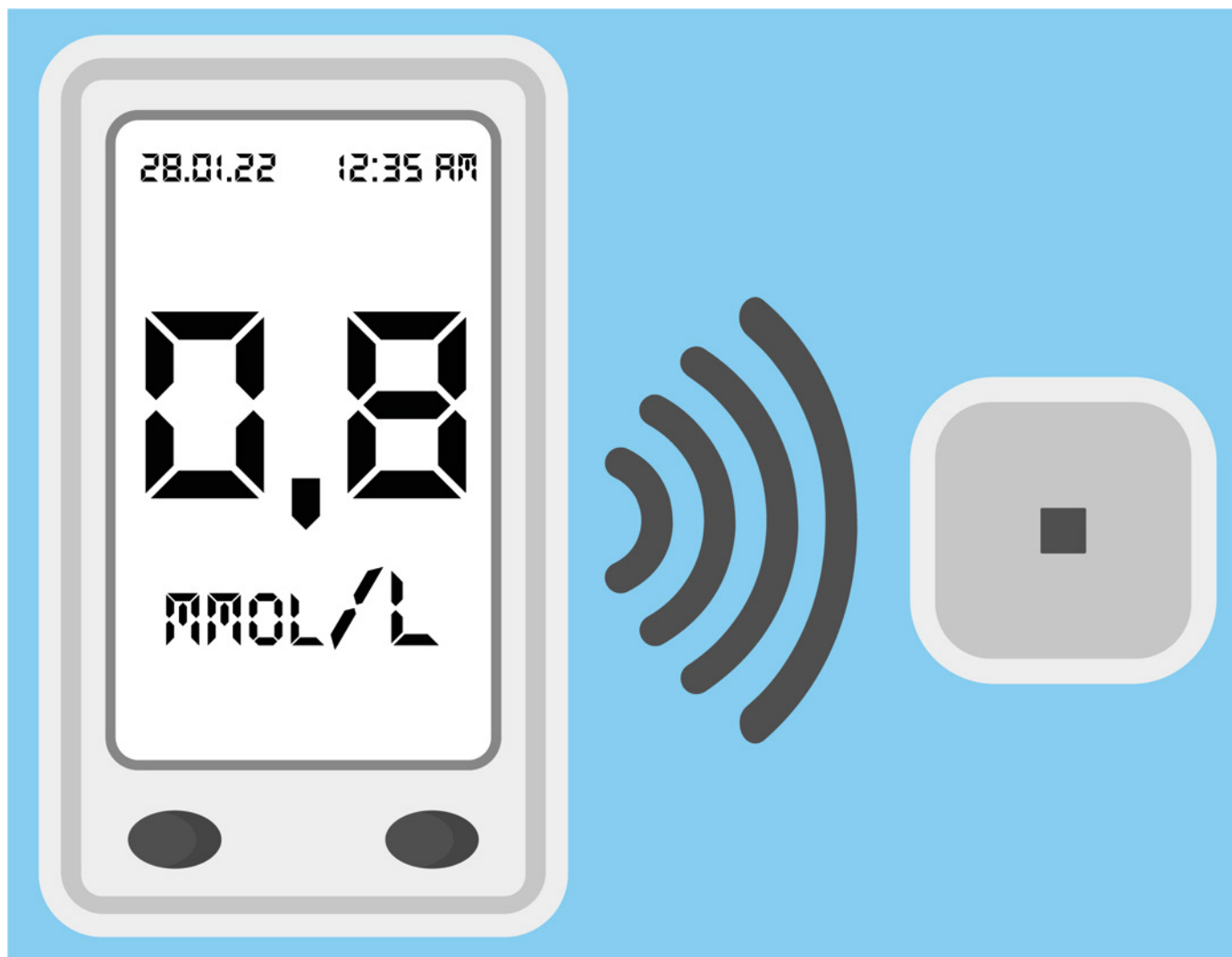




Dra. Teresa Martínez Ramonde

Jefe de Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario de A Coruña.
Directora de la Clínica InDiabetes especializada en Diabetes tipo 1.



Monotorización de los cuerpos cetónicos

¿Algo ha cambiado?

La glucosa es la fuente de energía más importante del organismo humano, pero hay un órgano para el que es especialmente importante y este órgano es el cerebro.

