

**Dra. María Martín Frías**

Unidad de Diabetes y Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid



Utilidad de la monitorización continua de cuerpos cetónicos en la prevención, diagnóstico y resolución de la cetoacidosis en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1

La cetoacidosis diabética (CAD) es una alteración metabólica grave en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que supone una situación de riesgo vital. Es la principal causa de morbi-mortalidad en niños y adultos con DM1. Esta situación crítica es relativamente frecuente en DM1 y requiere una detección y terapia urgentes para resolverla lo antes posible y evitar complicaciones. El manejo de la CAD precisa de una cuidadosa monitorización de diferentes parámetros bioquímicos, entre ellos los cuerpos cetónicos (CC).

La insulina inhibe el proceso de formación de CC. Una cantidad insuficiente de insulina o su ausencia completa hace que se produzcan CC en mayor cantidad de los que se pueden metabolizar; condición que mantenida en el tiempo conduce a una CAD. En muchos casos, especialmente en niños y adolescentes, la CAD ocurre como primera manifestación de DM1. También puede ocurrir en un paciente con DM1 ya conocida como consecuencia del fallo u omisión de la administración de insulina o durante periodos de estrés, como infecciones.

Cuando la falta de insulina en un paciente con DM1 produce un estado de CAD, además de hiperglucemia aparecen niveles elevados de CC en sangre. Los CC son una fuente de energía alternativa procedente de las reservas del tejido adiposo. Existen tres tipos de CC: acetoacetato, β -hidroxibutirato (BHB) y acetona. De ellos, el BHB es la principal cetona en la CAD, responsable de la acidosis, y el metabolito cuantificable que permitirá el seguimiento dinámico a “tiempo real” en el diagnóstico y progresión de la CAD. (Tabla 1). La acidosis puede ser la causa de alteraciones orgánicas graves, incluso el fallecimiento del paciente.

Cada vez son más los estudios que demuestran que la cuantificación y monitorización de BHB durante una CAD reduce la estancia en unidades de cuidados intensivos, con todos los beneficios que esto supone. Uno de los más recientes (2022) fue realizado en 403 pacientes pediátricos con el objetivo de establecer un punto de corte en los niveles de BHB que definiera la resolución de CAD. El estudio encontró una buena correlación entre los parámetros bioquímicos utilizados en los protocolos actuales (pH, HCO₃ y anión GAP) y BHB, proponiendo un valor <1,5 mmol/l como definitorio de la resolución de

CAD. El BHB ofrece ventajas frente al resto de parámetros. Por ejemplo, el pH podría mantenerse ácido por un exceso de aportes de cloro en la fluidoterapia, lo que prolongaría el tiempo de insulino terapia intravenosa y, con ello, el riesgo adicional de hipoglucemia y/o hipopotasemia, además del mayor coste asociado. Las sociedades internacionales que elaboran las guías de manejo de CAD todavía no han incluido los niveles de BHB como criterio para su diagnóstico ni resolución.

Al igual que en el cuidado global de la diabetes se han producido avances y mejoras, también ha evolucionado la capacidad de medir los niveles de CC. Inicialmente, sólo era posible detectar la presencia de acetoacetato en una muestra de orina de forma cualitativa (intensidad de color en tira reactiva); esto suponía una aproximación tardía a la realidad en sangre y podían ocurrir fallos de interpretación de lectura. Posteriormente, se consiguieron cuantificar los niveles de BHB en sangre de forma más exacta con valores numéricos: inicialmente en el laboratorio con muestras venosas; más tarde, y de forma más accesible y rápida, en la sala de urgencias o el domicilio del paciente mediante muestra capilar con medidores de CC similares a los glucómetros. Recientemente, la capacidad de determinar CC en líquido intersticial de forma continua está suponiendo un nuevo y prometedor avance tecnológico.

En el año 2021, Alva y cols. publicaron el primer estudio piloto del uso de la Monitorización Continua de CC (MCCC) en humanos. El estudio se llevó a cabo en 12 personas (solo una con DM1) con dieta baja en carbohidratos. Cada individuo portaba durante 14 días un monitor que medía automáticamente la concentración de CC (BHB) en líquido intersticial al menos 8 veces al día. El dispositivo»

EXISTEN TRES TIPOS DE CUERPOS CETÓNICOS: ACETOACETATO, β -HIDROXIBUTIRATO (BHB) Y ACETONA. DE ELLOS, EL BHB ES LA PRINCIPAL CETONA EN LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA, RESPONSABLE DE LA ACIDOSIS, Y EL METABOLITO CUANTIFICABLE QUE PERMITIRÁ EL SEGUIMIENTO DINÁMICO A “TIEMPO REAL” EN EL DIAGNÓSTICO Y PROGRESIÓN DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

TABLA 1. Riesgo de desarrollar CAD en relación con niveles de BHB en sangre.

