



BOLETÍN INFORMATIVO FARMACOTERAPÉUTICO  
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA DE MELILLA  
Centro de Información del Medicamento

## TRATAMIENTO CON INSULINAS (I)

### 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) engloba un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, cuyo denominador común es la hiperglucemia crónica provocada por defectos en la secreción de insulina -ausencia o deficiencia-, en su acción -resistencia a la acción de la insulina- o en ambas a la vez, y que se acompaña de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas.<sup>1,2</sup>

La hiperglucemia se manifiesta con síntomas clínicos como polidipsia, poliuria y pérdida de peso, a los que se les puede unir polifagia, infecciones recurrentes y visión borrosa. Además, es la responsable de complicaciones agudas de la DM como la cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico, que ponen en riesgo la vida del paciente<sup>3</sup>. Y su mal control crónico provoca complicaciones a largo plazo de DM que comprometen seriamente la esperanza de vida del paciente y que se pueden agrupar en dos grandes grupos como sigue:<sup>4,5</sup>

- Microvasculares como retinopatía, nefropatía o neuropatía (responsables de problemas finales como ceguera, insuficiencia o fallo renal o gastroparesia, disfunción sexual y afecciones de la piel ligadas a la neuropatía autonómica).
- Macrovasculares como la arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular (que pueden desembocar en la amputación de miembros inferiores, el ictus o el infarto de miocardio).

Los casos de DM se pueden distribuir atendiendo a su etiopatogenicidad en cuatro tipos:<sup>3</sup>

- DM tipo 1 (DM1). En la que existe una deficiencia absoluta en la secreción de insulina por una destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas de naturaleza autoinmune o idiopática y supone entre el 5-10 % de los casos.
- DM tipo 2 (DM2). En la que se aprecia una resistencia de los tejidos a la acción de la insulina y una deficiencia relativa en la secreción de la insulina, en un proceso crónico y progresivo que supone el 90-95% de los casos de DM.
- Diabetes Gestacional. Se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que aparece o se detecta durante el embarazo.
- Otros tipos específicos. En el que se incluyen formas de diabetes ligadas o inducidas por defectos genéticos en la función de las células  $\beta$  o la acción de la insulina, por enfermedades del páncreas, por endocrinopatías, por medicamentos o infecciones, por desórdenes genéticos asociados a diabetes.

La DM se diagnostica atendiendo a tres criterios. Cada uno de ellos debe confirmarse si no existe una hiperglucemia inequívoca:<sup>1,3</sup>

- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) (al menos 8 h. de ayuno).
- Presencia de síntomas clásicos y hallazgo casual, sin considerar el tiempo transcurrido desde la última comida, de un nivel de glucosa plasmática  $> 200$  mg/dl (11.1 mmol/l).
- Niveles de glucosa plasmática  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 gramos.

El cuidado de la DM comprende un conjunto de actuaciones como la educación diabetológica del paciente, para contar con pacientes informados, capacitados y motivados, en combinación con cambios en el estilo de vida del paciente -modificaciones en la dieta, control del peso y ejercicio físico-, tratamiento farmacológico adecuado y ajustado a la evolución de la enfermedad, control glucémico y autocontrol por parte del paciente.

## 2. CONTROL GLUCÉMICO

El control glucémico estricto en DM1 se ha relacionado directamente con una reducción a largo plazo del riesgo de desarrollar las complicaciones microvasculares<sup>6</sup> y macrovasculares<sup>7</sup> de la enfermedad. Por otra parte, también se ha confirmado que dicho control disminuye a largo plazo las complicaciones microvasculares de la DM2<sup>8</sup>. Pero los beneficios de dicha intervención frente a las alteraciones macrovasculares y la mortalidad por cualquier causa no están tan claros. Así, en DM2 de larga duración el control estricto de otros factores de riesgo cardiovascular como los hábitos de vida poco saludables, la hipertensión, la hiperlipidemia o la actividad plaquetaria, según diversos ensayos clínicos,<sup>9,10,11</sup> resultan más eficaces que centrarse en el control intensivo de la glucemia. Y, sin embargo, cuando la DM2 es de evolución reciente, y según estudios observacionales, este control glucémico sí demuestra beneficios a largo plazo al reducir el riesgo de infarto y mortalidad por todas las causas.<sup>12</sup>

### 2.1 Evaluación del control glucémico

Las herramientas para verificar y evaluar el control glucémico son el autocontrol de la glucosa por parte del paciente y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), un parámetro de seguimiento que se relaciona bien con la aparición y evolución de las complicaciones de la DM.<sup>13</sup>

Los objetivos de control glucémico deben individualizarse en función del paciente atendiendo para ello al riesgo de hipoglucemias, su calidad y esperanza de vida, la duración de su diabetes, la existencia de otras comorbilidades, los antecedentes de enfermedades vasculares y, por supuesto, sus consideraciones particulares.