El cerebro es un gran consumidor de glucosa y solo dispone de una pequeña reserva que almacena en forma de glucógeno; de esta forma, para garantizarle un suministro adecuado, el organismo debe ser capaz de adaptarse con éxito al ayuno. Por fortuna, el cuerpo humano tiene la capacidad de soportar breves períodos de hambre utilizando energía almacenada en el tejido adiposo.

En situaciones de ayuno, se ponen en marcha mecanismos de defensa que comienzan por suprimir la secreción de insulina y aumentar las concentraciones séricas de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, hormona del crecimiento y adrenalina). Estas hormonas van a provocar la glucogenólisis, o rotura del glucógeno. El glucógeno es la forma como el hígado almacena la glucosa y en consecuencia, al metabolizarse se genera una mayor cantidad de glucosa. Por otro lado, disminuye la utilización de la glucosa por parte de los tejidos del cuerpo, para que la que haya disponible, pueda utilizarla el cerebro. Si estos mecanismos

de producción de glucosa no son suficientes, se empiezan a utilizar energías alternativas.

Las hormonas contrarreguladoras, favorecen además la lipólisis o liberación de ácidos grasos de las reservas de las grasas periféricas que se transportan al hígado a través de la circulación, donde se van a generar los cuerpos cetónicos.

La utilización de los cuerpos cetónicos o cetosis ocurre fisiológicamente durante el ayuno, la inanición, la ingesta baja de carbohidratos, el ejercicio intenso o patológicamente debido a una falta total de insulina en la diabetes tratada inadecuadamente.

Todo el organismo comienza a utilizar esta fuente de energía, pero especialmente el cerebro que se hace muy dependiente de ella cuando los niveles de glucosa en la sangre son muy bajos. La utilización de las cetonas por parte del cerebro, condiciona en parte, que las manifestaciones neurológicas de la hipo-

glucemia aparezcan a niveles de glucosa más bajos que el resto de los síntomas.

Los cuerpos cetónicos son fundamentalmente tres:

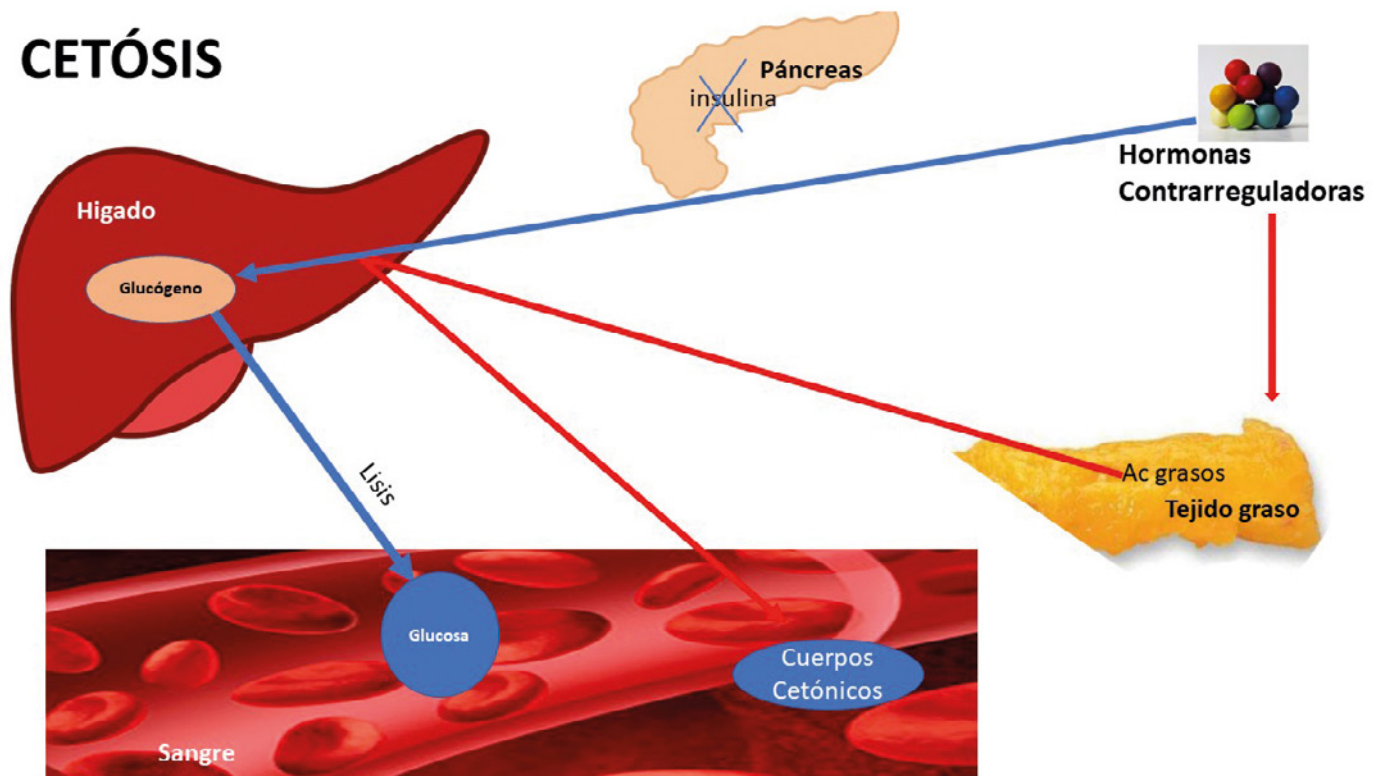
- El ácido acetoacético.
- El beta-hidroxibutírico que es el ácido más dominante en pacientes con cetoacidosis.
- La acetona, que se forma a partir de la descarboxilación del ácido acético y que no es un ácido.