NIVELES DE BHB	RIESGO DE CAD
< 0,6 mmol/l	Ausencia de este
0,6 – 1,5 mmol/l	Bajo
1,5 – 2,9 mmol/l	Aumentado
≥ 3,0 mmol/l	Muy alto

CAD: cetoacidosis diabética, BHB: β -hidroxibutirato

* NOTA. Es importante destacar que toda CAD ha tenido un periodo inicial de cetosis asilada, más o menos prolongado, con presencia de BHB en las horas previas. La detección precoz de BHB permitirá prevenir el desarrollo de CAD.

LOS NUEVOS SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE CUERPOS CETÓNICOS PUEDEN SUPONER UN NUEVO PARADIGMA NO SOLO EN EL DIAGNÓSTICO Y MÁS EFECTIVO TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA, SINO EN SU PREVENCIÓN



» era similar a los sistemas existentes de Monitorización Continua de Glucosa (MCG) y precisaba una única calibración retrospectiva; su rango de medición era 0-8 mmol/l. El estudio demostró que los niveles de BHB detectados por el MCCC eran estables y tenían buena precisión y correlación con los detectados de forma pareada en una muestra capilar (no recogida muestra venosa). Sólo se detectaron interferencias con el ácido ascórbico. Tras la publicación de este estudio, la *Sociedad de Tecnología de la Diabetes* convocó un grupo de 20 expertos para generar un primer consenso sobre la MCCC y los próximos pasos a seguir. Ellos apoyan el desarrollo de sistemas de MCCC seguros y efectivos y la aplicación de esta nueva tecnología de forma que beneficie a las personas con diabetes (ej. previniendo CAD, disminuyendo las visitas a los Servicios de Urgencias y las hospitalizaciones).

Este estudio ha supuesto un primer paso en el uso de esta novedosa herramienta. Quedan pendientes desarrollar estudios con nuevos objetivos a evaluar antes de plantearse la implementación de la MCCC en la clínica habitual. Por un lado, se deben estudiar los momentos de cambios dinámicos de glucosa y CC para valorar la precisión de lectura en estas circunstancias y los beneficios del uso de alarmas (en el estudio no hubo situaciones de riesgo de CAD). Por otro lado, futuros estudios deberán incluir la determinación de BHB en sangre venosa como gold-estándar para validar las mediciones del sensor (el es-

tudio comparó lectura capilar e intersticial). Además, la comercialización requerirá una calibración prospectiva y determinar posibles interferencias con otras sustancias. Y, lo más importante, queda pendiente probar el funcionamiento del MCCC en situaciones reales de CAD, tanto en el diagnóstico y evolución inicial tras el inicio de la insulino-terapia intravenosa, como en el seguimiento hasta su resolución y paso a terapia subcutánea.

Así como los sistemas MCG supusieron un cambio revolucionario en el mejor cuidado y calidad de vida del paciente con DM, los nuevos sistemas de MCCC pueden suponer un nuevo paradigma no solo en el diagnóstico y más efectivo tratamiento de la CAD, sino en su prevención. El uso de la MCCC podría replantear los algoritmos actuales en el tratamiento de la CAD y optimizar el control metabólico y calidad de vida de los pacientes. Se necesitan estudios para determinar los potenciales usos de la MCCC y la población de riesgo que más se beneficiaría de esta nueva herramienta. Teóricamente, las principales aplicaciones clínicas de los sensores de MCCC en DM podrían ser: pacientes en tratamiento con dispositivos de infusión subcutánea continua y/o automática de insulina; durante los días de enfermedad; en edad pediátrica, en los niños más pequeños y aquellos adolescentes con mala adherencia al tratamiento; uso previo y durante intervenciones quirúrgicas; pacientes con dietas con bajos aportes de carbohidratos o ayuno »

» intermitente; consumo de alcohol; incluso en aquellos pacientes con DM2 en tratamiento con iSGTL2.

