



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA (UNAN MANAGUA)

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Bautista

Tesis para optar al título de Especialista en Medicina de Emergencia

Niveles de betahidroxibutirato capilar en pacientes diabéticos tipo 2 y su asociación con los niveles de glicemia, cetonuria, electrolitos séricos (Na⁺, K⁺) y recuento leucocitario, atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Bautista, de enero a diciembre del 2020.

Autor:

Dr. Álvaro Ignacio Cucalón Morales

Tutor:

Dr. José Santos Latino Gaitán

Especialista en Medicina de Emergencia

Msc. Administración en salud

Asesora

Msc. Martha Gallo

Licenciada en Psicología

Máster en Salud Pública y Máster and Bioestadística

Managua, Agosto 2021

DEDICATORIA

A DIOS: Sea la luz

Que nos da la vida y fortaleza para lograr nuestros objetivos según su voluntad.

Ser de luz que dio la salvación y el perdón de nuestras culpas a través de su muerte.

A mi familia

Que con tanto sacrificio y limitaciones me han impulsado a culminar una fase más de vida.

AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes del Hospital Bautista, desde el personal auxiliar de limpieza hasta el personal médico docente por servir a los demás con calor humano.

A los médicos de base Emergenciólogos por su paciencia y disposición para nuestra formación.

Al Dr. José Santos Latino Gaitán, por la gran ayuda en la tutoría de mi trabajo de investigación.

CARTA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Managua Nicaragua 12 de Agosto del 2021

Por medio de la presente hago constar que he revisado la tesis monográfica titulada “Niveles de betahidroxiacetato capilar en pacientes diabéticos tipo 2 con hiperglicemia y su asociación con electrolitos séricos (Na⁺, K⁺), recuento leucocitario y cetonuria atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Bautista, de enero a diciembre del 2020”, elaborada por el Dr. Álvaro Ignacio Cucalón Morales, Residente de III año de la especialidad de medicina de emergencias del Hospital Bautista.

La tesis del Dr. Cucalón contribuye con información relevante para el manejo del paciente diabético con hiperglicemia que acude a nuestra unidad de emergencia, ya que brinda evidencia del uso de un método fiable para la detección de cetonemia y así poder identificar los pacientes de mayor riesgo de complicaciones agudas.

Este estudio representa el primer trabajo de investigación en esta temática en el país. Considero que contiene los requisitos académicos y científicos y puede ser sometida al proceso de defensa de tesis.

Dr. José Santos Latino Gaitán
Especialista en Medicina de Emergencia
Msc. Administración en Salud

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo2 atendidos en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

Método: Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, correlacional, prospectivo, transversal, estudiando a 49 pacientes que cumplieron los criterios de selección. En estos pacientes se evaluó la correlación entre los niveles de β -OHB capilar, glicemia capilar y glicemia en sangre venosa con la prueba de Pearson y la correlación entre los niveles de β -OHB capilar y cetonuria con la prueba de Gamma. De forma adicional se investigó la asociación de los niveles de β -OHB capilar con niveles de sodio y potasio sérico y recuento de leucocitos, a través de la prueba de independencia de Chi^2

Resultados: Los pacientes en su gran mayoría eran ≥ 40 años, del sexo masculino, siendo la comorbilidad más frecuentemente la hipertensión arterial. Los pacientes al ingreso a emergencia se encontraban hemodinámicamente estables. La media de β -OHB capilar fue de 0.5 mmol/L (± 0.4). En el 60% de los casos los niveles de betahidroxibutirato capilar eran menores de 0.6 mmol/L (cetonemia normal o negativa). En ningún paciente se observaron niveles asociados a probable cetoacidosis. La prueba de Correlación de Pearson, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de β -OHB capilar y los niveles de glicemia. La prueba de Gamma, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de β -OHB capilar y cetonuria. La prueba de Independencia de χ^2 demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de β -OHB capilar y los niveles de sodio, potasio y recuento de leucocitos.

Conclusiones: No se encontró ninguna correlación significativa de los niveles de Betahidroxibutirato capilar y valores elevados de glicemia, incluso superiores a 500 mg/dL; tampoco Betahidroxibutirato capilar evidencio una correlación significativa con los niveles de cetonuria, niveles de sodio, potasio y recuento de leucocitos.

ÍNDICE

Dedicatoria.....	i
Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	iv
Índice.....	v
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
2.1. Antecedentes a nivel mundial.....	3
2.2. Antecedentes en Latino América.....	5
2.3. Antecedentes en Nicaragua.....	6
III. Justificación.....	7
IV. Planteamiento del problema.....	9
4.1. Caracterización.....	9
4.2. Delimitación.....	9
4.3. Formulación.....	9
4.4. Preguntas de sistematización.....	10
V. Objetivos.....	11
5.1. Objetivo general.....	11
5.2. Objetivos específicos.....	11
VI. Marco teórico.....	12
6.1. Generalidades.....	12
6.1.1. Cuerpos cetónicos.....	12
6.1.2. Metabolismo del cuerpo cetónico.....	13

6.2.	Niveles corporales de cetonas.....	17
6.3.	Cetosis	18
6.3.1.	Cetosis fisiológica	19
6.3.2.	Cetoacidosis diabética.....	20
6.3.3.	Metabolismo del cuerpo cetónico en la CAD	21
6.4.	Medición de cuerpos cetónicos en la práctica clínica.....	23
6.4.1.	Métodos tradicionales de análisis de cetonas.....	24
6.4.2.	Problemas con los enfoques tradicionales.....	25
6.5.	Pruebas cuantitativas de 3HB en sangre.....	27
6.6.	Beta-Hidroxibutirato, valores de referencia e interpretación	30
VII.	Hipótesis	31
VIII.	Diseño metodológico	32
8.1.	Tipo de estudio	32
8.2.	Área de estudio	32
8.3.	Universo y muestra.....	32
8.3.1.	Unidad de medición	33
8.3.2.	Criterios de selección	33
8.4.	Definición y Operacionalización de variables, (MOVI).....	34
8.4.1.	Listado de variables por objetivos.....	34
8.4.2.	Matriz de operacionalización de variables (MOVI).....	36
8.5.	Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	42
8.5.1.	Técnicas Cuantitativas	42
8.5.2.	Técnicas Cualitativas	42
8.6.	Procedimientos para la recolección de Datos e Información	43
8.7.	Plan de tabulación y análisis estadístico.....	43

8.7.1. Plan de Análisis Estadístico	44
IX. Resultados.....	46
9.1. Resultados del objetivo 1.....	46
9.2. Resultados del objetivo 2.....	51
9.3. Resultados del objetivo 3.....	54
9.4. Resultados del objetivo 4.....	56
X. Discusión	60
XI. Conclusiones.....	65
XII. Recomendaciones	66
12.1. Recomendaciones al personal de salud	66
12.2. Recomendaciones a las autoridades del servicio de emergencia y del hospital	66
12.3. Recomendaciones al Ministerio de Salud.....	67
12.4. Recomendaciones a la comunidad científica y académica.....	67
XIII. Bibliografía	68
XIV. Anexos	72
14.1. Ficha de recolección	72
14.2. Cuadros y gráficos	74

I. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 25% de los pacientes que ingresan al servicio de urgencias son diabéticos y los resultados de control glucémico rutinario previo de casi la mitad de estos pacientes, eran negativos y muchos de ellos desarrollan complicaciones agudas, tales como la cetoacidosis diabética (CAD) (Lin et al., 2020; Roglic, 2016; Saeedi et al., 2019).

La CAD es una complicación grave de la diabetes que se caracteriza por hiperglucemia, producción de cuerpos cetónicos y acidosis metabólica (ADA, 2021; Cantero, Sampalo, Quirantes, & Chaparro, 2020). En la práctica de la medicina de emergencia, convencionalmente se ha considerado que el mayor riesgo de CAD se presenta en pacientes cuyo nivel de glucosa en sangre es ≥ 250 mg / dL, independientemente de los síntomas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que pacientes con niveles muchos mayores no la desarrollan y paciente incluso con niveles menores de 250 mg/dL al ingreso si desarrollan CAD durante su estancia en emergencia (ADA, 2021).

En este contexto el diagnóstico temprano de los pacientes con CAD es fundamental debido a la alta tasa de mortalidad que varía entre el 2 y 5% (Benoit, Zhang, Geiss, Gregg, & Albright, 2018; Sato et al., 2021).

En la práctica actual de la medicina de emergencia, la cetonemia se prueba con frecuencia utilizando una tira reactiva de orina que mide las concentraciones de acetoacetato (AA) (ADA, 2021). Sin embargo, una tira reactiva de orina no mide la concentración de β -hidroxibutirato (β -OHB), un cuerpo cetónico importante que juega un papel clave en la patogénesis de la CAD (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999).

Los estudios de concentraciones de cetonas en sangre en pacientes con diabetes sin manifestaciones clínicas evidentes de cetoacidosis, son limitados (Arora & Menchine, 2012). En este sentido, la detección de cuerpos cetónicos en sangre capilar proporciona ventajas analíticas, técnicas y clínicas en comparación con una prueba de tira reactiva de orina.

El objetivo de este estudio fue Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glicemia, en pacientes con diabetes tipo 2 que presentaban glicemia ≥ 150 mg / dl a su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

II. ANTECEDENTES

2.1. Antecedentes a nivel mundial

Sefedini et al (2008), realizaron un estudio retrospectivo mediante la revisión de datos de laboratorio de pacientes tratados en la Sala de Emergencias de la Clínica Universitaria Vuk Vrhovac en Zagreb durante un año. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la relación entre las cetonas en orina y las cetonas en sangre. El estudio incluyó a 122 pacientes. Seis pacientes cumplieron los criterios de CAD, mientras que los otros tenían cetosis diabética o estaban libres de complicaciones hiperglucémicas. El principal hallazgo del estudio fue la elevación de las cetonas en sangre por encima de 3,5 mmol / L, que se correlacionó mucho mejor con la cetoacidosis diabética que las cetonas en orina de +++. Se observó una buena correlación entre cetonas en orina y cetonas en sangre a una concentración baja de cuerpos cetónicos en orina (Sefedini, Prašek, Metelko, Novak, & Pinter, 2008).

Klocker et al (2013) llevaron a cabo una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad del β -hidroxibutirato capilar o sérico en comparación con las pruebas de acetoacetato en orina en la prevención y el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Los autores revisaron las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, EBM, The Cochrane Library y CINAHL en busca de estudios experimentales y observacionales que compararan la efectividad de las pruebas de β -hidroxibutirato en sangre y acetoacetato en orina publicadas hasta 2012. Los resultados examinados fueron la prevención de la cetoacidosis diabética, el tiempo de recuperación de la cetoacidosis diabética, los costos de atención médica y la satisfacción del paciente o cuidador (Klocker, Phelan, Twigg, & Craig, 2013).

Klocker et al (2013) encontraron que cuatro estudios (dos ensayos controlados aleatorios y dos estudios de cohortes) cumplieron los criterios de elegibilidad, incluidos 299 participantes en 11 centros. La prueba de cetonas en sangre en comparación con la prueba de orina se asoció con una menor frecuencia de hospitalización (un estudio), una reducción del tiempo de recuperación de la cetoacidosis diabética (tres estudios), los beneficios de costos (un estudio) y una mayor satisfacción (un estudio, solo grupo de intervención).

Klocker et al (2013) concluyeron que hay evidencia que sugiere que la prueba de β -hidroxibutirato en sangre es más efectiva que la prueba de acetoacetato en orina para reducir la evaluación del departamento de emergencias, la hospitalización y el tiempo de recuperación de la cetoacidosis diabética, así como también para reducir potencialmente el gasto en atención médica. Se necesitan más investigaciones tanto en jóvenes como en adultos.

Kuru et al (2016) publican los resultados de un estudio transversal con el objetivo de comparar cetonas en orina y cetonas en sangre capilar en pacientes cuyos niveles de glucosa sérica eran ≥ 150 mg / dl. En este estudio prospectivo transversal, se realizaron mediciones de beta-hidroxibutirato en sangre por punción en el dedo, gases en sangre arterial y cetonas en orina de pacientes cuyos niveles de glucosa sérica eran 150 mg / dl o más en el departamento de emergencias del Hospital de Capacitación e Investigación de Tepecik, en Izmir Turquía (Kuru et al., 2016).

Kuru et al (2016) incluyeron en el estudio a un total de 265 pacientes. La edad media de los pacientes fue de $62,4 \pm 14,9$ años y el 65,7% eran mujeres. Se determinó que la media de los niveles de cetonas en sangre capilar de los pacientes era $0,524 \pm 0,9$ mmol / L (mín...: 0 mmol / L, máx.: 6,7 mmol / L). En 29 (13,1%) de los 221 pacientes cuyos niveles de cetonas en orina fueron negativos, los niveles de cetonas en sangre de punción digital fueron positivos. Tres de estos pacientes presentaban cetonémicos graves, seis cetonémicos moderados y 20 cetonémicos leves. Los autores concluyeron que en los pacientes ingresados en el servicio de urgencias con un nivel de glucosa en sangre de 150 mg / dL o más, realizar una medición de cetonas en sangre capilar en lugar de una medición de cetonas en orina fue un mejor predictor de cetonemia.

Norgren et al (2020) publicaron un artículo con el objetivo de informar los resultados de un análisis secundario sobre cetoacidosis nutricional basado en un estudio en voluntarios adultos sanos que trato de responder a la siguiente pregunta: ¿Cómo se relacionan entre sí las diferentes medidas de cetonas en términos de correlación y concordancia? Quince voluntarios sanos, de 65 a 73 años, 53% mujeres, que seguían su dieta habitual, fueron reclutados en una unidad hospitalaria en Suecia. Se utilizó como resultado principal los niveles de betahidroxibutirato capilar y otras dos medidas de BHB en el estudio con fines de validación y exploración (Norgren et al., 2020).

Norgren et al (2020) indujeron cetosis en el rango de 0-1,5 mmol / L en 15 voluntarios sanos mediante la ingesta de ácidos grasos de cadena media después de un ayuno de 12 h. Se evaluó β -hidroxibutirato de cuerpos cetónicos en sangre completa venosa (BHBv) en 12 puntos de tiempo durante 4 h. También se analizó sangre capilar (BHBc) en tres puntos de tiempo, y una prueba de laboratorio determinó las cetonas totales (TK) en plasma (BHBp + acetoacetato) en cuatro puntos de tiempo. Adicionalmente se analizaron los registros disponibles de un total de 180 casos incluyeron datos simultáneos sobre BHBv, BHBc, BHBp y TK. TK se correlacionó con BHBp (r de Pearson = 0,99), BHBv (r = 0,91) y BHBc (r = 0,91), todos P <0,0001. BHBv y BHBp tuvieron una buena concordancia en valores absolutos. Sin embargo, la pendiente entre BHBc y BHBv, medida con el mismo dispositivo, estaba en el rango de 0,64-0,78 en diferentes modelos de regresión, lo que indica concentraciones de BHB sustancialmente más altas en sangre capilar que en sangre venosa.

2.2. Antecedentes en Latino América

Zambrano et al (2019) estudiaron la relación de la glucemia capilar y la cetonemia en el paciente asintomático fuera del ambiente hospitalario, lo cual refleja las condiciones normales en que un paciente vive día con día fuera del consultorio. Los autores estudiaron 61 pacientes con diagnóstico de DMT2 procedentes de la ciudad de Nuevo León México, que cumplieran con ayuno de 8-12hrs y no haber realizado ejercicio vigoroso el día previo. Se analizó una muestra de sangre venosa para HbA1c y glucosa plasmática en ayuno y una muestra de sangre capilar para medición de 3-BHB. Se describió la prevalencia de cetonemia asintomática y se buscó la asociación con el grado de control metabólico en base a HbA1c y glucosa plasmática en ayuno (Zambrano Santos, 2019).

Zambrano et al (2019) encontraron una prevalencia de cetonemia asintomática de 16.4%. No se encontró asociación entre el grado de control metabólico y la presencia de cetonemia asintomática. Los autores concluyeron que la prevalencia de cetonemia asintomática en la población estudiada es diferente que la reportada previamente en la literatura y que la cetonemia asintomática no está asociada con el control glucémico definido por HbA1c o por glucosa plasmática en ayuno.

2.3. Antecedentes en Nicaragua.

Posterior a la búsqueda en las principales bases de datos de revistas internacionales y nacionales, y en las bases de los centros de documentación de las universidades de Nicaragua, no se encontró ningún estudio relacionado o similar con la temática.

III. JUSTIFICACIÓN

Originalidad: Basado en la búsqueda exhaustiva de estudios similares, para lo cual se consultaron diferentes bases de datos en la bibliografía científica especializada, se encontró que en el país se carece de un estudio similar lo que motivó a profundizar en esta temática y realizar la presente investigación. Este estudio fundamenta su originalidad también en el hecho de que explora un grupo que ha sido poco investigado que corresponde a los pacientes con glicemia ≥ 150 mg/dl sin datos sugestivo de cetoacidosis, por lo que se pretende explorar cómo se comporta la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar con los niveles de glicemia y cetonuria, en este grupo de pacientes.

