

Título de tesis: “Contributions to glucagon and pramlintide pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling for multi-hormone artificial pancreas systems”

Doctorando: Clara Furió Novejarque

Resumen en castellano

La regulación de los niveles de glucosa en el cuerpo humano es el resultado de la secreción coordinada de hormonas. La Diabetes Tipo 1 (DT1) es una enfermedad crónica que provoca la destrucción de las células responsables de la producción de insulina, uno de los principales agentes en la regulación de glucosa. Por tanto, las personas con DT1 dependen de la administración exógena de insulina. No obstante, la gestión de la terapia no es sencilla y está sujeta a una gran variabilidad. Los sistemas de Páncreas Artificial se diseñaron con el objetivo de simplificar la gestión de la enfermedad, administrando insulina de manera automática a través de una bomba de insulina, en base a la lógica de un algoritmo de control que emplea información de un monitor continuo de glucosa.

Sin embargo, la acción de la insulina es unidireccional (disminuye el valor de la glucosa), y a veces resulta insuficiente para mantener unos niveles seguros de glucosa en sangre. Por eso, en ocasiones se administran otras hormonas, con efectos opuestos (como el glucagón), o complementarios (como la pramlintida) a la insulina. Para que los sistemas automáticos se beneficien de estas acciones de control, es necesario estudiar y conocer sus dinámicas para poder simular su comportamiento, diseñar controladores que los tengan en cuenta y realizar experimentos in silico previos a utilizar los sistemas en pacientes. El uso del glucagón ya cuenta con una larga trayectoria y ha sido utilizado en varios sistemas automáticos. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en las formulaciones de modelos del efecto del glucagón, sobre todo en relación con su interacción con la insulina, y es necesario profundizar en el desarrollo de modelos que reflejen mejor la fisiología subyacente. Por otra parte, los modelos de pramlintida apenas se han estudiado.

El objetivo principal de esta tesis es contribuir a mejorar simuladores para validar sistemas de páncreas artificial. En concreto, se realiza un análisis detallado del estado del arte para conocer las propuestas de modelos fisiológicos en la literatura, para luego centrarse en la descripción del efecto de glucagón en la producción endógena de glucosa y la farmacocinética y farmacodinámica de la pramlintida. El trabajo incluye la propuesta de nuevos modelos para glucagón y pramlintida basados en la fisiología, validados con datos clínicos individuales en el caso del glucagón y con datos poblacionales de la literatura en el caso de la pramlintida, mejorando en ambos casos los resultados previamente existentes.