De manera general el control glucémico se sustancia con el establecimiento de unos niveles de glucemia para la mayoría de pacientes adultos que mantengan la HbA1c por debajo del 7% (OSTEBA<sup>4</sup>, ADA<sup>13</sup>, NICE DM1<sup>14</sup>) o de 6,5% (NICE DM2<sup>15</sup> e IDF<sup>16</sup>), según diversas guías. No obstante, se recomiendan valores de HbA1c <7% en personas con microalbuminuria en el contexto de una intervención multifactorial para la reducción del riesgo cardiovascular o, en general, en pacientes con una diabetes de corta duración, esperanza de vida larga y sin enfermedad cardiovascular significativa, con el objetivo de retrasar las complicaciones microvasculares. Y, contrariamente, definir objetivos menos estrictos en pacientes con una esperanza de vida limitada, ancianos o con historia previa de hipoglucemias, con complicaciones micro y macrovasculares importantes o con diabetes de larga evolución a los que les resulta difícil alcanzar el objetivo de control.<sup>4,17,18</sup>

Estas recomendaciones para evaluar el control glucémico en adultos se completan con unos valores para la glucosa capilar preprandial entre 90-130 mg/dl, y un pico de glucosa capilar postprandial -medida 1-2 horas después de la comida- menor de 180 mg/dl, que se establecen en la medida que son las que posibilitan alcanzar el valor de HbA1c <7%, y teniendo en cuenta que el valor del pico glucosa postprandial debe procurarse median-

te intervenciones específicas cuando no se consiga el objetivo de HbA1c <7% a pesar de alcanzar el referido a la glucosa preprandial.<sup>13</sup>

Con estos antecedentes el objetivo de cualquier tratamiento de la DM debe ser la normalización de la glucemia o combatir la hiperglucemia, para alcanzar el control glucémico y prevenir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Sin olvidar que el tratamiento de la hiperglucemia forma parte del abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes como por ejemplo la hipertensión arterial, el tabaquismo o la dislipemia.

## 3. TRATAMIENTO CON INSULINAS

La insulina es el tratamiento más antiguo y también más eficaz para controlar la glucemia y obtener unos valores lo más cerca posible a los valores fisiológicos, sólo limitado por el riesgo de producir hipoglucemia y aumento de peso<sup>19</sup>.

### 3.1 Criterios de insulinización. Esquema terapéutico general

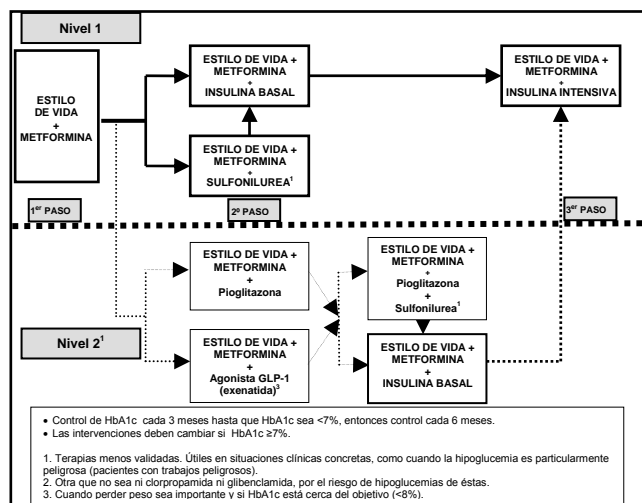
El tratamiento con insulina debe iniciarse siempre en DM1 tras el diagnóstico. No ocurre así en DM2, salvo en pacientes muy concretos, que en algún caso la requieren de forma temporal –embarazadas o individuos sintomáticos con glucemia basal >280-300 mg/dl-.<sup>20</sup>

Una vez diagnosticada la enfermedad, la insulina continúa siendo imprescindible en DM1, mientras que en DM2 se trata de una alternativa para el tratamiento definitivo del paciente, para cuando el control de la glucemia se revela inadecuado a pesar de los cambios en el estilo de vida -dieta, ejercicio, pérdida de peso- y del cumplimiento del tratamiento óptimo con antidiabéticos orales -fracaso secundario- o cuando se pretende alcanzar un control más estricto de la misma.

