

No más pesadillas: tratamientos para evitar la hipoglucemia nocturna

David Dunger y Roman Hovorka

Para muchos jóvenes y sus padres, la hipoglucemia nocturna es, quizá, la complicación a corto plazo más temida de la diabetes. El control diabético intensivo es beneficioso para todas las personas con la afección, mantener un buen control glucémico por la noche es fundamental para reducir la exposición del organismo a unos altos niveles de glucosa. Pero aumenta el riesgo de una bajada peligrosa de los niveles de glucosa en sangre mientras se duerme. David Dunger y Roman Hovorka describen el problema de la hipoglucemia nocturna y están deseando que se produzcan desarrollos futuros que puedan reducir y, tarde o temprano, erradicar los riesgos.

Tras la cena, los niveles de glucosa en sangre de una persona se mantienen a lo largo del período de ayuno nocturno mediante la producción de glucosa en el hígado. Ésta viene regulada por la insulina. En personas con diabetes, si no se administra insulina durante la noche, sus niveles de glucosa aumentan drásticamente; se debe administrar justo la insulina insuficiente como para mantener la glucosa en sangre a niveles normales.

Debido a otros cambios hormonales que tienen lugar en el organismo durante la noche, los requisitos insulínicos no son constantes y suelen ser más altos al final de la noche. Es por esto que las personas que utilizan una dosis fija de insulina por la noche podrían experimentar un aumento de los niveles de glucosa en sangre hacia la mañana, el denominado "fenómeno del alba", a la vez que siguen corriendo el riesgo de hipoglucemia de 2 a 4 de la madrugada.

Hay otras variables: los requisitos insulínicos de adultos y niños podrían variar según el ritmo al que metabolicen la cena; el ejercicio nocturno influye sobre la glucosa en sangre por la noche; los cambios debidos a la edad y a la pubertad influyen sobre los requisitos insulínicos de la persona. La hipoglucemia nocturna suele surgir si no hay un equilibrio entre la administración de insulina y los requisitos insulínicos, que, debemos destacar, podrían variar de una noche a otra.

Los requisitos insulínicos podrían variar de una noche a otra.

Dimensiones del problema

Las dimensiones del problema de la hipoglucemia nocturna en niños y adolescentes se han hecho más claras durante los últimos años con el desarrollo de sistemas de monitorización continua de la glucosa; hasta un 50% de los niños y adolescentes tiene unos niveles muy bajos de glucosa en sangre durante largos períodos a lo largo de la noche. Éste es el caso de los jóvenes que



La mitad de los niños con diabetes tiene unos niveles de glucosa muy bajos durante períodos que se prolongan a lo largo de la noche.

se inyectan insulina dos ó tres veces al día, e incluso de quienes utilizan un tratamiento de inyecciones múltiples (tres o más) o de bomba de insulina.

Los episodios tienden a ser asintomáticos: los niños no se despiertan ni son conscientes de estas bajadas. Esto se podría explicar por el debilitamiento durante el sueño de los mecanismos contrarreguladores habituales, que deberían actuar para hacer que suban los niveles de glucosa en sangre cuando éstos descienden.

Pisar terreno resbaladizo

Afortunadamente, los estudios hasta la fecha no muestran ningún efecto adverso en términos de funcionamiento intelectual al día después de un episodio de hipoglucemia nocturna. Sin embargo, se sugiere que las bajadas nocturnas podrían afectar al estado de ánimo: los niños podrían despertarse algo irritables. La preocupación es que estos jóvenes “pisan terreno resbaladizo” durante la noche. Cualquier cambio en su dosis de insulina, sus hábitos alimenticios o su nivel de actividad física por la noche podría generar una hipoglucemia grave. También se sugiere que los niveles bajos de glucosa en sangre durante la noche podrían hacer que las personas sean menos conscientes de tener bajos niveles de glucosa durante el día. Dicha “hipoglucemia asintomática” hace que aumente el riesgo de los jóvenes de sufrir

una hipoglucemia repentina, inesperada y discapacitadora.

Reducir los riesgos

Nuestra capacidad de monitorizar los cambios de los niveles de glucosa de un minuto al siguiente durante períodos de hasta tres días utilizando sensores continuos de glucosa ha revelado las dimensiones del problema de la hipoglucemia nocturna. También nos ofrece una herramienta útil para evaluar las modificaciones de la terapia con insulina que podrían reducir los riesgos. Hoy sabemos que dividir las dosis de insulina a lo largo del día en tres o cuatro inyecciones y utilizar los nuevos análogos de la insulina de acción corta y prolongada (administrándose la insulina de acción prolongada antes de irse a la cama) puede tener como resultado la reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna.