Dando un paso más, la MCCC podría estar integrada con la MCG, lo que eliminaría la necesidad de portar dos dispositivos diferentes. Incluso se podrían integrar ambas informaciones con los sistemas de infusión automática de insulina mediante complejos algoritmos para prevenir cualquier complicación aguda. Todo ello permitiría una "visión metabólica" más completa y potenciaría el desarrollo de una medicina de precisión apoyada en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y, fundamentalmente, prevención de descompensaciones y complicaciones en los pacientes con DM.

En la reunión anual de la *Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)*, celebrada en octubre de 2023, se comunicó la próxima publicación de un protocolo sobre el diagnóstico y manejo de CAD. El último consenso fue publicado en 2009. El nuevo protocolo estará basado en las tendencias actuales y en extensas revisiones de la literatura. Adelantaron que se dará mayor importancia a la determinación de los CC y que éstos formarán parte de los criterios diagnósticos y de resolución de CAD. Para su evaluación, recomendarán encarecidamente la determinación de BHB en muestra sanguínea. Queda pendiente de conocer qué posición otorgarán a los dispositivos de MCCC. El nuevo informe consenso contará con el respaldo de múltiples asociaciones especializadas en el estudio de la diabetes, como las Asociaciones Americana, Europea y Británica, y la Sociedad de Tecnología de la Diabetes. **D**

CONCLUSIONES

La CAD es una complicación grave, relativamente frecuente y en gran medida prevenible en los pacientes con diabetes.

Los sistemas de monitorización continua de cuerpos cetónicos constituyen una nueva herramienta en desarrollo que puede suponer un nuevo paradigma en el mejor cuidado individualizado de los pacientes con diabetes. Por un lado, los sistemas de monitorización continua de cuerpos cetónicos potencialmente podrán ayudar a mejorar el tratamiento y resolución de la CAD, evitando así que ocurran complicaciones derivadas de la propia alteración y/o de su terapia. Y mejor aún, podrían prevenir los episodios de CAD. Se necesitan estudios que evalúen y documenten resultados positivos de seguridad y efectividad.

Sin embargo, mientras estos nuevos avances tecnológicos evolucionan, la CAD sigue constituyendo una importante causa de morbilidad, fundamentalmente en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Cada paciente/familiar debe ser consciente de su riesgo individual. El uso doméstico de los medidores capilares de cuerpos cetónicos ha demostrado una gran utilidad en situaciones de riesgo de CAD. Por eso es fundamental la educación para la determinación de cuerpos cetónicos en muestra capilar domiciliar que permita identificar precozmente una situación de riesgo, evitar la CAD si es posible o tratarla de la manera más eficaz. Hoy en día pocos pacientes disponen de estos medidores especiales. Es responsabilidad de las Unidades de Diabetes informar y formar a pacientes y familiares en el uso de los dispositivos de medición de cuerpos cetónicos en muestra capilar, en la interpretación de los resultados y en la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Nguyen KT, Xu NY, Zhang JY et al. Continuous Ketone Monitoring Consensus Report 2021. *J Diabetes Sci Technol.* 2022; 16:689-715. doi: 10.1177/19322968211042656
2. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology, and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(6):412-426. doi: 10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8.
3. Tremblay ES, Millington K, Wu Y et al. Utility of plasma beta-hydroxybutyrate to define resolution of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes.* 2022;23:1621-1627. doi: 10.1111/peidi.13437
4. Alva S, Castorino K, Cho H et al. Feasibility of continuous ketone monitoring in subcutaneous tissue using a ketone sensor. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15:768-774. doi: 10.1177/19322968211008185.
5. Jaromy M, Miller JD. Potential Clinical Applications for Continuous Ketone Monitoring in the Hospitalized Patient with Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2022;22:501-510. doi: 10.1007/s11892-022-01489-6.
6. Zhang JY, Shang T, Koliwad SK, Klonoff DC. Continuous Ketone Monitoring: A New Paradigm for Physiologic Monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15:775-780. doi: 10.1177/19322968211009860.
7. Dhataria K. Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic keto-acidosis. *Rev Diabet Stud.* 2016; 13:217-225. doi:10.1900/RDS.2016.13.217.
8. Lowie BJ, Bond MC. Diabetic Ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2023 Nov; 41 (4): 677-686. doi: 10.1016/j.emc.2023.06.002.
9. Besen BAMP, Ranzani OT, Singer M. Management of diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med.* 2023 Jan; 49 (1): 95-98. doi: 10.1007/s00134-022-06894-9
10. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023 Oct;11 (5): e003666. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003666.