¿QUÉ OCURRE EN SITUACIONES DE AYUNO?

Figura 1. En la mayoría de las personas adultas, tras un ayuno de 12 a 14 horas comienza la cetosis (esto varía según la edad, por ejemplo, los niños pequeños toleran periodos más cortos de ayuno). Si el ayuno persiste, la concentración de cetoácido continúa aumentando y alcanza su punto máximo después de 20 a 30 horas. El beta-hidroxibutirato es el principal cuerpo cetónico que se acumula. »

FIGURA 1

CETÓSIS



EN EL CASO DE LA DIABETES LA CETOSIS EVOLUCIONA A CETOACIDOSIS PORQUE LA FALTA DE INSULINA IMPIDE EL FRENADO DE GENERACIÓN DE LA CETOSIS, CONTINUANDO TODO EL PROCESO POSTERIOR

» En condiciones normales se produce una estabilización de la generación de cuerpos cetónicos a un nivel moderado y esto es debido a varios factores:

1. Se ententece la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo porque las altas concentraciones de cuerpos cetónicos estimulan la liberación de insulina que a su vez produce un efecto inhibitorio sobre la liberación de ácidos grasos.
2. Se produce una mayor utilización de los cetoácidos por parte del cerebro y en consecuencia una mayor absorción de la sangre.
3. Aumenta la utilización de acetona en los tejidos periféricos.

Como el grado de acidosis metabólica suele ser relativamente leve, se suele utilizar el término "cetosis" en lugar de "cetoacidosis".

Pero la cetoacidosis (CAD) puede ocurrir en algunas ocasiones en personas con requerimientos muy altos de energía como pueden ser los lactantes, mujeres embarazadas o situaciones muy prolongadas de ayuno y ante el déficit de insulina en los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 insulinizados. En este caso, se acumula ácido beta-hidroxibutírico y acetoacético y el nivel de bicarbonato sérico, compensador de la acidosis, cae por debajo de 18 mEq/L originando una cetoacidosis.

En el caso de la diabetes la cetosis evoluciona a cetoacidosis porque la falta de insulina impide el frenado de generación de la cetosis, continuando todo el proceso posterior.

¿EN QUÉ SITUACIONES ES NECESARIO MEDIR LOS CUERPOS CETÓNICOS EN LA DIABETES?

En primer lugar, cuando haya riesgo de descompensación diabética, como pro-

cesos infecciosos, situaciones de estrés u olvido de alguna dosis de insulina...

En una revisión de la NICE de 2015 actualizada en 2021 de varios estudios publicados desde 2003, concluyeron que, la determinación de cuerpos cetónicos en el domicilio, reduce de forma clara, tanto las visitas a urgencias como los ingresos hospitalarios.