Conveniencia institucional: Generar información local, propia de la institución hospitalaria facilitará establecer la utilidad clínica de implementar la determinación de betahidroxibutirato en el contexto de la evaluación y monitoreo del paciente diabético que acude al servicio de emergencia, con el propósito de realizar una mejor caracterización del riesgo de complicación aguda.

Relevancia social: En Nicaragua la prevalencia de diabetes es de aproximadamente el 10% de la población adulta, por lo que representa un serio problema de salud pública asociado a frecuentes complicaciones agudas y a requerimientos de atención especializada de emergencia. Por lo que esta investigación tendrá relevancia social ya que los resultados podrán beneficiar la salud, el bienestar, el nivel y la calidad de vida de la población con diabetes.

Valor teórico: A la fecha existe abundante evidencia de la utilidad de la determinación de betahidroxibutirato, en el estudio del riesgo de cetoacidosis, en pacientes con glicemias superiores a 250 mg/dL. Sin embargo, es poca la información sobre su utilidad en el paciente con glicemias ≥ 150 mg/dL y se ha investigado poco la correlación con los niveles de cuerpos cetónicos en orina y sangre capilar. Por lo que esta investigación contribuirá a la temática.

Relevancia metodológica: Al ser un estudio prospectivo correlacional, brinda mayor validez a los resultados y por lo tanto puede ser tomados en cuenta a la hora de establecer las

estrategias de monitoreo y evaluación del paciente diabético con hiperglicemia que acude a una unidad de emergencia hospitalaria.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

4.1. Caracterización

La medición tanto a nivel de suero como capilar de niveles de betahidroxibutirato se ha considerado como una herramienta confiable para reconocer una cetogénesis incipiente antes de la detección de cetonuria incluso en paciente con glicemia por encima de 150 mg/dl. A pesar que la determinación de cetonuria es un método de rutina en las unidades de emergencia hospitalaria, existe evidencia que demuestra que este método es insuficiente porque proporciona información parcial y retardada sobre las cetonas durante el proceso de cetogénesis en los pacientes en riesgo.

4.2. Delimitación

Hasta la fecha la información sobre esta temática es escasa en países en vía de desarrollo y es ausente en las unidades hospitalarias nicaragüense. A pesar de que este método no está disponible como método de rutina, la utilidad clínica observada en países desarrollados motivó a investigar esta temática en Nicaragua, en pacientes adultos con diabetes tipo2 en hiperglicemia que asistieron al servicio de emergencia del Hospital Bautista durante el año 2020.

4.3. Formulación

Ante lo expuesto nos formulamos el siguiente problema de investigación:

¿Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020?

4.4. Preguntas de sistematización

Las preguntas de investigación a abordar son:

¿Cuáles son las características sociodemográficas, comorbilidades y parámetros hemodinámicos, al momento de ingreso a la emergencia, en los pacientes en estudio?

¿Cuál es la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar con los resultados de glucosa capilar y glicemia venosa, al momento de ingreso a la emergencia, en el grupo de pacientes en estudio?

¿Cuál es la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de acetoacetato en orina, en el grupo en estudio?

¿Cuál es la asociación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar con niveles de sodio sérico, potasio sérico y recuento de leucocitos, en los pacientes en estudio?

V. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

5.2. Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, comorbilidades y parámetros hemodinámicos al momento de ingreso a la emergencia, en los pacientes en estudio.
2. Correlacionar los niveles de betahidroxibutirato capilar con los resultados de glucosa capilar y glicemia venosa, al momento de ingreso a la emergencia, en el grupo de pacientes en estudio.
3. Establecer la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de acetoacetato en orina, en el grupo en estudio.
4. Asociar los niveles de betahidroxibutirato capilar con niveles de sodio y potasio sérico y recuento de leucocitos, en los pacientes en estudio.

VI. MARCO TEÓRICO

6.1. Generalidades

6.1.1. Cuerpos cetónicos

El término "cuerpos cetónicos" se refiere a tres moléculas, acetoacetato (AcAc), 3 - β - hidroxibutirato (3HB) y acetona. AcAc se acumula durante el metabolismo de los ácidos grasos en condiciones bajas en carbohidratos. El 3HB se forma a partir de la reducción de AcAc en las mitocondrias. Estos dos cuerpos cetónicos predominantes son compuestos ricos en energía que es transportada desde el hígado a otros tejidos. La acetona se genera por descarboxilación espontánea de AcAc y es responsable del olor dulce en el aliento de las personas con cetoacidosis (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Puchalska & Crawford, 2017).

Durante los períodos de deficiencia de glucosa, los cuerpos cetónicos desempeñan un papel clave en el ahorro de la utilización de glucosa y la reducción de la proteólisis. A diferencia de la mayoría de los otros tejidos, el cerebro no puede utilizar los ácidos grasos para obtener energía cuando los niveles de glucosa en sangre se ven comprometidos. En este caso, los cuerpos cetónicos proporcionan al cerebro una fuente alternativa de energía, que asciende a casi 2/3 de las necesidades energéticas del cerebro durante períodos de ayuno prolongado e inanición. Los cuerpos cetónicos estimulan la liberación de insulina in vitro, generan radicales de oxígeno y provocan la peroxidación de lípidos. La peroxidación de lípidos y la generación de radicales de oxígeno pueden desempeñar un papel en la enfermedad vascular en la diabetes (Ruan & Crawford, 2018; Scott & Deuster, 2017).

Los cuerpos cetónicos están presentes en pequeñas cantidades en la sangre de individuos sanos durante el ayuno o el ejercicio prolongado. Se encuentran cantidades anormalmente grandes de cuerpos cetónicos en la sangre de personas que padecen cetoacidosis diabética, cetoacidosis alcohólica, intoxicación por salicilatos y otras afecciones raras. Los cuerpos cetónicos se han utilizado como marcadores del metabolismo energético hepático después de un trasplante de hígado. En estos casos, las medidas de cetonas séricas o urinarias pueden ser útiles para evaluar la gravedad de la enfermedad subyacente y controlar el tratamiento (Lori Laffel, 1999).

6.1.2. *Metabolismo del cuerpo cetónico*

El metabolismo del cuerpo cetónico incluye tanto cetogénesis como cetólisis. Estas actividades bioquímicas permiten que la energía derivada de las grasas se genere en el hígado y la utilicen otros órganos, como el cerebro, el corazón, la corteza renal y el músculo esquelético cuando hay una disponibilidad limitada de carbohidratos o cuando los carbohidratos no se pueden usar de manera efectiva. Por ejemplo, después de un ayuno nocturno, los cuerpos cetónicos suministran entre el 2 y el 6% de las necesidades energéticas del cuerpo, mientras que entre el 30 y el 40% de las necesidades energéticas después de un ayuno de 3 días (Fukao et al., 2014; Newman & Verdin, 2014a; Veech, Chance, Kashiwaya, Lardy, & Cahill, 2001).

6.1.2.1. *Cetogénesis*

La cetogénesis es el proceso mediante el cual los ácidos grasos se transforman en AcAc y 3HB. Este proceso tiene lugar en las mitocondrias de los hepatocitos perivenosos. La producción de ácidos grasos y su conversión en combustible o en cuerpos cetónicos está determinada por varios factores. La epinefrina y el glucagón estimulan la producción de ácidos grasos en el tejido adiposo y la insulina la inhibe. La acetil CoA es el vínculo con el ciclo del ácido cítrico que sigue a la glucólisis de la glucosa o la β -oxidación de los ácidos grasos. Para ingresar al ciclo del ácido cítrico, la acetil CoA primero se condensa con oxaloacetato. El oxaloacetato se deriva del piruvato durante la glucólisis. Por lo tanto, es esencial tener un nivel de glucólisis que proporcione suficiente oxaloacetato para condensarse con acetil CoA. Si los niveles de glucosa se vuelven demasiado bajos (por ejemplo, durante el ayuno o los niveles bajos de insulina en la diabetes), entonces el oxaloacetato se utiliza preferentemente en el proceso de gluconeogénesis, en lugar de condensarse con acetil CoA. A continuación, la acetil CoA se desvía a la formación de cuerpos cetónicos (Fukao et al., 2014; Newman & Verdin, 2014a).

En adultos sanos, el hígado es capaz de producir hasta 185 g de cuerpos cetónicos por día. El proceso incluye los siguientes pasos: β -oxidación de ácidos grasos a acetil CoA, formación de acetoacetil CoA, conversión de acetoacetil CoA a 3-hidroxi-3-metilglutaril

CoA (HMG CoA) y luego a AcAc; y finalmente reducción de AcAc a 3HB (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

La conversión de acetil CoA en acetoacetil CoA es catalizada por 3-cetotiolasa (Figura 3). La HMG CoA se forma a partir de acetoacetil CoA por la HMG CoA sintasa mitocondrial (mHS). Este paso es estimulado por la inanición, los niveles bajos de insulina y el consumo de una dieta alta en grasas²⁴. La HMG CoA también se produce a partir de aminoácidos cetogénicos como leucina, lisina y triptófano mediante un proceso enzimático independiente. A continuación, la HMG CoA se escinde para liberar AcAc en una etapa mediada por la HMG CoA liasa (HL). La reducción de AcAc a 3HB es catalizada por 3-hidroxiacetil CoA deshidrogenasa (HBD), una enzima dependiente de fosfatidil colina. Durante este paso, NADH se oxida a NAD⁺ y, como consecuencia, la relación final de 3HB a AcAc en la sangre depende del potencial redox (es decir, la relación NADH / NAD⁺) dentro de las mitocondrias hepáticas (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

El acetoacetato y el 3HB son ácidos orgánicos de cadena corta (4 carbonos) que pueden difundirse libremente a través de las membranas celulares. Por tanto, los cuerpos cetónicos pueden servir como fuente de energía para el cerebro (que no utiliza ácidos grasos) y los demás órganos mencionados anteriormente²⁵. Los cuerpos cetónicos se filtran y reabsorben en el riñón. A pH fisiológico, estos ácidos orgánicos se disocian completamente. La gran carga de iones de hidrógeno generada durante su producción patológica, en la cetoacidosis diabética, por ejemplo, sobrepasa rápidamente la capacidad tampón normal y conduce a una acidosis metabólica con un aumento de la brecha aniónica (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

6.1.2.2. *Control de la cetogénesis*

La tasa de cetogénesis depende de la actividad de tres enzimas: lipasa sensible a hormonas (o lipasa de triglicéridos), que se encuentra en los adipocitos periféricos, acetil CoA carboxilasa y mHS, que se encuentran en el hígado. Las dos primeras de estas enzimas, la lipasa sensible a hormonas y la acetil CoA carboxilasa, están a su vez exquisitamente controladas por el nivel de insulina circulante²⁶, que actúa para inhibir la cetogénesis, y la epinefrina y el glucagón, que actúan para estimular la cetogénesis. La insulina inhibe la

lipólisis y estimula la lipogénesis mediante la desactivación de la lipasa sensible a hormonas y la activación de la acetil CoA carboxilasa, respectivamente. En otras palabras, una relación glucagón / insulina baja inhibe la cetogénesis, mientras que una relación glucagón / insulina alta, como ocurre con el ayuno o la diabetes, favorece la cetogénesis mediante la promoción de la lipólisis en el adipocito y la estimulación de la oxidación β de los ácidos grasos libres en el hígado (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

La lipasa sensible a hormonas cataliza la conversión de triglicéridos en diglicéridos para una mayor degradación a los ácidos grasos libres que sirven como sustrato para la cetogénesis. Por otro lado, la acetil CoA carboxilasa cataliza la conversión de acetil CoA en malonil CoA, aumentando el nivel hepático del sustrato primario de biosíntesis de ácidos grasos. Los niveles de malonil CoA varían en el hígado directamente de acuerdo con la tasa de síntesis de ácidos grasos e inversamente con la tasa de oxidación de ácidos grasos³¹. Por tanto, la malonil CoA juega un papel fundamental en la regulación de la cetogénesis. Los niveles bajos de malonil CoA estimulan el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias a través del transbordador de carnitina para su oxidación a cuerpos cetónicos. Malonil CoA normalmente inhibe la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT 1), la enzima que transporta acil CoA graso a través de la membrana mitocondrial (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

La insulina inhibe la cetogénesis al desencadenar la desfosforilación de la lipasa sensible a hormonas y activa la lipogénesis al estimular la acetil CoA carboxilasa. En los adipocitos, la desfosforilación de la lipasa sensible a hormonas inhibe la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, el paso limitante en la liberación de ácidos grasos libres del adipocito. Esto reduce así la cantidad de sustrato que está disponible para la cetogénesis. Además, la desfosforilación mediada por insulina de los sitios inhibidores en la acetil CoA carboxilasa hepática aumenta la producción de malonil CoA y simultáneamente reduce la velocidad a la que los ácidos grasos pueden ingresar a las mitocondrias hepáticas para la oxidación y la producción de cuerpos cetónicos (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

El glucagón estimula la cetogénesis al desencadenar la fosforilación de la lipasa y la acetil CoA carboxilasa por la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico. En los

adipocitos, la fosforilación de la lipasa por la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico estimula la liberación de ácidos grasos de los triglicéridos. El glicerol se difunde libremente desde el tejido adiposo hacia la circulación para su transporte al hígado. Los ácidos grasos libres ingresan a la circulación y viajan unidos a la albúmina para su absorción y metabolismo en otros tejidos como el corazón, el músculo esquelético, el riñón y el hígado. En los hepatocitos, la fosforilación de la acetil CoA carboxilasa por la proteína quinasa dependiente de AMP cíclico reduce la producción de malonil CoA que, a su vez, estimula la captación de ácidos grasos por las mitocondrias y, por lo tanto, aumenta la cantidad de sustrato disponible para la cetogénesis (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

La HMG CoA sintasa (mHS) mitocondrial hepática es la tercera enzima clave involucrada en el control de la cetogénesis. La actividad de esta enzima aumenta con la inanición y una dieta rica en grasas, y la insulina la disminuye. Estos factores modulan la actividad del mHS al alterar la producción de ARNm y la fase postraduccional de la síntesis de proteínas a través de la succinilación reversible de la propia enzima. El aumento de la actividad de mHS conduce a la producción de cuerpos cetónicos (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021).

6.1.2.3. *Cetólisis*

La cetólisis es el proceso mediante el cual los cuerpos cetónicos se convierten en energía que se puede utilizar para alimentar diversas actividades metabólicas intracelulares. La cetólisis ocurre en las mitocondrias de muchos órganos extrahepáticos. El sistema nervioso central depende particularmente de la liberación de cuerpos cetónicos producidos en el hígado para el proceso de cetólisis, ya que la cetogénesis ocurre muy lentamente, si es que ocurre, en el sistema nervioso central. La cetólisis implica dos pasos clave (Figura 5), la reconstitución de acetoacetil CoA de AcAc por la enzima succinil CoA-oxoácido transferasa (SCOT) y la posterior escisión de un grupo acetilo de acetoacetil CoA para formar acetil CoA por la enzima metilacetoacetil CoA tiolasa (ESTERA) (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Edwards & Mohiuddin, 2021; Rojas-Morales, Pedraza-Chaverri, & Tapia, 2020).

SCOT es el paso determinante de la velocidad en la cetólisis. La actividad de SCOT es mayor en el corazón y los riñones, seguidos por el sistema nervioso central y el músculo esquelético. La actividad de SCOT también está presente, pero a niveles muy bajos, en el

hígado. Debido a la gran masa de músculo esquelético, este tejido representa la fracción más alta del metabolismo total de cuerpos cetónicos en el estado de reposo. La actividad de SCOT está regulada negativamente por niveles intracelulares altos (> 5 mM) de AcAc. Este fenómeno es responsable del aumento observado en los niveles circulantes de cuerpos cetónicos durante las primeras fases (3 días a 2 semanas) de la inanición, a pesar de las tasas relativamente constantes de cetogénesis hepática durante este período (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; L. Laffel, 1999).

MAT, la enzima responsable del segundo paso clave en la cetólisis, también está presente en el hígado, el lugar principal de la cetogénesis. En los tejidos extrahepáticos, esta enzima tiende a mejorar la producción de acetil CoA a partir de acetoacetil CoA como se mencionó anteriormente. En el hígado, sin embargo, MAT juega un papel clave en la cetogénesis³⁶; en este caso, MAT ayuda a crear acetoacetil CoA, el sustrato de la HMG CoA sintasa mitocondrial (mHS) (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; L. Laffel, 1999).

6.2. Niveles corporales de cetonas

Los niveles de cuerpos cetónicos circulantes varían entre poblaciones de individuos normales, incluso después de controlar la edad y la duración del ayuno. Esto se debe presumiblemente a variaciones en la tasa metabólica basal, las reservas de glucógeno hepático y las diferencias en la movilización de aminoácidos de las proteínas musculares.