Además, los niños con diabetes, al igual que sus padres u otros cuidadores, pueden utilizar sensores continuos de glucosa para predecir episodios de hipoglucemia nocturna y tomar las medidas adecuadas para evitarla. Como regla general, si los niveles de glucosa en sangre son bajos de madrugada y de 8 a 9 de la mañana, esto suele indicar que fueron mucho más bajos durante la noche, de 2 a 4 de la madrugada. Este problema se puede evitar, al menos en parte, mediante el uso de análogos de la insulina o de una bomba. Los análogos reducen los altos niveles de insulina que suelen producirse entre las 2 y las 4 de la madrugada; las bombas de insulina se pueden programar para administrar cantidades más pequeñas de insulina al comienzo de la noche en comparación con el período más tardío.

Soluciones de bucle cerrado

El riesgo de hipoglucemia nocturna se erradicará casi enteramente si el desarrollo futuro de los sistemas denominados como de "bucle cerrado" se finaliza con éxito. En un sistema de bucle cerrado, un sensor de glucosa continuo informa a una bomba de insulina sobre la cantidad óptima de insulina que debe administrar. Si esta dosis genera un descenso de los niveles de glucosa, la bomba recibe una señal para reducir la cantidad de insulina; si la glucosa en sangre sigue ascendiendo rápidamente, la bomba recibe la orden de administrar una dosis mayor.

Ya que ya tenemos la tecnología de los sensores de glucosa y la administración de insulina mediante una bomba, desarrollar un sistema de bucle cerrado como el descrito podría parecer bastante sencillo. Sin embargo, las soluciones, de hecho, son bastante complicadas. Un problema clave es el largo intervalo que podría

transcurrir entre la detección de una baja concentración de glucosa en sangre y la administración de la cantidad apropiada de insulina. Aquí, la capacidad de crear modelos metabólicos es fundamental. Derivan un algoritmo que puede predecir de manera fiable los resultados, tanto si un joven sigue con un ritmo dado de administración de insulina como si realiza pequeños cambios. Afortunadamente, ya se ha desarrollado una experiencia matemática de este tipo y los sistemas de bucle cerrado por fin se están evaluando clínicamente.

La hipoglucemia nocturna se erradicará si se consigue desarrollar con éxito los sistemas de "bucle cerrado".

El camino hacia el control mediante bucle cerrado está claramente definido. Los análisis clínicos vendrán precedidos del desarrollo de prototipos que utilizarán sensores continuos de glucosa aprobados y bombas de insulina, y establecerán una comunicación sin cables entre los componentes. La colaboración entre la comunidad empresarial y académica probablemente genere unos resultados de éxito con la máxima rapidez, tal y como demuestra el "Proyecto Páncreas Artificial", de dos años de duración, creado en 2006 por la Fundación para la Investigación de la Diabetes Juvenil. Las empresas privadas aportan los sensores continuos de glucosa y las bombas de insulina mientras que los académicos desarrollan algoritmos de dosificación, integran los componentes y llevan a cabo estudios clínicos.

Esperanzas para el futuro

Sigue habiendo dudas sobre si los sensores continuos de glucosa existentes son lo suficientemente exactos y fiables como para impulsar la administración de insulina

mediante un sistema de bucle cerrado. Una vez demostrado (y aquí parece existir un apoyo sólido para que la respuesta sea afirmativa), el siguiente desafío sería sacar las pruebas con los sistemas de bucle cerrado fuera del entorno controlado del laboratorio para llevarlas al mercado.

El debate existente entre los investigadores, la industria y los organismos reguladores garantiza que el marco regulador necesario estará listo en unos dos años. Los análisis clínicos establecerán la capacidad de los sistemas de bucle cerrado para mejorar el control de la glucosa y reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna. Se espera que la primera generación de sistemas de bucle cerrado llegue al mercado en unos pocos años.

Sin embargo, es poco probable que estos sistemas sean completamente autónomos. Podrían recordarnos a la primera generación de teléfonos móviles, aparatosos y con una funcionalidad limitada, pero deberían aportar un fundamento sólido para que la tecnología madure a la vez que va reduciendo progresivamente, y posiblemente llegue a eliminar, la pesadilla de la hipoglucemia nocturna.

David Dunger y Roman Hovorka

David Dunger es Catedrático de Pediatría del Hospital de Addenbrooke, en la Universidad de Cambridge (RU).

Roman Hovorka dirige el Grupo de Modelos de Diabetes de Departamento de Pediatría de la Universidad de Cambridge (RU).