En el hospital la determinación de los cuerpos cetónicos puede influir en las decisiones terapéuticas de manejo de la hiperglucemia y en la cetoacidosis. La ausencia de cetonemia o cetonuria indica la resolución del proceso.

La determinación de cuerpos cetónicos en sangre, tanto por parte del paciente como en el medio hospitalario, supera a la determinación de los mismos en la orina.

Por otro lado, la utilización de los iSGLT2 o las dietas cetogénicas, puede ser otra indicación del control de la cetonemia.

¿CÓMO MEDIR LOS CUERPOS CETÓNICOS?

La medición de cuerpos cetónicos puede realizarse en orina mediante pruebas de nitroprusiato o en sangre mediante ensayos directos de los niveles de beta-hidroxibutirato (β HB).

La prueba del nitroprusiato mediante tiras reactivas de orina, es la más conocida y tradicionalmente utilizada; tiene la ventaja de ser fácil de realizar y los resultados están disponibles en pocos minutos. Pero esta prueba puede tener falsos negativos y positivos. Además, estos métodos para medir cuerpos cetónicos que no incluyen β HB, pueden infravalorar la cantidad real de los mismos. Por esta razón, cada vez se está reemplazando más por ensayos directos de los niveles de β HB en suero.

β -hidroxibutirato:

La acidosis en la CAD se debe principalmente a la acumulación de hidroxibutirato β y acetoacetato; la acetona está presente en altas concentraciones en la CAD, pero no contribuye a la acidosis.

Las pruebas de orina con tira reactiva se basan en la reacción del nitroprusiato y reflejan, de manera semicuantitativa, la presencia de acetoacetato y acetona, sin embargo, no identifica el β HB. En condiciones fisiológicas, hay una proporción de β -hidroxibutirato:acetoacetato de 1:1, pero durante la CAD la relación sube hasta 10:1. Además de no identificar el cuerpo cetónico más abundante, las pruebas de orina con tiras reactivas no miden la respuesta al tratamiento, y se pueden encontrar cuerpos cetónicos en la orina mucho después de que las concentraciones sanguíneas se hayan normalizado.

A medida que la CAD mejora con la terapia con insulina, la producción de cuerpos cetónicos disminuye y la conversión de β -hidroxibutirato en acetoacetato aumenta, lo que puede resultar en una reacción positiva al nitroprusiato (en orina o sangre) a pesar de los bajos niveles de β -hidroxibutirato.

Por otro lado, los cuerpos cetónicos aumentan primero en la sangre que, en la orina, lo que permite un diagnóstico más temprano de la CAD que las pruebas de orina con tiras reactivas.

Se considera que la cetonemia normal es inferior a 0,6 mmol/L. Elevaciones de 0,6 a 1,5 mmol/l se consideran moderadas y las superiores a 1,5 peligrosas. Es importante que el paciente sepa como actuar en cada situación.

El análisis del aliento es otro medio de medir la acetona. Algunos productos derivados de las vías metabólicas pasan, tra- »

» vé del sistema circulatorio, a los alveolos y se exhalan en el aliento. Son medidores no invasivos lo que los hace atractivos, aunque no totalmente fiables. Algunos factores externos pueden afectar su funcionamiento y causar fallos u obstrucciones como puede ser el tabaco, cigarrillos electrónicos, pasta de dientes... Por otro lado, los niveles de acetona también pueden variar según la actividad e incluso la hora del día. Añadido a esto, hay que tener en cuenta que la prueba de aliento mide la acetona, no el hidroxibutirato, con los inconvenientes anteriormente descritos de las pruebas en orina.

Por tanto, puede ser un sistema de medición sencillo, pero con limitaciones. Hay varios en el mercado que se pueden encontrar y comprar incluso a través de internet.

ENTRANDO EN UNA NUEVA ERA

La aparición de las tiras reactivas de determinación de glucosa contribuyó de forma importante al control de la diabetes y sin duda, al descenso importante de las complicaciones agudas y crónicas. Pero en la actualidad, estamos entrando en una nueva era, la era de los dispositivos portátiles de medición continua que cada vez más forman parte del control de la diabetes.

El más utilizado de estos dispositivos son los sensores de glucosa y especialmente el monitor continuo de glucosa (MCG) en el que la comodidad, mejoría de su fiabilidad y comprensión de los beneficios gracias a la investigación y la experiencia, hace que aumente la demanda y uso por parte de las personas con diabetes.