Se observan elevaciones marcadas en los niveles circulantes de cuerpos cetónicos en ciertos estados fisiopatológicos, como la cetoacidosis diabética. Los niveles de cuerpos cetónicos circulantes varían desde <0.5 mM en ciertos sujetos postprandiales hasta > 25 mM en sujetos con cetoacidosis diabética. (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999)

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que los niveles séricos normales de cuerpos cetónicos pueden definirse como $<0,5$ mM; la hipercetonemia se puede definir como niveles superiores a $1,0$ mM y la cetoacidosis se puede definir como niveles superiores

a 3,0 mM2 (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Kraus, Kocijancic, Kluttig, & Ludwig-Kraus, 2020).

La proporción de cuerpos cetónicos, definida como la proporción de 3HB circulante a AcAc, es aproximadamente 1 después de una comida, pero aumenta a casi 6 después de un ayuno prolongado (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Kraus et al., 2020).

La proporción de cuerpos cetónicos también puede estar marcadamente elevada en la cetoacidosis diabética, cetoacidosis alcohólica, hipoxia grave, enfermedad hepática en etapa terminal, isquemia hepática, diversos trastornos metabólicos e insuficiencia orgánica múltiple (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Kraus et al., 2020).

Todos estos estados patológicos se caracterizan por cambios en el potencial redox dentro de las mitocondrias hepatocelulares, de modo que hay niveles bajos de la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida adenina (NADH) y niveles altos de la forma oxidada de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺) (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Kraus et al., 2020).

6.3. Cetosis

La cetosis es casi siempre una condición transitoria que se caracteriza por niveles elevados de cuerpos cetónicos en suero. Tanto la hipercetonemia como la cetoacidosis se consideran formas de cetosis. Las causas más comunes de cetosis son "fisiológicas", en las que hay niveles de cuerpos cetónicos circulantes de leve a moderadamente elevados en respuesta al ayuno (especialmente durante la infancia o el embarazo), el ejercicio prolongado o una dieta cetogénica (rica en grasas). La cetosis también puede ser causada por procesos patológicos tales como los precipitados por enfermedades endocrinas que incluyen diabetes mellitus, deficiencia de cortisol y deficiencia de hormona del crecimiento; ingestión tóxica de etanol o salicilatos. Las causas patológicas más comunes de cetosis son la cetoacidosis diabética y las cetoacidosis tóxicas, especialmente las asociadas con la abstinencia después del consumo excesivo de alcohol (cetoacidosis alcohólica), la sobredosis de salicilato y la ingestión de alcohol isopropílico (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; Edwards & Mohiuddin, 2021).

6.3.1. *Cetosis fisiológica*

La cetosis fisiológica ocurre con bastante facilidad en el período neonatal y durante el embarazo. En los recién nacidos, la producción de cetonas se activa por el alto contenido de grasa de la leche. La hipercetonemia leve resultante no se asocia con cetonuria. La cetonuria en recién nacidos es anormal y sugiere un error innato del metabolismo. En los niños pequeños, la hipercetonemia se manifiesta dentro de las 24 h posteriores al inicio del ayuno. Las infecciones leves en este grupo de edad, especialmente aquellas asociadas con vómitos y diarrea, comúnmente hacen que los niveles de cuerpos cetónicos se eleven por encima de 1.0 mM y ocasionalmente en el rango de cetoacidosis franca. Los niños de esta edad son, por tanto, más susceptibles a la cetosis fisiológica debido a sus reservas hepáticas disminuidas de glucógeno y a su sistema nervioso central proporcionalmente más grande que los adultos, en quienes los niveles de cuerpos cetónicos se elevan por encima de 1,0 mM solo después de un ayuno de aproximadamente 3 días, aumentando aún más a una meseta de 6 a 8 mM después de 4 semanas de inanición (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; Edwards & Mohiuddin, 2021).

El embarazo se asocia con elevaciones de dos a tres veces en los niveles de cuerpos cetónicos maternos al inicio⁴⁶ y un aumento rápido y exagerado de estos niveles en respuesta a un ayuno. Los cuerpos cetónicos se pueden detectar en la orina de personas normales que están en ayunas y en aproximadamente el 30% de las muestras de la primera mañana de mujeres embarazadas. Se ha encontrado que los cuerpos cetónicos atraviesan la placenta libremente⁴⁹. En modelos de roedores, los períodos prolongados de cetosis materna se han asociado con malformaciones fetales, incluidos defectos del tubo neural (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; Edwards & Mohiuddin, 2021).

Las dietas cetogénicas y el ejercicio prolongado también están asociados con la cetosis fisiológica. Las dietas cetogénicas, que se utilizan en ciertos programas de reducción de peso⁵¹ y que se han utilizado para tratar a pacientes con epilepsia refractaria, contienen al menos el 50% de sus calorías en forma de grasa. Este grado de contenido de grasa es casi el doble del que se encuentra en la dieta típica de las personas en los países desarrollados. El ejercicio prolongado también se asocia con hipercetonemia leve, con niveles de cuerpos

cetónicos que no es infrecuente que se elevan al rango de 1 a 2 mM⁵² (Cantrell & Mohiuddin, 2021; Dhillon & Gupta, 2021; Edwards & Mohiuddin, 2021).

6.3.2. *Cetoacidosis diabética*

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (HHNS) son dos complicaciones metabólicas agudas graves de la diabetes. De estas dos complicaciones, sólo la CAD se asocia con niveles elevados de cuerpos cetónicos en la sangre. En los últimos años se han publicado varias revisiones exhaustivas de la CAD (Ghimire & Dhamoon, 2021).

Este artículo proporciona una breve descripción general de la CAD y un resumen detallado del metabolismo de las cetonas en este entorno patológico. El estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico no se analiza con más detalle (Ghimire & Dhamoon, 2021).

La CAD es un proceso patológico agudo que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en sangre, niveles elevados de cuerpos cetónicos en sangre y acidosis metabólica. Estos trastornos metabólicos son causados por una falta efectiva de insulina y elevaciones simultáneas de las hormonas contrarreguladoras glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento. La CAD ocurre con mayor frecuencia en pacientes con diabetes tipo 1, aunque puede ocurrir en pacientes con diabetes tipo 2 (Ghimire & Dhamoon, 2021).

La CAD se desencadena por infecciones, omisión o uso inadecuado de insulina, diabetes de nueva aparición y otros eventos, como el estrés asociado con la cirugía. En el caso de la diabetes tipo 2, los afroamericanos obesos representan un subconjunto con una mayor probabilidad de cetoacidosis que otros subconjuntos de tipo 2 (Ghimire & Dhamoon, 2021).

El desarrollo de CAD se debe muy probablemente al deterioro de la secreción de insulina. A diferencia de los pacientes con diabetes tipo 1, dos tercios de los pacientes obesos con diabetes tipo 2 y CAD pudieron mantener un buen control metabólico durante el seguimiento cuando se suspendió el tratamiento con insulina (Ghimire & Dhamoon, 2021).

El tratamiento de la CAD generalmente implica hospitalización, infusiones continuas de insulina, rehidratación, reemplazo cuidadoso de electrolitos, restauración del equilibrio ácido / base y manejo de cualquier infección subyacente u otro evento precipitante (Ghimire & Dhamoon, 2021).

Desde el momento de la descripción original de la CAD por Dreschfeld en 1886 hasta el descubrimiento de la insulina casi 40 años después, la mortalidad por esta afección se acercó al 100%. A principios de la década de 1930, sin embargo, la mortalidad había disminuido al 30%, y para 1960 los Institutos Nacionales de Salud informaron una mortalidad del 10% por CAD. Sin embargo, incluso en la década de 1990, la CAD se asocia con tasas de mortalidad en el rango de 4 a 5%. La mortalidad por CAD suele deberse a complicaciones como edema cerebral, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y fenómenos tromboembólicos (Ghimire & Dhamoon, 2021; L. Laffel, 1999).

6.3.3. Metabolismo del cuerpo cetónico en la CAD

En la cetoacidosis diabética, la falta efectiva de insulina y las elevaciones concomitantes de hormonas contrarreguladoras se combinan para estimular la lipólisis en el tejido adiposo y la cetogénesis en el hígado. De hecho, la deficiencia de insulina es el regulador más importante de la cetogénesis. La lipólisis, la descomposición de los triglicéridos, está mediada por la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo. La lipasa sensible a hormonas se activa tanto por la deficiencia de insulina como por el aumento de las hormonas contrarreguladoras, el medio hormonal preciso que caracteriza a la CAD. Este mismo medio hormonal inhibe la síntesis de lípidos y la reesterificación en los adipocitos. El impacto neto de estos eventos en el tejido adiposo es la liberación a la circulación de grandes cantidades de ácidos grasos libres (AGL) (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

Los AGL circulantes son tanto el sustrato principal para la cetogénesis como el principal estimulante para que ocurra este proceso. En el hígado de pacientes con CAD activa, la falta efectiva de insulina y los altos niveles de hormonas contrarreguladoras se combinan para alterar la reesterificación de FFA (Ácidos grasos libres) y para catalizar los procesos por los cuales FFA se transportan a las mitocondrias y posteriormente se convierten

en cuerpos cetónicos (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

El transporte de FFA a las mitocondrias hepáticas se ve reforzado por reducciones mediadas por glucagón en la malonil-CoA citosólica, que elimina la inhibición de la carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT1). Malonil-CoA inhibe competitivamente CPT1, la enzima que transporta acil CoA graso a través de las membranas mitocondriales hepáticas. Dentro de las mitocondrias, el acil CoA graso normalmente se somete a una β -oxidación a acetil CoA, y el acetil CoA a su vez se deriva al ciclo del ácido tricarboxílico. En la CAD, sin embargo, el enorme suministro de acil CoA graso y la deficiencia de oxaloacetato sobrepasa estas vías bioquímicas normales. Cuando esto ocurre, se oxidan cantidades excesivas de derivados grasos de acil CoA para formar cuerpos cetónicos y se liberan grandes cantidades de 3HB y AcAc en la sangre (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

Además de la generación de niveles anormalmente altos de cuerpos cetónicos en la sangre, la CAD también se asocia con una alteración en la proporción de estos dos cuerpos cetónicos. Esta proporción aumenta a 3: 1 o más (hasta 10: 1) en la CAD, con niveles relativamente altos de 3HB que se generan como resultado del estado muy reducido de las mitocondrias hepáticas en el paciente con CAD (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

El aumento de los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre de los pacientes con CAD se compensa en cierta medida por una mayor utilización en el cerebro, el músculo esquelético y los riñones (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

Los cuerpos cetónicos también se filtran en grandes cantidades por los riñones y la fracción que no se reabsorbe se excreta en la orina. En la CAD, la hipoinsulinemia actúa para disminuir el aclaramiento renal de los cuerpos cetónicos a través de mecanismos poco claros.

La utilización de cuerpos cetónicos por el músculo esquelético se reduce a medida que los mecanismos de captación se saturan³⁴. La capacidad de captación de 3HB en el músculo se reduce en la diabetes y la insulina no aumenta más la tasa de captación de 3HB.

Sin embargo, es la tasa de producción de cetonas, no una absorción alterada, lo que parece ser el factor principal en la hipercetonemia (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

En cualquier caso, como regla, la tasa de generación de cuerpos cetónicos siempre excede las tasas combinadas de utilización y excreción de cuerpos cetónicos en la CAD. Son posibles concentraciones plasmáticas de cuerpos cetónicos superiores a 200-300 veces superiores a las observadas en el estado de ayuno normal. 3HB y AcAc son ácidos orgánicos fuertes que se disocian completamente a pH fisiológico. El aumento rápido y progresivo asociado de la concentración sérica de iones de hidrógeno supera con creces la capacidad tampón del suero y los tejidos, y el resultado es el desarrollo de acidosis metabólica (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

Un tercer cuerpo cetónico, la acetona, se forma mediante la descarboxilación espontánea de AcAc en pacientes con CAD. La acetona, aunque está presente en concentraciones anormalmente altas durante la CAD, no contribuye a la acidosis metabólica, ya que no se disocia para producir iones de hidrógeno. La acetona es muy soluble en grasas y se excreta lentamente a través de los pulmones. Genera el olor aromático distintivo en el aliento de los pacientes con CAD (Fukao et al., 2014; Ghimire & Dhamoon, 2021; Hayes Dorado, 2015; Kanikarla-Marie & Jain, 2016; L. Laffel, 1999).

6.4. Medición de cuerpos cetónicos en la práctica clínica

En la década de 1970, la monitorización de pacientes con diabetes generalmente incluía análisis de orina de rutina en el hogar para detectar glucosa y cuerpos cetónicos combinados con determinaciones ocasionales de laboratorio de glucosa en sangre. Las cetonas urinarias se utilizaron principalmente en pacientes con diabetes insulino dependiente tipo 1 para detectar una CAD inminente. Los médicos reservaron la prueba de glucosa en sangre venosa para tratar las complicaciones metabólicas agudas y las enfermedades intercurrentes, y para investigar síntomas nuevos o que empeoran. El análisis de sangre para cetonas, generalmente de naturaleza cualitativa, se reservó para el dominio de las salas de emergencia y las salas médicas, donde se utilizó para el diagnóstico diferencial de la acidosis

metabólica y como un complemento en el tratamiento de la CAD(Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Møller, 2020; Newman & Verdin, 2014b).

Los avances técnicos en la auto monitorización de la glucosa en sangre, combinados con la prueba de que el control agresivo de los niveles de glucosa en sangre reduce la incidencia de complicaciones, ha fomentado cambios drásticos tanto en los métodos de medición de la glucosa como en los objetivos de la monitorización de la glucosa. En la década de 1990, el autocontrol del paciente de los niveles de glucosa en sangre (AMG) mediante punción digital ha reemplazado a la prueba de glucosa en orina como el enfoque recomendado para el control domiciliario de la diabetes, y la prueba de hemoglobina glucosilada en la clínica se ha convertido en un enfoque aceptado para evaluar el control de la diabetes a largo plazo Arora, 2012 #10}(K. Dhatariya, 2016; Møller, 2020; Newman & Verdin, 2014b).

6.4.1. Métodos tradicionales de análisis de cetonas

En contraste con estos sorprendentes avances en el enfoque del control de la glucosa, el proceso mediante el cual se miden los cuerpos cetónicos en orina y sangre, y las indicaciones clínicas para hacerlo, no han cambiado significativamente en 25 años. Las pruebas de cetonas en orina siguen siendo una parte tradicional del seguimiento de los pacientes, especialmente para aquellos con diabetes tipo 1, y las pruebas de cetonas en sangre siguen centradas en el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones ácido básicas agudas como la CAD. La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda que todas las personas con diabetes deben analizar su orina para detectar cetonas durante períodos de enfermedad aguda o estrés, cuando los niveles de glucosa en sangre están constantemente elevados, durante el embarazo o cuando hay síntomas que sugieran cetoacidosis (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

Las pruebas comerciales de cetonas para orina y sangre se basan en la reacción química, en la que AcAc en una muestra de orina o sangre reacciona en presencia de álcali con nitroprusiato (nitroferricianuro) para producir un complejo de color púrpura en una tira reactiva o una tableta de prueba. Si se agrega glicina al reactivo de prueba, la prueba legal también puede detectar acetona en la muestra, aunque en menor grado. Sin embargo, ninguna

de las pruebas comerciales para cuerpos cetónicos reacciona a la presencia de 3HB en la muestra. La prueba es semicuantitativa; no mide la cantidad exacta de cetonas en orina o sangre (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

Algunas pruebas comerciales para cuerpos cetónicos contienen glicina y, por lo tanto, pueden detectar tanta acetona como AcAc, mientras que otras solo detectan AcAc. No hay evidencia de que ninguna de estas pruebas comerciales ofrezca ventajas sobre las demás. Las tiras de orina de múltiples pruebas utilizadas en el consultorio profesional o en el hospital utilizan la metodología mencionada anteriormente (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

6.4.2. Problemas con los enfoques tradicionales

La prueba convencional de cetonas con la prueba del nitroprusiato está asociada con varios problemas. Quizás el más básico es que los pacientes perciben que la prueba de cetonas en la orina es una experiencia desagradable y que requiere mucho tiempo, particularmente en esta era de promover la monitorización de la glucosa en sangre. Como resultado, las tasas de incumplimiento son excesivamente altas. Además, las pruebas comerciales de cetonas pueden proporcionar información engañosa en el diagnóstico y el tratamiento de la CAD o la CAD inminente, y se asocian con un riesgo significativo de resultados falsos positivos y falsos negativos (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

Las pruebas comerciales de cetonas se asocian con dificultades bien conocidas en su función como herramientas de diagnóstico y tratamiento de la CAD^{85, 109}. Por ejemplo, las cetonas se pueden encontrar en cantidades significativas en la orina de personas que no tienen CAD.

En el manejo de la CAD, las pruebas de cetonas en orina no son confiables para monitorear la recuperación debido a grados impredecibles de reabsorción de cuerpos cetónicos en los riñones y al hecho de que los cuerpos cetónicos pueden detectarse en la orina mucho después de que las concentraciones sanguíneas hayan vuelto a niveles normales (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

Los resultados de la prueba de cetonas en realidad pueden causar una falsa impresión de que la CAD no responde a la terapia, cuando en realidad se está dando una respuesta adecuada. El reactivo de nitroprusiato solo detecta AcAc, no 3HB. La proporción de cuerpos cetónicos en el contexto de CAD es inicialmente de 3: 1 (3HB: AcAc) o mayor. A medida que la CAD mejora con la terapia con insulina, hay una reducción general en los niveles de cuerpos cetónicos y una conversión coincidente de 3HB en AcAc, que es impulsada por un estado cada vez más oxidado en los hepatocitos.

El efecto neto de estos dos cambios es que los niveles de AcAc tienden a estabilizarse durante un período de tiempo incluso cuando los niveles de 3HB y los niveles generales de cuerpos cetónicos están cayendo precipitadamente. En tal circunstancia, la prueba de nitroprusiato, ya sea que se realice en orina o sangre, no detecta la mejoría general y puede conducir a aumentos innecesarios y potencialmente peligrosos en la terapia con insulina (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

Además, se ha informado que las pruebas de cetonas basadas en la reacción al nitroprusiato dan resultados falsos positivos en presencia de fármacos que contienen grupos sulfhidrilo, como el fármaco antihipertensivo Captopril®, mesna, N - acetilcisteína, dimercaprol y penicilamina.

Una abrumadora mayoría de laboratorios no sigue los procedimientos para eliminar o reconocer estos resultados falsos positivos. Se han informado casos en los que los pacientes recibieron o casi recibieron una terapia inapropiada con insulina debido a registros de cetonas falsos positivos (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

También se han informado lecturas falsas negativas cuando las tiras reactivas o tabletas de nitroprusiato se han expuesto al aire durante un período prolongado o cuando las muestras de orina son muy ácidas, como después de la ingestión de grandes cantidades de ácido ascórbico. Se ha informado CAD potencialmente prevenible en niños con diabetes tipo 1 debido a resultados de pruebas caseras de cetonas en orina falsamente negativas (K. Dhatariya, 2016; Lori Laffel, 1999; Newman & Verdin, 2014a).

6.5. Pruebas cuantitativas de 3HB en sangre.

La incapacidad de la prueba de nitroprusiato para detectar 3HB y la creciente creencia de que los niveles sanguíneos de 3HB podrían resultar útiles en el tratamiento de la CAD, así como proporcionar el potencial para evitar la CAD, han estimulado recientemente el desarrollo de ensayos para 3HB en la sangre. Se han desarrollado métodos enzimáticos rápidos para la cuantificación de los niveles de 3HB en muestras de pequeño volumen y al menos dos fabricantes ofrecen una prueba de cetonas en sangre basada en estos métodos. (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

El primero de estos sistemas lo comercializa GDS Diagnostics (Elkart, IN, EE. UU.), que es un analizador de mesa para uso en laboratorios clínicos y consultorios médicos. El sistema GDS determina los niveles de 3HB en una gota de sangre (25 μ l) en aproximadamente 2 minutos.

El rango de detección de 3HB para el sistema GDS es de 0 a 2 mM. Siguiendo los procedimientos recomendados, el rendimiento del sistema de diagnóstico GDS se comparó favorablemente con el de un analizador automático Hitachi 717 que normalmente se reserva para uso en laboratorio. Sin embargo, la necesidad de diluir la muestra con suero y la necesidad de analizar a temperatura ambiente son elementos disuasorios para el uso rápido y rutinario (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Abbott Laboratories, MediSense Products Inc. (Bedford, MA, EE. UU.) Ha introducido recientemente un segundo sistema para la cuantificación precisa de los niveles de 3HB en sangre. Precision Xtra™ Advanced Diabetes Management Systems es un dispositivo portátil fácil de usar que actualmente está disponible como una herramienta para el autocontrol de los niveles de 3HB en sangre en el hogar.

Este sistema puede medir los niveles de 3HB en una muestra de sangre por punción digital (5 μ l) en 30 segundos y es preciso para niveles de 3HB desde 0 mM hasta 6 mM. El sistema Precision Xtra™ utiliza una tarjeta de reactivo específica para 3HB y otra para glucosa. Esto permite a los usuarios evaluar los niveles de glucosa en suero durante el mismo procedimiento (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

6.5.1. Aplicaciones de las pruebas cuantitativas de sangre 3HB

Las determinaciones cuantitativas de los niveles de 3HB en la sangre parecen tener ciertas ventajas en la diabetes tipo 1, CAD, embarazo complicado por diabetes y manejo de cetoacidosis tóxicas y otras condiciones médicas en comparación con la prueba de nitroprusiato para cuerpos cetónicos. Como mínimo, la nueva prueba elimina el problema de los resultados falsos positivos causados por los fármacos que contienen sulfhidrilo (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Si bien no hay datos que respalden la hipótesis de que una prueba capilar para 3HB aumentaría el cumplimiento del paciente para la prueba de cetonas, el cambio de la prueba de glucosa en orina a la SMBG debería proporcionar un modelo predictivo razonable.

La Asociación Estadounidense de Diabetes recomienda que la mayoría de los pacientes con diabetes se realicen AMG entre 3 y 4 veces al día para reducir los niveles de glucosa en sangre a niveles normales o casi normales (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

No obstante, los datos de la encuesta nacional en países como Estados Unidos indican que solo el 33% de las personas con diabetes (incluido el 40% de las personas con diabetes tipo 1) realizan AMG incluso una vez al día (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

La evidencia disponible sugiere que la cuantificación de los niveles de 3HB en la sangre de pacientes con diabetes podría ser útil para los médicos que tratan a pacientes con diabetes. Por ejemplo, se encontró que los niveles de 3HB eran más sensibles que la prueba de nitroprusiato en la detección de subinsulinización y la evitación de CAD.

Además, hubo una disociación entre los niveles de glucosa sérica y los niveles séricos de 3HB en varios pacientes. Con base en estas observaciones, los niveles de 3HB, especialmente los que se determinan antes del desayuno, pueden ser un marcador metabólico sensible para estimar la idoneidad de la terapia con insulina (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Se encontró que los niveles séricos de 3HB estaban elevados en varios pacientes de Tipo 2 a pesar de los niveles normales de glucosa en sangre en ayunas si se trataban con dieta y / o medicamentos antidiabéticos orales y sin insulina. El papel de las pruebas de 3HB en pacientes con tipo 2 ciertamente requiere más investigación (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Los niveles séricos de 3HB son útiles para diseñar nuevos regímenes de insulina destinados a optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes Tipo 1 con antecedentes de hipoglucemia nocturna.

Otro tema más importante es si el uso doméstico del análisis de sangre 3HB puede resultar útil en el control diario de la diabetes tipo 1, al igual que el SMBG se ha convertido en una parte central del control diario de la diabetes. Si bien no hay estudios publicados que se centren en este tema clave, las experiencias con SMBG nuevamente se pueden aplicar como modelo (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Por ejemplo, es probable que los resultados precisos con las pruebas de 3HB en el hogar dependan de la técnica. Se requerirá algún esfuerzo para asegurar que las técnicas de los pacientes sean aceptables, tanto inicialmente como con el tiempo.

Además, cualquier dispositivo aprobado para pruebas de cetonas en sangre en el hogar debe, por lo tanto, ser independiente de la técnica (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Como otro ejemplo, se debe enseñar a los pacientes cómo lidiar con el nuevo volumen de información que recopilarán. En los casos en que los niveles de glucosa en suero y los niveles de cetonas estén elevados o ambos normales, será razonablemente claro lo que se requiere. Pero, ¿qué deben hacer los pacientes cuando hay algún grado de discordancia en los hallazgos, por ejemplo, si se encuentra que los niveles de 3HB están elevados en el contexto de valores de glucosa normales o casi normales?

Claramente, se necesitan más estudios, y tal vez sea necesario redactar directrices para el autocuidado del paciente de los niveles de 3HB antes de que pueda haber un camino

claro a seguir (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

6.6. Beta-Hidroxibutirato, valores de referencia e interpretación

El rango de referencia es inferior a 0,1-0,5 mmol / L. Los niveles de más de 1 mmol / L requieren una acción adicional, mientras que los niveles de más de 3 mmol / L requieren una revisión médica inmediata (Arora & Menchine, 2012; K. Dhatariya, 2016; Kraus et al., 2020; L. Laffel, 1999).

Rango	Interpretación
<0.6 mmol/L	Normal o negativo
0.6 - 0.9 mmol/L	Cetonemia
1.0 - 3 mmol/L	Hipercetonemia
>3 mmol/L	Probable cetoacidosis

VII. HIPÓTESIS

La elevación de los niveles capilares de beta hidroxibutirato es una condición de cetosis que podría asociarse con los niveles de electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) en pacientes con diabetes tipo 2 atendidos en el servicio de urgencia, **siempre y cuando** los niveles de glicemia sean mayores de 150 mg/dl.

Hipótesis de investigación:

H_0 : $R = 0$. Hay ausencia de Correlación, o Correlación no significativa entre los niveles capilares de betahidroxibutirato y los niveles de electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, glicemia y cetonuria.

H_a : $R \neq 0$. Si hay Correlación, o Correlación significativa entre los niveles capilares de betahidroxibutirato y los niveles de electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, glicemia y cetonuria.

VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

8.1. Tipo de estudio

De acuerdo al *método de investigación* el presente estudio es observacional y según el *nivel inicial de profundidad del conocimiento* es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es correlacional. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

8.2. Área de estudio

El área de estudio (por lo Institucional/Organizacional), responde al Área 8: Investigación Universitaria y a la Línea de Investigación 6: Intervenciones sanitarias en el marco de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN Managua.

El área de estudio de la presente investigación (por lo técnico del objeto de estudio y la especialidad), estará centrada en los pacientes con diabetes que presentaron hiperglicemia y fueron atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Bautista, durante el año 2020.

La presente investigación (por lo geográfico), se realizó en el departamento de Managua, con base en el Hospital Bautista, situado en el Barrio Largaespada costado sur del Recinto Universitario Carlos Fonseca Amador (RUCFA).

8.3. Universo y muestra

Para el desarrollo de la investigación y por sus características particulares, la población objeto de estudio fue definida por el total de pacientes diabéticos que acudieron al servicio de emergencia del Hospital Bautista presentando hiperglicemia (>150 mg/dL), durante el periodo de estudio, correspondiendo a un aproximado de 1,400 pacientes.

El tamaño de la muestra en el presente estudio, se corresponde con **el Muestreo No Probabilístico**, que incluye los pacientes disponibles para esta población de estudio, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

A partir de un universo aproximado 1400 pacientes, el tamaño de muestra **no probabilístico** de acuerdo al criterio **Basado en Expertos y la disponibilidad de la prueba de determinación de Betahidroxibutirato capilar**, se determinó usando el procedimiento definido por (Munch Galindo, 1996). El tamaño de muestra **no probabilístico** en este estudio fue definido por **49**, que si cumplieron los criterios de inclusión.

8.3.1. Unidad de medición

La unidad de medición corresponde al paciente diabético que acudió al servicio de emergencia del hospital bautista, durante el periodo de estudio y que fue incluido en la muestra.

8.3.2. Criterios de selección

8.3.2.1. Criterios de inclusión

- Edad >18 años
- Pacientes con diagnóstico de diabetes
- Acudió durante el periodo de estudio
- Remitido por hiperglicemia (realizada en consulta externa o monitoreo domiciliar)
- Glicemia (Glucotest) >150 mg/dL
- Aceptó participar de forma voluntaria.

8.3.2.2. Criterios de exclusión

- Paciente no cumplió con todos los procedimientos
- Paciente una vez iniciado, abandono el estudio
- Los resultados de laboratorio no estaban disponibles

- Paciente presenta condiciones personales que no permiten completar la entrevista o los procedimientos.

8.4. Definición y Operacionalización de variables, (MOVI)

8.4.1. Listado de variables por objetivos

Objetivo 1. Describir las características sociodemográficas, comorbilidades y parámetros hemodinámicos al momento de ingreso a la emergencia, en los pacientes en estudio.

- Edad
- Sexo
- Municipio de procedencia
- Área de procedencia
- Morbilidad crónica
- Frecuencia cardiaca (latidos/minutos)
- Frecuencia respiratoria (ciclos/minutos)
- PA sistólica (mmHg)
- PA diastólica (mmHg)
- Presión arterial media (mmHg)
- Temperatura (Grados centígrados)
- Saturación de O₂ (%)

Objetivo 2. Correlacionar los niveles de betahidroxibutirato capilar con los resultados de glucosa capilar y glicemia venosa, al momento de ingreso a la emergencia, en el grupo de pacientes en estudio.

- Niveles de hidroxibutirato capilar
- Glucosa capilar
- Glicemia venosa

Objetivo 3. Establecer la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de acetoacetato en orina, en el grupo en estudio.

- Niveles de acetoacetato en orina (cinta reactiva)

Objetivo 4. Asociar los niveles de betahidroxibutirato capilar con niveles de sodio y potasio sérico y recuento de leucocitos, en los pacientes en estudio.

- Sodio sérico
- Potasio sérico
- Leucocitos

8.4.2. Matriz de Operacionalización de variables (MOVI)

Objetivo general: Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensione	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes		Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Entrevista		
1. Describir las características sociodemográficas, comorbilidades y parámetros hemodinámicos al momento de ingreso a la emergencia, en los pacientes en estudio.	1.1. Características sociodemográficas	1.1.1. Edad	Años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha del estudio		XXXX	Cuantitativa discreta	
		1.1.2. Sexo	Características biológica determinada genéticamente al nacimiento que define su sexo biológico.		XXXX	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
		1.1.3. Municipio	Municipio de residencia habitual		XXXX	Cualitativa nominal	Managua Masaya Otros
		1.1.4. Área de procedencia	Tipo de área de residencia habitual		XXX	Cualitativa nominal dicotómica	Urbana Rural

	1.2. Comorbilidad	1.2.1. HTA	Antecedente de HTA crónica registrada en el expediente	XXX		Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		1.2.2. ERC	Antecedente de ERC crónica registrada en el expediente.	XXX		Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		1.2.3. LES	Antecedente de LES registrada en el expediente.	XXX		Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		1.2.4. Cáncer	Antecedente de Cáncer registrado en el expediente.	XXX		Cualitativa nominal dicotómica	Si No
		1.2.5. Otros	Otro antecedente de patológico crónico registrado en el expediente	XXX		Cualitativa nominal dicotómica	Si No
	1.3. Parámetros hemodinámicos	2. Frecuencia cardíaca	latidos/minutos	XXX		Cuantitativa discreta	
	3. Frecuencia respiratoria	Ciclos/minutos	XXX		Cuantitativa discreta		
	4. PA sistólica (mmHg)	Presión arterial en sístole medida en mmHg	XXX				

		5. PA diastólica (mmHg)	Presión arterial en diástole medida en mmHg	XXX		Cuantitativa discreta
		6. Presión arterial media (mmHg)	Presión arterial media determinada por la suma de la $(PAS + 2PAS)/3$	XXX		Cuantitativa discreta
		7. Temperatura (Grados centígrados)	Medida de calor corporal en grados centígrados			Cuantitativa continua
		7.1.1. Saturación de O2 (%)	Porcentaje de saturación de oxígeno en sangre arterial medida con oxímetro de pulso	XXX		Cuantitativa discreta (de intervalo)
				XXX		Cuantitativa discreta

Objetivo general: Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na+, K+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensione	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes		Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Entrevista		
2. Correlacionar los niveles de betahidroxibutirato capilar con los resultados de glucosa capilar y glicemia venosa, al momento de ingreso a la emergencia, en el grupo de pacientes en estudio.	3.1. Niveles de hidroxibutirato capilar	3.1.1. Cetonemia	Concentración de betahidroxibutirato en sangre capilar en mmol/L	XXX	XXX	Cuantitativa continua	
	3.2. Glicemia	3.2.1. Glicemia capilar 3.2.2. Glicemia en sangre venosa		XXX XXX		Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta	

Objetivo general: Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na+, K+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensione	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes		Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Entrevista		
3. Establecer la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de acetoacetato en orina, en el grupo en estudio.	3.3. Niveles de cuerpos cetónicos en orina	3.3.1. Cetonuria	Concentración de acetoacetato en orina (semicuantitativa)	XXX	XXX	Cualitativa ordina	Negativa Trazas Una Cruz Dos cruces Tres cruces Cuatro cruces

Objetivo general: Evaluar si los niveles de cuerpos cetónicos en sangre capilar (betahidroxibutirato, β -OHB) están asociados a electrolitos séricos (Na^+ , K^+), recuento leucocitario, cetonas en orina (AA) y niveles de glucosa capilar ≥ 150 mg / dl, en pacientes con diabetes tipo 2 al momento de su ingreso en el servicio de urgencia del Hospital Bautista Managua, Nicaragua, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020.