Además, están surgiendo plataformas multisensor, que podrán dar información más completa que la exclusiva de niveles de glucosa.

En 2021, Alva y colaboradores, publicaron el primer estudio conocido de utilización de un monitor continuo de cuerpos cetónicos en 12 voluntarios sanos, 1 mujer y 11 hombres, 1 de ellos con diabetes tipo 1. El sensor utilizó tecnología similar a la de un monitor continuo de glucosa pero para medir beta hidroxibutirato y funcionó durante 14 días con una única calibración retrospectiva. Produjo una respuesta lineal en el rango de 0-8 mM con buena precisión.

Pero el estudio se realizó personas sanas sin diabetes y, por tanto, sin oscilaciones en los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos, además, utilizaron la punción digital en vez del plasma venoso que probablemente sea más fiable, por lo que se precisa una mayor investigación,

Deberá probarse en voluntarios hospitalizados con CAD, y comparar con los datos con determinaciones de betahidroxibutirato tanto en el inicio de la CAD como durante su resolución.

Además, requerirá una calibración prospectiva de fábrica para respaldar las mediciones en tiempo real.

Este trabajo viene a abrir una nueva posibilidad de medición de la cetonemia, por lo que, tras su publicación, la Sociedad de Tecnología de la Diabetes (DTS), dirigida por el Dr. David Klonoff, convocó un grupo de 20 expertos en tecnología para es-

tablecer un Consenso de Monitorización Continuo de Cuerpos cetónicos.

La opinión de estos expertos fue que la monitorización de los cuerpos cetónicos puede ser útil en personas con diabetes tipo 1 para prevenir la cetoacidosis y así disminuir las visitas a los Servicios de Urgencias y las hospitalizaciones.

Va a ser necesario llegar a un acuerdo sobre cómo aplicar los datos del sensor a personas con inyecciones subcutáneas múltiples de insulina, así como desarrollar nuevos algoritmos en el caso de las bombas de insulina o los sistemas integrados.

El monitor de la cetonemia debe estar también integrado y no ser otro dispositivo más añadido, además de poder utilizar un bolo de corrección de insulina manual en respuesta a concentraciones elevadas de cetonas, siguiendo probablemente un algoritmo concreto.

Por tanto, además de la indicación de controlar los cuerpos cetónicos de manera continua en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 en situaciones de enfermedad o estrés y monitorizar el tratamiento de la cetoacidosis diabética hay otras indicaciones para la monitorización continua de cuerpos cetónicos como son en las personas tratadas con iSGTL2, los que utilicen dietas muy bajas en hidratos de carbono o dietas cetogénicas y en los niños pequeños con diabetes que son muchos más lábiles y tendentes a la cetosis.

Esto supone una nueva evolución en el control de la diabetes. **D**

BIBLIOGRAFIA:

- Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. Luis Cardoso. Metabolism, 2017-03-01, Volumen 68, Páginas 43-54.
- Sheikh-Ali M., Karon B.S., Basu A., Kudva Y.C., Muller L.A., Xu J., et. al.: Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis?. Diabetes Care 2008; 31: pp. 643-647..
- Byrne H.A., Tieszen K.L., Hollis S., Dornan T.L., New J.P.: Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. Diabetes Care 2000; 23: pp. 500-503.
- Klocker A.A., Phelan H., Twigg S.M., Craig M.E.: Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. Diabet Med 2013; 30: pp. 818-824.
- UPTODATE : Cetosis en ayunas.Cetoacidosis en adultos.Cetoacidosis en niños.
- Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE); 2021 julio 21. ISBN-13: 978-1-4731-1389-3
- YC Jiang et al 2018 J. Phys.: Conf. Ser. 1026 012009
- Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor.Shridhara Alva , Kristin Castorino, Hyun Cho, Junli Ou.J Diabetes Sci Technol. 2021 julio; 15(4): 768-774.
- Continuous Ketone Monitoring: A New Paradigm for Physiologic Monitoring Jennifer Y. Zhang, Trisha Shang, Suneil K. Koliwad, David C. Klonoff J Diabetes Sci Technol. 2021 julio; 15(4): 775-780.