Objetivos Específicos	Variable Conceptual	Subvariables, o Dimensione	Variable Operativa ó Indicador	Técnicas de Recolección de Datos e Información y Actores Participantes		Tipo de Variable Estadística	Categorías Estadísticas
				Ficha de Recolección (Expedientes)	Entrevista		
4. Asociar los niveles de betahidroxibutirato capilar con niveles de sodio y potasio sérico y recuento de leucocitos, en los pacientes en estudio.	4.1. Parámetros de laboratorio	4.1.1. Sodio sérico 4.1.2. Potasio sérico 4.1.3. Recuento de leucocitos	Concentración en suero sanguíneo de Sodio (NA) en mEq/L Concentración en suero sanguíneo de potasio (K) en mEq/L Conteo leucocitario expresado en unidades de miles por micro litro (10^9 /L)	XXX XXX XXX		Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta Cuantitativa discreta	

8.5. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de datos

La presente investigación se adhiere al *Paradigma Socio-Crítico*, de acuerdo a esta postura, todo conocimiento depende de las prácticas de la época y de la experiencia. No existe, de este modo, una teoría pura que pueda sostenerse a lo largo de la historia. Por extensión, el conocimiento sistematizado y la ciencia se desarrollan de acuerdo a los cambios de la vida social. La praxis, de esta forma, se vincula a la organización del conocimiento científico que existe en un momento histórico determinado. A partir de estos razonamientos, la teoría crítica presta especial atención al contexto de la sociedad (Pérez Porto, 2014).

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del *Enfoque Filosófico Mixto de Investigación* (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014, págs. 532-540).

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicarán las siguientes técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación:

8.5.1. Técnicas Cuantitativas

Se utilizó una **ficha de recolección de información**, en cuya estructura figuran los datos generales como: número de ficha, número de expediente y los ítems que corresponderán a las variables de nuestro estudio, el formato empleado como ficha de recolección de información se presenta en el anexo 1 de este documento, con el título: ficha de recolección de información.

8.5.2. Técnicas Cualitativas

Como técnica cualitativa se utilizó la revisión documental del expediente clínico y de la bibliografía relevante.

8.6. Procedimientos para la recolección de Datos e Información

Para la identificación de las características generales de los sujetos y clasificación se aplicó un cuestionario estructurado a través de entrevista directa (cara a cara). La entrevista se realizó únicamente por el investigador, de forma previa a la toma de muestra, garantizando la privacidad de cada sujeto.

A cada sujeto que aceptó participar y cumplió los criterios de selección se le tomó muestras para determinación de los niveles de betahidroxibutirato capilar, glicemia capilar (Glucotest), glicemia en sangre venosa, y muestra de orina para determinación de cetonuria.

La interpretación de las pruebas, se hizo en función del rango establecido como normal y se clasificó como alterado a aquel valor que sea superior o inferior a los parámetros establecidos como normales.

La determinación del betahidroxibutirato se realizó con un refractómetro freestyle y la glicemia capilar a través de glucotest convencional y la glicemia en sangre venosa a través de espectrofotometría y la cetonuria a través de cinta reactiva.

8.7. Plan de tabulación y análisis estadístico

Se llevó a cabo la tabulación y análisis de los datos en una fase posterior a la recolección de datos, planeada con anticipación, incluyendo la manera de realizarlo. Se determinó lo siguiente *¿Qué Resultados se esperan de las variables que se presentaron y “que relaciones se establecieron entre esas variables, bien sean relaciones de asociación, o correlación”*, tales relaciones son necesarias para responder al problema y objetivos específicos planteados?

En términos profesionales, consiste en una serie de cuadros de salida que, de acuerdo a los objetivos específicos del estudio, se organizaron a partir del análisis de los datos en forma concreta y sistemática para presentar en forma clara y resumida la información que

surgió de los resultados del análisis estadístico descriptivo e inferenciales que se realizaron a los datos como fuente de información primaria del estudio.

El plan de tabulación que respondió a los objetivos específicos de tipo descriptivo, se limitaron solamente a especificar los cuadros de salida que *se presentaron según el análisis de frecuencia y descriptivas de las variables a destacarse*. Para este plan de tabulación se determinaron primero aquellas variables que ameritan ser analizadas individualmente o presentadas en cuadros y gráficos.

Para el diseño del plan de tabulación que respondió a los objetivos específicos de tipo correlacional, se realizaron los *Análisis de Contingencia* que corresponde, según la naturaleza y calidad de las variables a que fueron incluidas. Por tanto, los cuadros de salida se limitaron a especificar la Tabla de Contingencia con porcentajes de totales y la Tabla de Probabilidad de las *Pruebas de Correlación y Medidas de Asociación que fueron necesarias realizar*. Para este plan de tabulación se determinaron aquellas variables para relacionarse por medio del Análisis de Contingencia, para esto se definieron los cuadros de salida, según el tipo de variable.

8.7.1. Plan de Análisis Estadístico

A partir de los datos que fueron recolectados, se diseñó la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 22 para Windows. Una vez que se realizó el control de calidad de los datos registrados, fueron realizados los análisis estadísticos pertinentes.

De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables (*cuantitativas o cualitativas*) y guiados por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos. Fueron realizados los análisis descriptivos correspondientes a: (a) para las variables nominales transformadas en categorías: El análisis de frecuencia, (b) para las variables numéricas (continuas o discretas) se realizaron las estadísticas descriptivas. Además, se realizaron gráficos del tipo: (a) barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, (b) barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano, (c) gráfico de cajas

y bigotes, que describen en forma clara y sintética, la respuesta de variables numéricas, discretas o continuas.

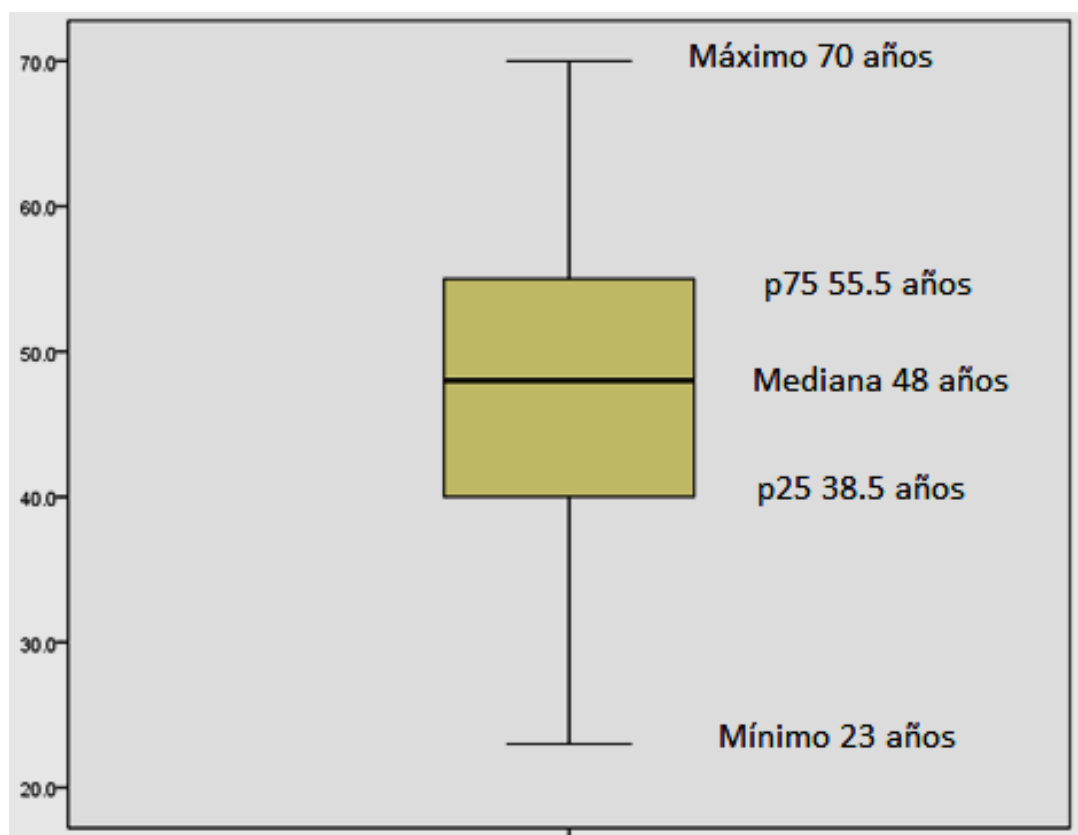
Se realizaron los *Análisis de Contingencia para estudios correlacionales y asociaciones*, definidos por aquellas variables de categorías *que sean pertinentes*, a las que se les aplicó las Pruebas de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado). Por otra parte, se realizaron la Pruebas de Correlación **no** Paramétrica de Gamma y la prueba paramétrica de Correlación de Pearson (**r**), las cuales permiten demostrar la correlación lineal entre variables de categorías ordinales (Correlación de Gamma) y entre variables numéricas (Correlación de Pearson), mediante la comparación de la probabilidad aleatoria del suceso, y el nivel de significancia pre-establecido para la prueba entre ambos factores, de manera que cuando $p \leq 0.05$ se estará rechazando la hipótesis nula planteada de $\rho = 0$. Los análisis estadísticos antes referidos, se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en Pedroza y Dicoskiy, 2006. La correlación de Gamma se graficó mediante barras agrupadas según categoría y la correlación de Pearson se graficó mediante gráfico de correlación (diagrama de dispersión con curva de tendencia lineal).

Los análisis inferenciales antes descritos, fueron realizados utilizando el software estadístico *SPSS v 22* para Windows.

IX. RESULTADOS

9.1. Resultados del objetivo 1

Gráfico 1. Edad de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: Cuadro 1

La edad media de los pacientes fue de 47 años (DE 11). La mediana de edad fue de 48 años, con un rango de edad que varió entre 23 y 70 años. (Ver Gráfico 1 y cuadro 1)

Cuadro 2. Sexo, procedencia y área de procedencia de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		n	%
Sexo	Femenino	22	44.9
	Masculino	27	55.1
	Total	49	100.0
Procedencia (departamento)	Managua	48	98.0
	Masaya	1	2.0
	Total	49	100.0
Área de procedencia	Rural	6	12.2
	Urbana	43	87.8
	Total	49	100.0

Fuente: Ficha de recolección de la información

Del total de pacientes investigados, 22 casos fueron del sexo femenino para un porcentaje del 44.9% y 27 casos del sexo masculino para un porcentaje del 55.1%. (Ver cuadro 2). Por otro lado, 48 de los 49 casos procedían del departamento de Managua para un 98% y 43 casos procedía de zonas urbanas para un porcentaje de 87.8%. (Ver cuadro 2)

Cuadro 3. Morbilidad crónica de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		N	%
Comorbilidades	HTA	21	42.9
	ERC	1	2.0
	Negadas otras comorbilidades	27	55.1
Total		49	100

Fuente: Ficha de recolección de la información

De los 49 pacientes investigados, 21 (42.9%) casos concomitaban con hipertensión arterial y solo 1 (2%) caso presentaba enfermedad renal crónica (ER). En 27 (55%) de los casos no se refieren morbilidad concomitante. (Ver cuadro 3)

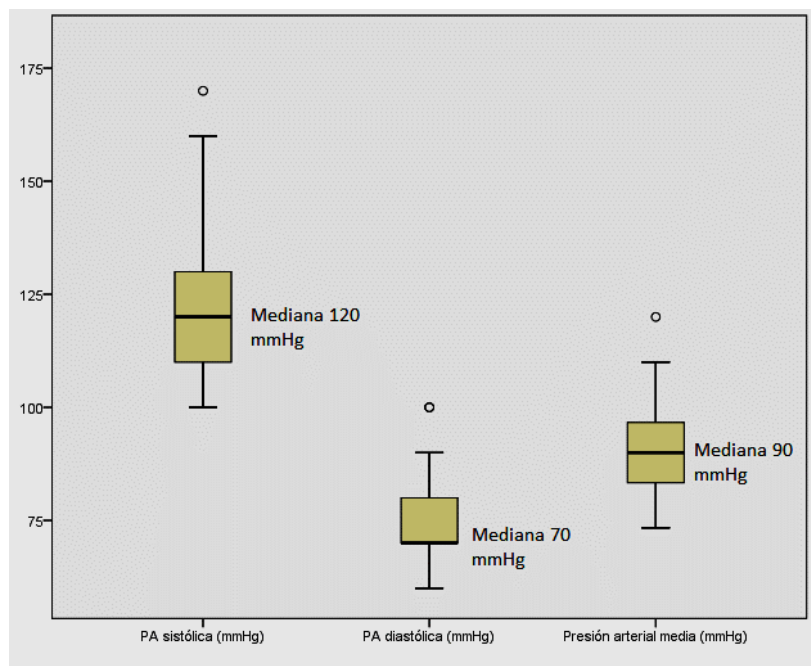
Cuadro 4. Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Frecuencia (latidos/minutos)	cardiaca	49	85.1	10.8	81.0	59.0	115.0
Frecuencia (ciclos/minutos)	respiratoria	49	19.0	1.4	19.0	16.0	22.0
Temperatura (Grados centígrados)	(Grados centígrados)	49	36.3	0.6	36.0	35.5	38.8

Fuente: Expediente clínico

La frecuencia cardíaca media (latidos por minuto) de los pacientes fue de 85.1, (DE 10.8). La mediana fue de 81, con un rango que varió entre 59 y 115 latidos/minutos (Ver cuadro 3). La frecuencia respiratoria (ciclos por minutos) media de los pacientes fue de 19 (DE 1.4). La mediana fue de 19, con un rango que varió entre 16 y 22 (Ver cuadro 3). La temperatura (grados centígrados) media de los pacientes fue 36.3° (DE 0.6°). La mediana fue de 36°, con un rango que varió entre 35.5° y 38.8° (Ver cuadro 4).

Gráfico5. Presión arterial al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: Cuadro 5

La media de la PA sistólica (mmHg) fue de 124.1 (DE 15.9), mediana de 120 (rango de 100 a 170). (Ver gráfico y cuadro 4). La media de la PA diastólica (mmHg) fue de 75 (DE 9.1), mediana de 70 (rango de 60 a 100). (Ver gráfico y cuadro 4). La media de la PA media (mmHg) fue de 91.8 (DE 10), mediana de 90 (rango de 73 a 120). (Ver gráfico y cuadro 5).

Cuadro 6. Saturación de oxígeno en sangre arterial por oximetría de pulso, momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

N		49
Media		97.8
Mediana		98.0
Desviación estándar		1.0
Mínimo		95.0
Máximo		99.0
Percentiles	25	97.0
	50	98.0
	75	98.5

Fuente: Expediente clínico

La media de la saturación de oxígeno (%) de los pacientes fue de 97.8% (DE 1%). La mediana de la saturación de O₂ fue de 98, con un rango que varió entre 95% y 99% (Ver cuadro 6)

9.2. Resultados del objetivo 2

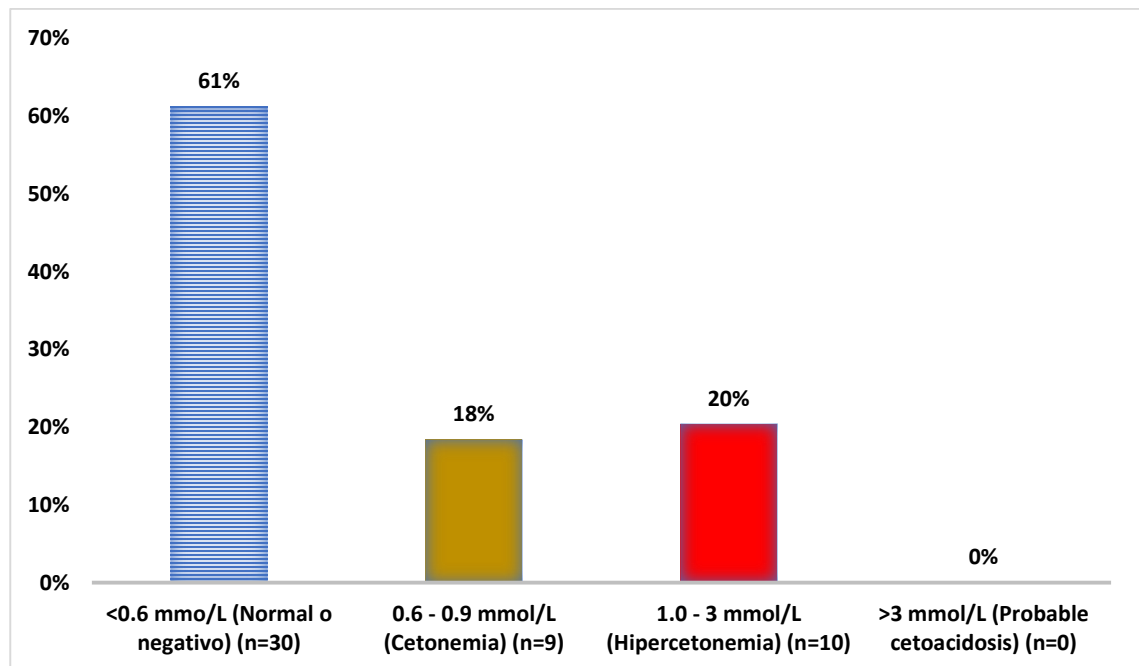
Cuadro 7. Resultados de la determinación de betahidroxibutirato capilar (mmol/L), al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

Media	0.5
Mediana	0.4
Desviación estándar	0.5
Mínimo	0.1
Máximo	1.8

Fuente: Ficha de recolección

La media de la concentración de beta hidroxibutirato capilar fue de 0.5 mmol/L (DE 0.5), con una mediana de 0.4 mmol/L (rango 0.1 a 1.8). (Ver cuadro 7)

Gráfico 8. Niveles de betahidroxibutirato capilar, al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: Cuadro 7

De los 49 pacientes investigados presentaron niveles de betahidroxibutirato capilar <0.6 mmol/L 30 (61%) casos, mientras que 9 (18%) presentaron niveles entre 0.6 y 0.9 mmol/L y 10 (20%) entre 1 y 3 mmol/L. Ningún caso presentó niveles >3 mmol/L. (Ver gráfico 8 y cuadro 8).

Cuadro 9. Resultados de Glucotest y glicemia venosa al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Glicemia (mg/dL)	Capilar	49	401.7	147.6	361.0	180.0	800.0
Glicemia (mg/dL)	Venosa	49	393.3	132.7	355.0	215.0	856.0

Fuente: Expediente clínico

La media de la glicemia capilar fue de 401 mg/dL (DE 147.6), con una mediana de 361 mg/dL (rango de 180 a 800). (Ver cuadro 8). La media de la glicemia venosa fue de 393 mg/dL (DE 132.7), con una mediana de 355 mg/dL (rango de 215 a 800). (Ver cuadro 9).

Cuadro 10. Correlación entre la determinación de betahidroxibutirato capilar, glicemia capilar y glicemia venosa, en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

Correlación de Pearson				
Betahidroxibutirato capilar	-	Glicemia capilar ¹	Coefficiente de correlación	0.072
			Valor de p	0.624
Betahidroxibutirato sérica ²	-	Glicemia	Coefficiente de correlación	0.113
			Valor de p	0.439

¹Glucotest

²Determinación de glicemia en suero de sangre venosa

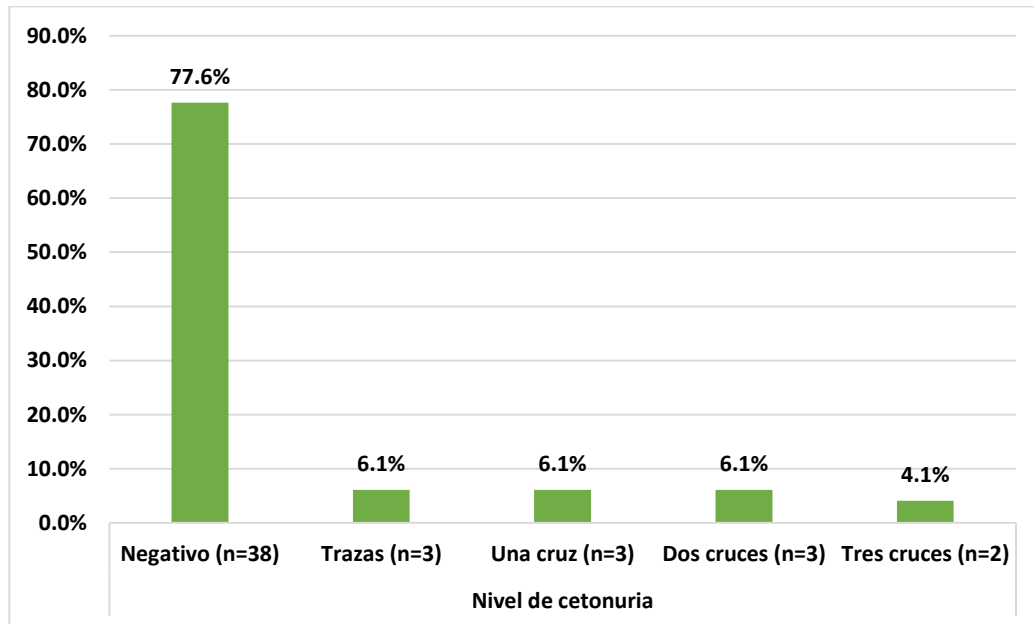
Al evaluar la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia capilar la prueba de Correlación de Pearson aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.624$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Correlación de Pearson, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia capilar. (Ver cuadro 10)

Al evaluar la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia en suero venoso la prueba de Correlación de Pearson aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.439$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Correlación de Pearson, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia en suero venoso. (Ver cuadro 10)

En este contexto, la prueba de Correlación de Pearson, demuestra que, aunque haya niveles alto de glicemia ($>500\text{mg/dL}$) los niveles de betahidroxibutirato se encuentra en niveles normales o en cetonemia y que, por el contrario, niveles relativamente bajos de glicemia ($<250\text{ mg/dL}$) pueden estar acompañado de niveles que corresponden a hipercetonemia. (Ver cuadro 10)

9.3. Resultados del objetivo 3

Gráfico 11. Niveles de acetoacetato en orina (cetonuria) en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: cuadro 10

Respecto a los niveles de acetoacetato en orina, de los 49 pacientes investigados, en 38 (78%) casos se obtuvieron resultados negativos, en 3 (6.1%) trazas, en 3 (6.1%) una cruz, en 3 (6.1%) dos cruces y en 2 (4.1%) tres cruces (Ver gráfico 11 y cuadro 11).

Cuadro 12. Correlación entre la determinación de betahidroxibutirato capilar y cetonuria en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		Betahidroxibutirato (mmol/L)						Total		Prueba de Gamma	
		<0.6 mmol/L (Normal)		0.6 - 0.9 mmol/L (Cetonemia)		1.0 – 3 mmol/L (Hipercetonemia)		n	%	valor	P
		n	%	n	%	n	%				
Cetonuria	Negativo	23	76.7	8	88.9	7	70.0	38	77.6	-0.024	0.936
	Trazas	1	3.3	0	0.0	2	20.0	3	6.1		
	Una cruz	2	6.7	1	11.1	0	0.0	3	6.1		
	Dos cruces	3	10.0	0	0.0	0	0.0	3	6.1		
	Tres cruces	1	3.3	0	0.0	1	10.0	2	4.1		
Total		30	100.0	9	100.0	10	100.0	49	100.0		

Fuente: Ficha de recolección y expediente clínico

Al evaluar la correlación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y acetoacetato en orina (cetonuria), la prueba de Correlación de Gamma aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.936$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Correlación de Gamma, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y cetonuria. (Ver cuadro 12)

En este contexto, la prueba de Correlación de Gamma, demuestra que, aunque haya dos o tres cruces de cetonuria, en estos pacientes los niveles de betahidroxibutirato se encuentra en niveles normales o negativos en su mayoría. (Ver cuadro 12)

9.4. Resultados del objetivo 4

Cuadro 13. Resultados de sodio sérico, potasio sérico y recuento de leucocitos al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Sodio sérico (mEq/L)	49	134.1	3.8	135.0	125.0	142.0
Potasio sérico (mEq/L)	49	4.0	0.5	4.1	3.1	5.4
Recuento de leucocitos (unidades por 1000)	49	9.3	4.4	8.4	4.8	32.0

Fuente: Expediente clínico

Los resultados de sodio sérico, potasio sérico y recuento de leucocitos al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia indican el siguiente patrón: La media de sodio sérico fue de 134 mEq/L (DE 3.8) y una mediana de 135 (rango de 125 a 142); la media de potasio sérico fue de 4 mEq/L (DE 0.5) con una mediana de 4.1 (rango 3.1 a 5.49); la media de recuento de leucocitos fue de 9.3×10^9 (DE 4.4), mediana de 8.4×10^9 (rango 4.8 a 32) (ver cuadro 13).

Cuadro 14. Asociación entre los niveles de betahidroxibutirato en sangre capilar y los niveles de sodio sérico, potasio sérico y recuento de leucocitos al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		Betahidroxibutirato (mmol/L)						Total		Chi ²		
		<0.6 mmol/L (Normal o negativo)		0.6 - 0.9 mmol/L (Cetonemia)		1.0 - 3 mmol/L (Hiperetonemia)						
		n	%	n	%	N	%	n	%	Valor	gl	p
Sodio sérico (mEq/L)	Hiponatremia (<135 mEq/L)	13	43.3	5	55.6	5	50.0	23	46.9	0.46	2	0.794
	Normonatremia (135 -145 mEq/L)	17	56.7	4	44.4	5	50.0	26	53.1			
	Total	30	100.0	9	100.0	10	100.0	49	100.0			
Potasio sérico (mEq/L)	Hipokalemia (<3.5 mEq/L)	4	13.3	0	0.0	4	40.0	8	16.3	6.7	4	0.155
	Normokalemia (3.5 - 5.1 mEq/L)	25	83.3	9	100.0	6	60.0	40	81.6			
	Hiperkalemia (>5.1 mEq/L)	1	3.3	0	0.0	0	0.0	1	2.0			
Total	30	100.0	9	100.0	10	100.0	49	100.0				
Recuento de leucocitos (x10 ⁹ /L)	Leucocitos normales (4.5 - 10 x10 ⁹ /L)	23	76.7	6	66.7	9	90.0	38	77.6	1.5	2	0.469
	Leucocitosis (>10 x10 ⁹ /L)	7	23.3	3	33.3	1	10.0	11	22.4			
	Total	30	100.0	9	100.0	10	100.0	49	100.0			

Fuente: Ficha de recolección y expediente clínico

Al evaluar la asociación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar (expresado en categorías) y los niveles de sodio sérico (expresado en categoría), la Prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado) aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.794$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de sodio sérico (Ver cuadro 14)

En este contexto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demuestra que, aunque haya hipercetonemia los pacientes pueden estar normonatremicos o hiponatremicos y los pacientes con hiponatremia se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar (Ver cuadro 14)

Al evaluar la asociación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar (expresado en categorías) y los niveles de potasio sérico (expresado en categoría), la Prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado) aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.115$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de potasio sérico (Ver cuadro 14)

En este contexto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demuestra que, aunque haya hipercetonemia la mayoría de los pacientes tienen Normokalemia, y los pacientes con Hiperkalemia se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar (Ver cuadro 14)

Al evaluar la asociación entre los niveles de betahidroxibutirato capilar (expresado en categorías) y el recuento de leucocitos (categorizado), la Prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado) aportó las evidencias estadísticas de un valor de $p = 0.115$, el cual es “mayor” que el nivel crítico de comparación $\alpha = 0.05$, esto indica que se obtuvo una respuesta estadística no significativa. Por lo tanto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y el recuento de leucocitos (Ver cuadro 14)

En este contexto, la prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demuestra que, aunque haya hipercetonemia la mayoría de los pacientes tienen recuento normal de leucocitos, y los pacientes con leucocitosis se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar (Ver cuadro 14)

X. DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigaron casos que fueron atendidos en el servicio de emergencia con hiperglicemia (con niveles ≥ 150 mg/dL). Los resultados de la tesis indican la media de la concentración de beta hidroxibutirato capilar fue de 0.5 mmol/L (DE 0.5), con una mediana de 0.4 mmol/L (rango 0.1 a 1.8). En dos terceras partes de los casos los niveles de betahidroxibutirato capilar eran < 0.6 mmol/L (cetonemia normal o negativa). En 4 de cada 10 pacientes presentaron cetonemia o hipercetonemia. En ningún paciente se observaron niveles asociados a probable cetoacidosis (> 3 mmol/L).

Brooke et al en una revisión sistemática destacan que múltiples investigaciones han recomendado un nivel umbral de β -OHB en sangre de 3,5 mmol / L para el diagnóstico de CAD, mientras que otras indican que este valor era ≥ 3 mmol / L. Incluso en otros estudios se reportan que todos los valores de cuerpos cetónicos en sangre capilar superiores a 0,5 mmol/L son anormales (Brooke, Stiell, & Ojo, 2016).

En las poblaciones que son un grupo de riesgo específico de CAD este valor disminuye hasta el valor límite inferior de 0,3 mmol / L. Por lo tanto, aunque los pacientes no se considerasen CAD según los criterios de la ADA, podrían ser diagnosticados como en las primeras etapas de la CAD. Algunos autores han planteado la hipótesis que incluso a niveles bajos, los casos de CAD en etapa temprana pueden diagnosticarse con la medición de cetonas en sangre capilar. De lo contrario, estos pacientes, cuyos niveles de cetonas en sangre son inferiores a 3 mmol / L, podrían ser dados de alta del hospital sin recibir un tratamiento adecuado porque no cumplen los criterios de la ADA y no se les diagnostica CAD.

Se ha informado que las mediciones de cetonas capilares son muy precisas, sensibles (98,1%) y específicas (78,5%) para la detección de CAD. Bektas et al encontraron que la sensibilidad y especificidad de la prueba con tira reactiva de cetonas en orina y la prueba de cetonas en sangre capilar para determinar la CAD fueron 66% y 78%, y 72% y 82%, respectivamente (Sugumar, 2018; Tremblay, Millington, Monuteaux, Bachur, & Wolfsdorf, 2020).

La media de la glicemia capilar fue de 401 mg/dL (DE 147.6), con una mediana de 361 mg/dL (rango de 180 a 800). La media de la glicemia venosa fue de 393 mg/dL (DE 132.7), con una mediana de 355 mg/dL (rango de 215 a 800). En este estudio no se observaron correlaciones significativas entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia capilar o glicemia en suero venoso. Este estudio sugiere que, aunque haya niveles alto de glicemia (>500mg/dL) los niveles de betahidroxibutirato se encuentra en niveles normales o en cetonemia y que, por el contrario, niveles relativamente bajos de glicemia (<250 mg/dL) pueden estar acompañado de niveles que corresponden a hipercetonemia.

Estos resultados evidencia la utilidad de la determinación de los niveles de betahidroxibutirato capilar para clasificar el riesgo de los pacientes diabéticos con hiperglicemia, ya que los niveles de betahidroxibutirato capilar podrían contribuir a no sobreestimar los casos de cetosis (hipercetonemia), ya que incluso en pacientes con glicemia >500 mg/dL, los niveles de cuerpos cetónicos en sangre pueden ser menor 1 mmol/L y niveles bajos de glicemia pueden estar acompañados de hipercetonemia.

La variabilidad de los resultados observados en nuestro estudio están en correspondencia con los hallazgos de un estudio prospectivo, en el que se evaluaron 171 pacientes que acudieron al servicio de urgencias con hiperglucemia (> 11 mmol / l) y cetonas en sangre capilar > 0,1 mmol/L (Bektas, Eray, Sari, & Akbas, 2004). La cetoacidosis se definió como un nivel de glucosa > 11 mmol / l, con BOHB sérico > 0,42 mmol / l y un nivel de pH <7,3. Se compararon las cetonas en orina, suero y capilares entre los que cumplían los criterios de cetoacidosis y los individuos con cetonemia sola. La cetona en sangre capilar tuvo una sensibilidad del 72% y una especificidad del 82% para la detección de cetoacidosis, en comparación con el 66 y el 78%, respectivamente, utilizando la evaluación de cetonas en orina. Aunque las cetonas capilares y séricas no difirieron significativamente, la correlación entre los valores fue débil pero significativa ($r = 0.488$, $p < 0.0001$), lo que sugiere que las cetonas en sangre capilar podrían ser una alternativa a las pruebas de cetonas de laboratorio, y que fue superior pruebas de orina en el reconocimiento de cetoacidosis; sin embargo, el umbral para el diagnóstico de cetoacidosis fue bajo a 0.42 mmol / l, que está en el rango normal, lo que lo convierte en un pobre discriminador de cetoacidosis y la comparación con otros estudios es un desafío (Bektas et al., 2004)..

Respecto a los niveles de acetoacetato en orina, de los 49 pacientes investigados, en 38 (78%) casos se obtuvieron resultados negativos, en 3 (6.1%) trazas, en 3 (6.1%) una cruz, en 3 (6.1%) dos cruces y en 2 (4.1%) tres cruces. En el presente estudio no se observó una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y cetonuria. Este estudio indica que, aunque haya dos o tres cruces de cetonuria, en estos pacientes los niveles de betahidroxibutirato se encuentra en niveles normal

es o negativos en su mayoría.

En la práctica clínica actual, las tiras reactivas de orina se utilizan con frecuencia para la detección de cetonas en pacientes que presentan hiperglucemia en el servicio de urgencias. Las tiras reactivas de orina se basan en un método semicuantitativo que depende de una reacción de nitroprusiato de sodio. Esta prueba da una reacción débil con acetona, mientras que no tiene reacción con β -OHB. Cuando no se utiliza el método espectrofotométrico, la precisión de la tira reactiva de orina depende del usuario en la forma de detectar el cambio de color en la tira reactiva. La evidencia disponible en la literatura científica y en las recomendaciones de la ADA, parecen favorecer la determinación de cetonas séricas en lugar de las pruebas con tira reactiva de orina porque la especificidad de las tiras reactivas de orina es baja ($\leq 50\%$), y las tiras reactivas de orina con frecuencia dan resultados falsos positivos, lo que provoca un aumento de la carga de trabajo y un tratamiento inadecuado (ADA 2021).

Por otro lado el diagnóstico puede verse retrasado por la inespecificidad de los síntomas clínicos o por la dificultad en la medición del cuerpos cetónicos en orina en pacientes oligúricos y deshidratados (K. K. Dhatariya & Umpierrez, 2017). En estudios previos se ha comprobado que el diagnóstico de la CAD y el inicio del tratamiento se ven con frecuencia retrasado en los servicios de urgencias (SU). Aproximadamente siete de cada diez pacientes con CAD recibieron de forma tardía tratamiento con insulina intravenosa según las recomendaciones de las guías de práctica clínica (Barski, Eshkoli, Brandstaetter, & Jotkowitz, 2019; K. K. Dhatariya & Umpierrez, 2017).

Es importante destacar que los criterios de consenso publicados de las Sociedades Conjuntas Británicas de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2021) identifican un papel para la medición de cetonas en el diagnóstico de cetoacidosis. Sin embargo, la guía disponible carece de consenso sobre el método de medición de cetonas y

las aplicaciones clínicas; las Sociedades Conjuntas Británicas de Diabetes recomiendan el uso de cetonas en sangre capilar u orina para el diagnóstico y cetonas en sangre capilar para monitorear la gravedad y resolución (Evans, 2019). La guía de la Asociación Americana de Diabetes estipula el uso de mediciones de cetonas en suero y orina para el diagnóstico y la medición directa de BOHB para monitorear la resolución, pero no especifica cómo se debe medir (ADA 2021).

Las pautas de laboratorio de la Asociación Americana de Diabetes contradicen las pautas de cetoacidosis de la misma Asociación Americana de Diabetes y recomiendan las mediciones de cetonas en sangre, pero no en orina, para el diagnóstico de cetoacidosis (ADA 2021).

De forma general podemos remarcar que este estudio reveló la importancia de la determinación de betahidroxibutirato capilar, ya que se obtuvieron niveles de hipercetonemia en pacientes con glicemias menores a 250mg/dl y con cetonuria negativa. Por lo tanto, si solo se tomara en cuenta la glicemia y la cetonuria se podría subestimar el riesgo de cetosis.

Los resultados de sodio sérico, potasio sérico y recuento de leucocitos al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia indican el siguiente patrón: La media de sodio sérico fue de 134 mEq/L (DE 3.8) y una mediana de 135 (rango de 125 a 142); la media de potasio sérico fue de 4 mEq/L (DE 0.5) con una mediana de 4.1 (rango 3.1 a 5.49); la media de recuento de leucocitos fue de 9.3×10^9 (DE 4.4), mediana de 8.4×10^9 (rango 4.8 a 32). En este estudio no se observó una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de sodio sérico.

Este estudio evidencia que aunque haya hipercetonemia los pacientes pueden estar normonatremicos o hiponatremicos y los pacientes con hiponatremia se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar. Por otro lado, no se observó correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y los niveles de potasio sérico. Aunque haya hipercetonemia la mayoría de los pacientes tienen Normokalemia, y los pacientes con Hiperkalemia se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar.

Tampoco se observó una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y el recuento de leucocitos. Este estudio sugiere que aunque haya hipercetonemia la mayoría de los pacientes tienen recuento normal de leucocitos, y los pacientes con leucocitosis se encuentran en niveles normales o negativos en su mayoría de betahidroxibutirato en sangre capilar.

XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes en su gran mayoría eran mayores de 40 años, con un ligero predominio del sexo masculino, procedentes del área urbana del departamento de Managua. La comorbilidad más frecuentemente reportada fue hipertensión arterial y en la mitad de los casos no se reportó ninguna comorbilidad.
2. De forma general. Los pacientes al momento del ingreso a emergencia se encontraban hemodinámicamente estable, con una media de FC de 85 latidos/minutos (± 10.8), FR 19 ciclos/minutos (± 1.4), temperatura 36.3° ($\pm 0.6^{\circ}$), PAM 91.8 mmHg (± 10), saturación de oxígeno 97.8% (± 1).
3. La media de la concentración de betahidroxibutirato capilar fue de 0.5 mmol/L (DE 0.5), con una mediana de 0.4 mmol/L. En dos terceras partes de los casos los niveles de betahidroxibutirato capilar eran <0.6 mmol/L (cetonemia normal o negativa). En 4 de cada 10 pacientes presentaron cetonemia o hipercetonemia. En ningún paciente se observaron niveles asociados a probable cetoacidosis. La prueba de Correlación de Pearson, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y glicemia capilar ni con respecto a la glicemia en sangre venosa. La prueba de Correlación de Gamma, demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato capilar y cetonuria. Es decir que, a pesar de presentar niveles altos de glicemia, incluso superiores a 500 mg/dL, no hay relación con los niveles cetósicos.
4. La prueba de Independencia de χ^2 (Chi Cuadrado), demostró que no existe una correlación significativa entre los niveles de betahidroxibutirato (expresado en categorías de cetonemia) capilar y los niveles de sodio sérico, potasio y recuento de leucocitos (expresados en forma de categorías).

XII. RECOMENDACIONES

12.1. Recomendaciones al personal de salud

Recomendamos al personal médico tomar en cuenta los resultados de este estudio a la hora de clasificar el riesgo de los pacientes diabéticos con hiperglicemia, ya que los niveles de betahidroxibutirato capilar podrían contribuir a una mejor evaluación del riesgo y no sobre-estimar los casos de cetosis(hipercetonemia), ya que este estudio revela que incluso en pacientes con glicemia >500 mg/dL, los niveles de cuerpos cetónicos en sangre pueden ser menor 1 mmol/L y niveles bajos de glicemia pueden estar acompañados de hipercetonemia.

12.2. Recomendaciones a las autoridades del servicio de emergencia y del hospital

Recomendamos a las autoridades del servicio de emergencia y del hospital valorar la posibilidad de incluir en la batería de exámenes de pacientes diabéticos con hiperglicemia, la determinación de betahidroxibutirato capilar, ya que se obtuvieron niveles de hipercetonemia en pacientes con glicemias menores a 250mg/dl y con cetonuria negativa.

Por lo tanto, si solo se tomara en cuenta la glicemia y la cetonuria se podría sobreestimar el riesgo de cetosis. De ahí la importancia que la determinación de betahidroxibutirato capilar ayudaría a una mejor caracterización del riesgo de complicaciones agudas.

12.3. Recomendaciones al Ministerio de Salud

Recomendamos al Ministerio de Salud ampliar la experiencia de este estudio realizado en el Hospital Bautista, y replicarla en otras unidades salud pública, ya que estos resultados tienen trascendencia y contar con esta información podrán beneficiar la salud y el bienestar de las personas, contribuyendo de esta manera a mejorar el nivel y la calidad de vida de la población nicaragüense, en especial la población de pacientes diabéticos.

12.4. Recomendaciones a la comunidad científica y académica

Recomendamos, a la comunidad científica y académica profundizar en la temática a través de estudios con mayor muestra, prospectivo y que incluyan grupos de comparación, en el que se tomen en cuenta a pacientes que desarrollen cetoacidosis diabética, para poder determinar la utilidad de la prueba del betahidroxibutirato capilar en el contexto del diagnóstico y seguimiento del paciente con cetoacidosis diabética.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

- ADA. (2021). 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S211-S220.
- Arora, S., & Menchine, M. (2012). The role of point-of-care β -hydroxybutyrate testing in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a review. *Hosp Pract (1995)*, 40(2), 73-78. doi:10.3810/hp.2012.04.972
- Barski, L., Eshkoli, T., Brandstaetter, E., & Jotkowitz, A. (2019). Euglycemic diabetic ketoacidosis. *European journal of internal medicine*, 63, 9-14.
- Bektas, F., Eray, O., Sari, R., & Akbas, H. (2004). Point of care blood ketone testing of diabetic patients in the emergency department. *Endocrine research*, 30(3), 395-402.
- Benoit, S. R., Zhang, Y., Geiss, L. S., Gregg, E. W., & Albright, A. (2018). Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality—United States, 2000–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(12), 362.
- Brooke, J., Stiell, M., & Ojo, O. (2016). Evaluation of the accuracy of capillary hydroxybutyrate measurement compared with other measurements in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 13(9), 837.
- Cantero, A. P., Sampalo, A. L., Quirantes, P. L., & Chaparro, S. J. (2020). Complicaciones metabólicas agudas. Hiperglucemias e hipoglucemias. Actitudes diagnósticas, tratamiento y situaciones especiales. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(17), 965-973.
- Cantrell, C. B., & Mohiuddin, S. S. (2021). Biochemistry, Ketone Metabolism *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- Dhatariya, K. (2016). Blood ketones: measurement, interpretation, limitations, and utility in the management of diabetic ketoacidosis. *The review of diabetic studies: RDS*, 13(4), 217.

Dhatariya, K. K., & Umpierrez, G. E. (2017). Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5), 321-323.

Dhillon, K. K., & Gupta, S. (2021). Biochemistry, Ketogenesis *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

Edwards, M., & Mohiuddin, S. S. (2021). Biochemistry, Lipolysis *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

Evans, K. (2019). Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clinical Medicine*, 19(5), 396.

Fukao, T., Mitchell, G., Sass, J. O., Hori, T., Orii, K., & Aoyama, Y. (2014). Ketone body metabolism and its defects. *J Inherit Metab Dis*, 37(4), 541-551. doi:10.1007/s10545-014-9704-9

Ghimire, P., & Dhamoon, A. S. (2021). Ketoacidosis *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.

Hayes Dorado, J. P. (2015). Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 54(1), 18-23.

Kanikarla-Marie, P., & Jain, S. K. (2016). Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med*, 95, 268-277. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020

Klocker, A. A., Phelan, H., Twigg, S. M., & Craig, M. E. (2013). Blood β -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*, 30(7), 818-824. doi:10.1111/dme.12136

Kraus, F. B., Kocijancic, M., Kluttig, A., & Ludwig-Kraus, B. (2020). Test validation, method comparison and reference range for the measurement of β -hydroxybutyrate in peripheral blood samples. *Biochemia medica*, 30(1), 010707-010707. doi:10.11613/BM.2020.010707

- Kuru, B., Sever, M., Aksay, E., Dogan, T., Yalcin, N., Eren, E. S., & Ustuner, F. (2016). Comparing Finger-stick β -Hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in the Detection of Ketone Bodies. *Turkish journal of emergency medicine*, *14*(2), 47-52. doi:10.5505/1304.7361.2014.14880
- Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *15*(6), 412-426.
- Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, *15*(6), 412-426. doi:10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8
- Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., . . . Shan, P.-F. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific reports*, *10*(1), 1-11.
- Møller, N. (2020). Ketone Body, 3-Hydroxybutyrate: Minor Metabolite - Major Medical Manifestations. *J Clin Endocrinol Metab*, *105*(9). doi:10.1210/clinem/dgaa370
- Newman, J. C., & Verdin, E. (2014a). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*, *25*(1), 42-52. doi:10.1016/j.tem.2013.09.002
- Newman, J. C., & Verdin, E. (2014b). β -hydroxybutyrate: much more than a metabolite. *Diabetes Res Clin Pract*, *106*(2), 173-181. doi:10.1016/j.diabres.2014.08.009
- Norgren, J., Sindi, S., Sandebring-Matton, A., Kåreholt, I., Akenine, U., Nordin, K., . . . Kivipelto, M. (2020). Capillary blood tests may overestimate ketosis: triangulation between three different measures of β -hydroxybutyrate. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *318*(2), E184-E188.
- Puchalska, P., & Crawford, P. A. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*, *25*(2), 262-284. doi:10.1016/j.cmet.2016.12.022
- Roglic, G. (2016). WHO Global report on diabetes: A summary. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, *1*(1), 3.
- Rojas-Morales, P., Pedraza-Chaverri, J., & Tapia, E. (2020). Ketone bodies, stress response, and redox homeostasis. *Redox Biol*, *29*, 101395. doi:10.1016/j.redox.2019.101395

- Ruan, H. B., & Crawford, P. A. (2018). Ketone bodies as epigenetic modifiers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21(4), 260-266. doi:10.1097/mco.0000000000000475
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., . . . Ogurtsova, K. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107843.
- Sato, Y., Morita, K., Okada, A., Matsui, H., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2021). Factors affecting in-hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: A retrospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 171, 108588.
- Scott, J. M., & Deuster, P. A. (2017). Ketones and Human Performance. *J Spec Oper Med*, 17(2), 112-116.
- Sefedini, E., Prašek, M., Metelko, Ž., Novak, B., & Pinter, Z. (2008). Use Of Capillary β -Hydroxybutyrate For The Diagnosis Of Diabetic Ketoacidosis At Emergency Room: Our One-Year Experience. *Diabetologia Croatica*, 37(3), 73-78.
- Sugumar, N. (2018). *Comparison of urine acetoacetic acid and capillary beta hydroxybutyrate in diagnosis and management of diabetic ketoacidosis*. Coimbatore Medical College, Coimbatore.
- Tremblay, E. S., Millington, K., Monuteaux, M. C., Bachur, R. G., & Wolfsdorf, J. I. (2020). Plasma Beta-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatric emergency care*.
- Veech, R. L., Chance, B., Kashiwaya, Y., Lardy, H. A., & Cahill, G. F., Jr. (2001). Ketone bodies, potential therapeutic uses. *IUBMB Life*, 51(4), 241-247. doi:10.1080/152165401753311780
- Zambrano Santos, C. (2019). *Prevalencia de cetonemia asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 1*. Universidad Autónoma de Nuevo León.

XIV. ANEXOS

14.1. Ficha de recolección

Niveles de betahidroxibutirato capilar en pacientes diabéticos con hiperglicemia atendidos en el servicio de emergencia del Hospital Bautista, de enero a diciembre del 2020.

Ficha de recolección

I. Datos de identificación

1. Número de ficha: _____
2. Número de expediente: _____
3. Fecha de ingreso al servicio de emergencia: _____

II. Características sociodemográficas

1. Edad (años): _____
2. Sexo: Femenino Masculino
3. Municipio de procedencia: _____
4. Área: Rural Urbana

III. Morbilidad crónica

1. HTA: Si No
2. ERC: Si No
3. Cardiopatía: Si No
4. Enfermedad de la colágeno: Si No
5. Otras: Si No (Especificar)

IV. Parámetros hemodinámicos al ingreso a emergencia

1. FC: _____
2. FR: _____
3. Temperatura: _____
4. Presión arterial sistólica: _____
5. Presión arterial diastólica: _____
6. Presión arterial media: _____
7. Saturación de oxígeno: _____

V. Evaluación de la glicemia y cetonuria

1. Glicemia capilar: _____
2. Glicemia en sangre venosa: _____
3. Cetonuria: _____

VI. Niveles de Leucocitos, potasio y sodio sérico

1. Sodio sérico: _____
2. Potasio sérico: _____
3. Recuento de leucocitos: _____

VII. Niveles de betahidroxibutirato

1. Betahidroxibutirato capilar

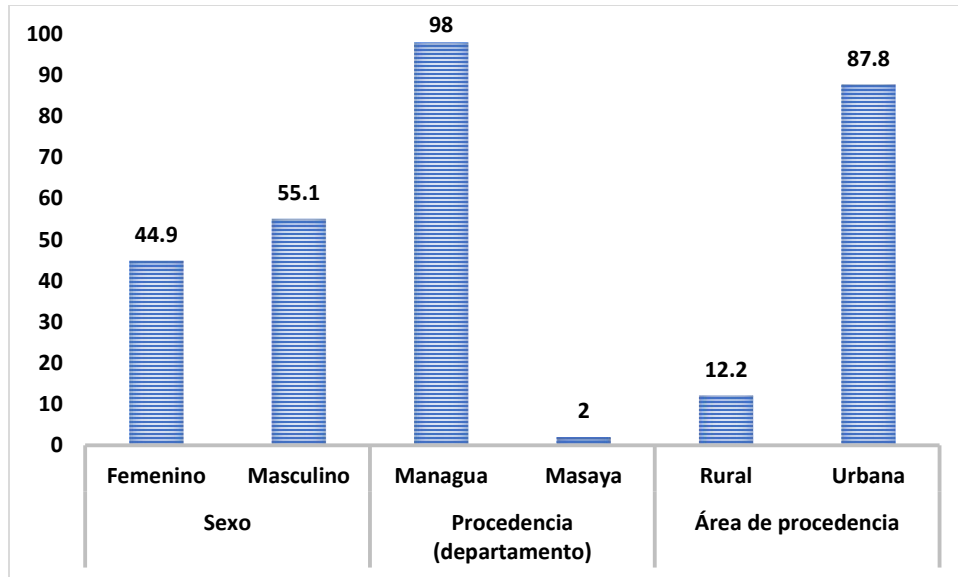
14.2. Cuadros y gráficos

Cuadro 1. Edad de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

N		49
Media		46.98
Mediana		48.00
Desviación estándar		11.05
Mínimo		23.00
Máximo		70.00
Percentiles	25	38.50
	50	48.00
	75	55.50

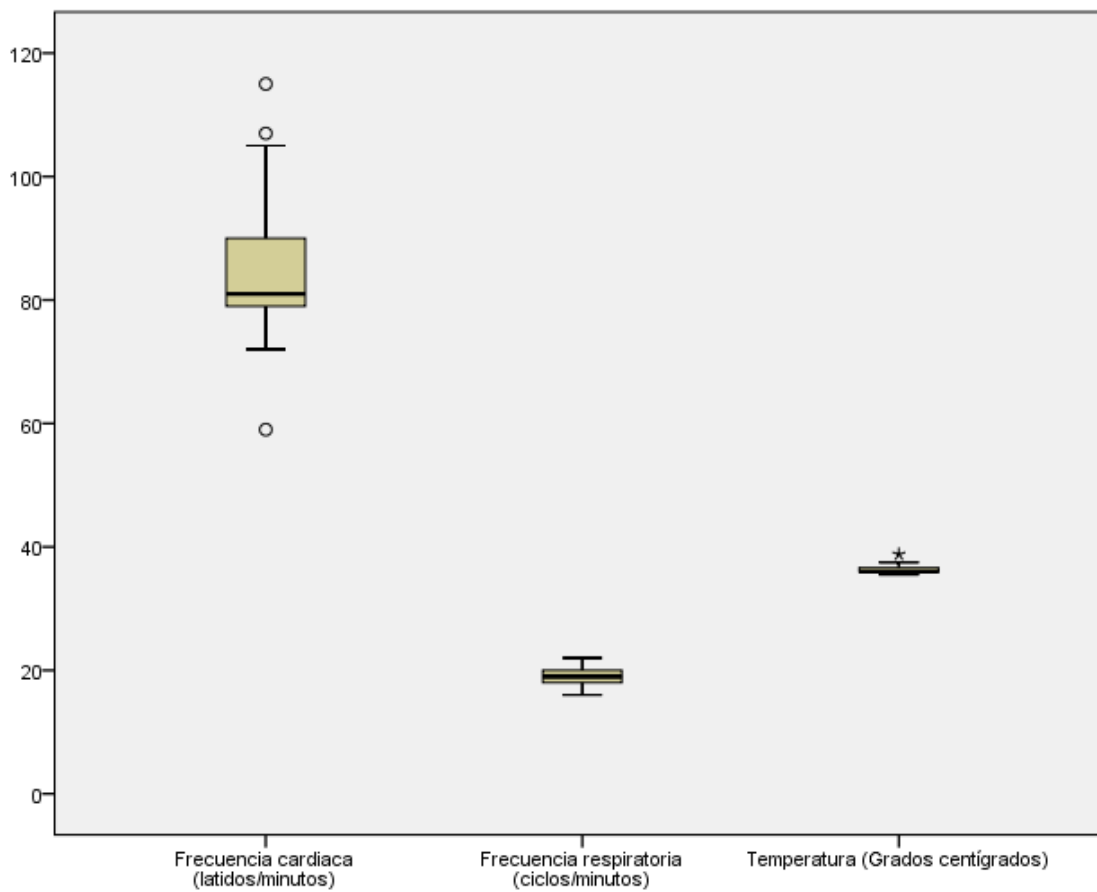
Fuente: Ficha de recolección de la información

Gráfico 2. Sexo y procedencia de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: cuadro 2

Gráfico 3. Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: cuadro 3

Cuadro 4. Presión arterial al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

		PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)	Presión arterial media (mmHg)
N		49	49	49
Media		124.1	75.7	91.8
Mediana		120.0	70.0	90.0
Desviación estándar		15.9	9.1	10.0
Mínimo		100.0	60.0	73.3
Máximo		170.0	100.0	120.0
Percentiles	25	110.0	70.0	83.3
	50	120.0	70.0	90.0
	75	130.0	80.0	96.7

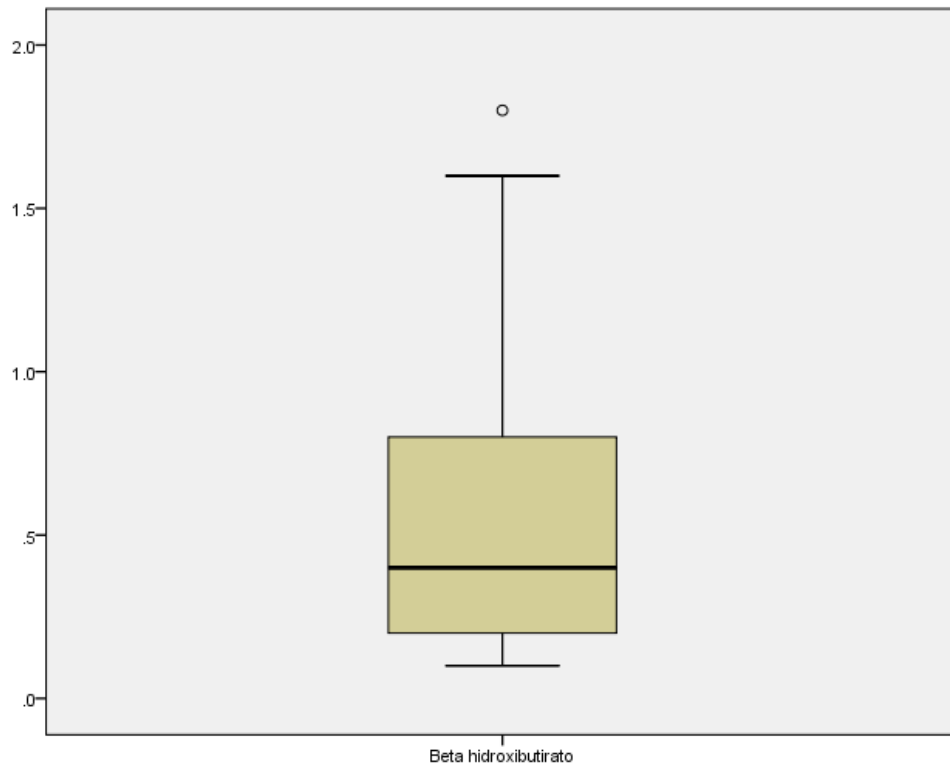
Fuente: ficha de recolección

Gráfico 5. Saturación de oxígeno en sangre arterial por oximetría de pulso, momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: Cuadro 5

Gráfico 6. Resultados de la determinación de betahidroxibutirato capilar (mmol/L), al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de Betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



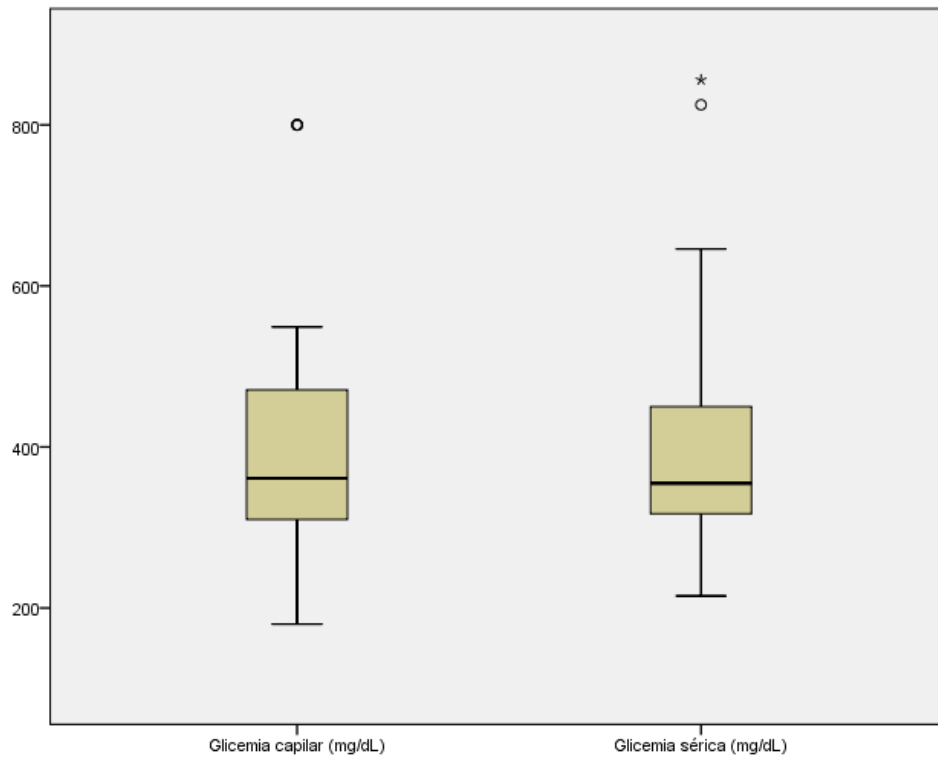
Fuente: Cuadro 6

Cuadro 7. Niveles de betahidroxibutirato capilar, al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

Niveles de betahidroxibutirato	n	%
<0.6 mmol/L (Normal o negativo)	30	61.2
0.6 - 0.9 mmol/L (Cetonemia)	9	18.4
1.0 - 3 mmol/L (Hiperetonemia)	10	20.4
>3 mmol/L (Probable cetoacidosis)	0	0
Total	49	100.0

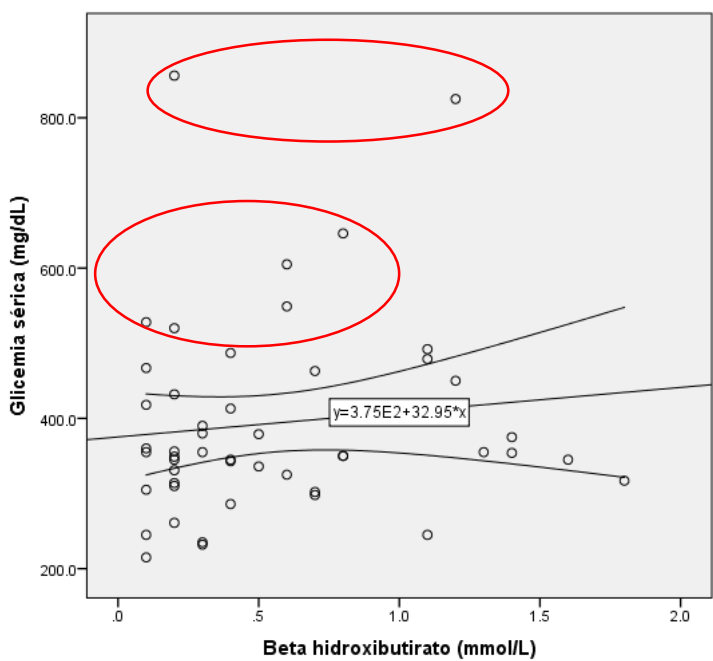
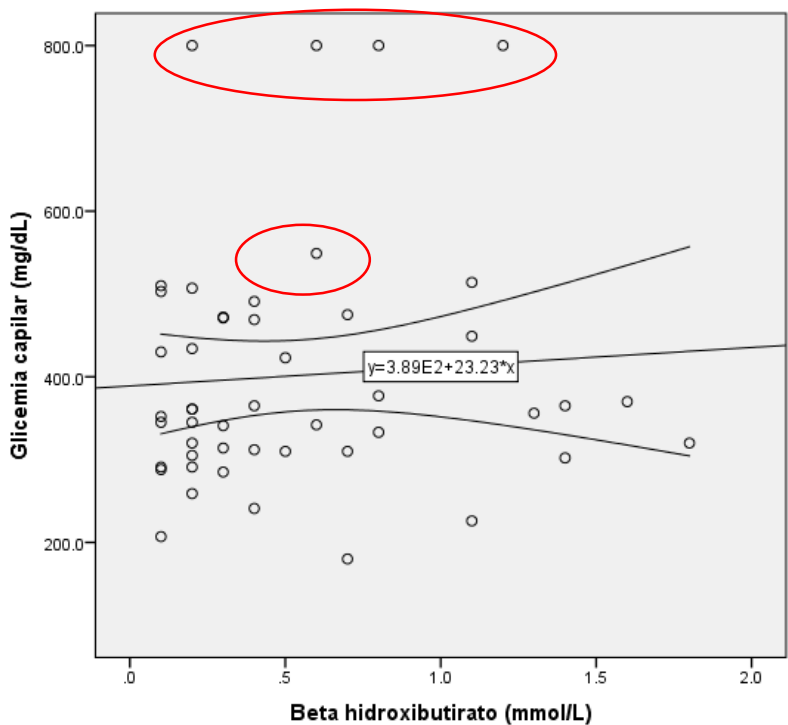
Fuente: Ficha de recolección

Gráfico 8. Resultados de Glucotest y glicemia venosa al momento de ingreso de pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: Cuadro 8

Gráfico 9. Correlación entre la determinación de betahidroxiacetato capilar, glicemia capilar y glicemia venosa, en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxiacetato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



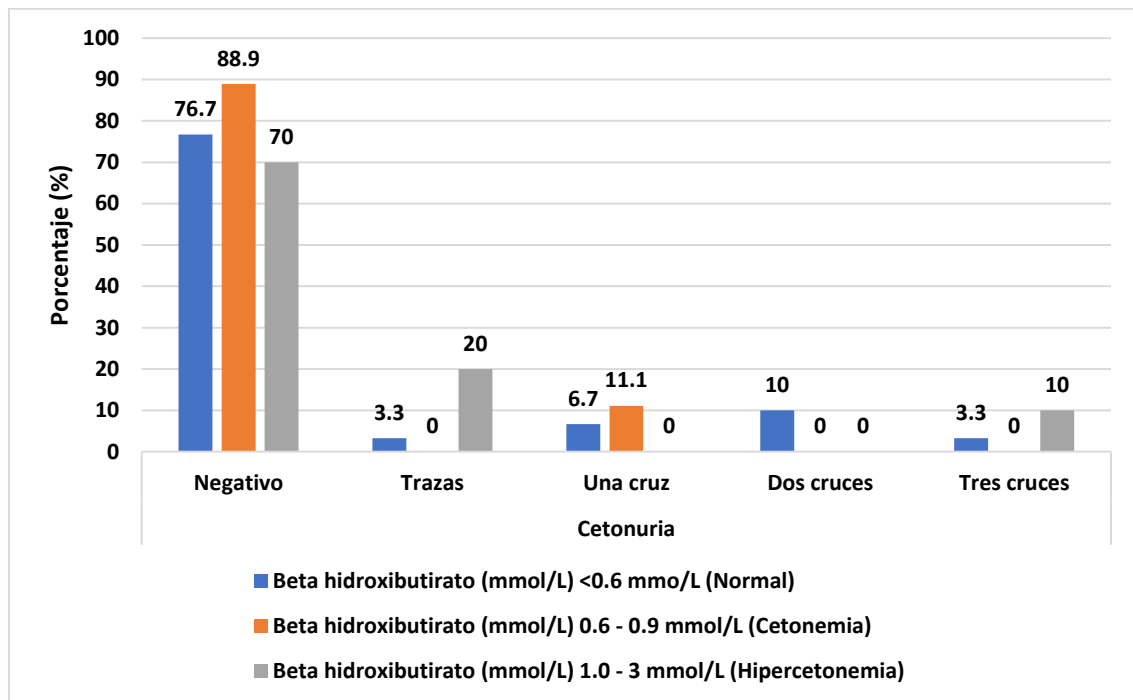
Fuente: cuadro 9

Cuadro 10. Niveles de acetoacetato en orina (cetonuria) en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.

	n	%
Nivel de cetonuria		
Negativo	38	77.6
Trazas	3	6.1
Una cruz	3	6.1
Dos cruces	3	6.1
Tres cruces	2	4.1
Total	49	100.0

Ficha: expediente clínico

Gráfico 11. Correlación entre la determinación de betahidroxibutirato capilar y cetonuria en pacientes diabéticos con hiperglicemia que acudieron al servicio de emergencia en quienes se evaluó cetonemia a través de la determinación de betahidroxibutirato capilar, en el Hospital Bautista de la Ciudad de Managua, 2020.



Fuente: cuadro 11