Además la insulina se emplea en DM2 de forma transitoria para tratar al paciente en situaciones tales como embarazo y lactancia, infarto agudo de miocardio, enfermedad febril intercurrente, tratamiento con corticosteroides, descompensación aguda hiperglucémica, traumatismos graves o cirugía mayor.

Las guías proponen un esquema terapéutico general para DM2 que comienza con dieta y ejercicio, para pasar a instaurar un tratamiento farmacológico –metformina- transcurrido un tiempo - 3-6 meses - sin conseguir un adecuado control glucémico (cambio si HbA1c ≥7%- OSTEBA<sup>4</sup> o ≥6,5% NICE DM2<sup>15</sup>). Si esa terapia optimizada fracasa en su objetivo de controlar la glucemia se propone añadir un segundo fármaco -sulfonilurea-. Y cuando la doble terapia oral optimizada no de como resultado un mejor control (HbA1c ≥7% en OSTEBA<sup>4</sup> o ≥7,5% NICE<sup>16</sup>), se recomienda ofrecer el tratamiento con insulina o una triple terapia oral. Otras sin embargo proponen actuaciones más intensivas (ADA/EASD<sup>17</sup>), y proponen añadir metformina desde el principio a la dieta y el ejercicio y pasar al siguiente escalón si no se alcanzan los objetivos de

control en 2-3 meses con la terapia anterior optimizada (HbA1c >7%) o no se tolera metformina, en el que se incorpora una nueva medicación y se pueda optar por la insulina, particularmente si HbA1c >8,5% (el algoritmo de tratamiento se representa en la figura 1).



Algoritmo de tratamiento de DM2 adaptado de ADA/EASD<sup>17</sup>

A pesar de estas indicaciones, el inicio del tratamiento con insulina se suele retrasar, ya sea por los clínicos ya sea por los pacientes, y todo a pesar de que una intervención agresiva en DM2 recién diagnosticada, particularmente con insulina, parece mejorar o al menos retrasar el pronóstico de la enfermedad.

### 3.3. Clasificaciones y tipos de insulinas

Las insulinas disponibles en el mercado actualmente se obtienen mediante tecnología del ADN recombinante. Si atendemos a la secuencia de aminoácidos que reproducen se distinguen dos grupos:

- **Insulinas Humanas (IH)**, que se sintetizan con una secuencia idéntica a la insulina humana. En este grupo encontramos la IH Regular (neutra o soluble) (IR) y la IH Neutra Protamina De Hagedorn -NPH- (o isófana) (I NPH).

- **Análogos de Insulina (AI)**, cuya secuencia se altera respecto a la de la molécula original para modificar y mejorar su perfil farmacocinético y farmacodinámico, pero sin afectar a sus propiedades biológicas. A este grupo pertenecen los AI lispro (I Lis), Aspart (I Asp), glulisina (I Glu), Lisproprotamina (I NPL), Galgina (I Glar) y Detemir (I Dte).

Otra forma habitual de clasificar las insulinas es atendiendo al desarrollo temporal de su acción, es decir, en función del comienzo, pico y duración de su acción. De este modo se distinguen tres tipos de insulinas:

- **Insulinas de acción rápida.** Se trata de un conjunto de IH y AI que tiene un comienzo de acción entre 5-30 minutos, un pico de acción entre 1-3 horas y una duración entre 2-8 horas. Pertenecen a este grupo la IH IR y los AI I Lis, I Asp y I Glu. Los AI tienen un efecto hipoglucemiante más precoz coincidiendo con el pico glucémico provocado por la ingesta de comida y una duración de acción menor lo que puede reducir la posibilidad

de hipoglucemias posprandiales. Además se administran justo antes o justo después de las comidas.

- **Insulinas de acción intermedia.** Se incluyen en este grupo un conjunto de insulinas con un comienzo de acción entre 1-2 horas, un efecto máximo muy variable entre 2-12 horas y una duración entre 18-24 horas. Se consiguen retardando la acción de insulinas de acción rápida con protamina. Pertenecen a este grupo la IH Neutra Protamina

- De Hagedorn -NPH- (o isófana) y el AI Lispro protamina (o NPL Neutral Protamine Lispro).

- **Insulinas de acción prolongada.** Tienen un inicio de acción entre 3-4 horas y alcanza su efecto máximo sin pico de acción que perdura 24 horas. Presentan una menor variabilidad interindividual e intraindividual y una menor ganancia de peso que la NPH. Pertenecen a este grupo I Glar e I Det. Esta última presenta una duración de la acción dosis dependiente de forma que, con frecuencia, se deba administrar dos veces al día para alcanzar a completar las 24 horas.

Por último, atendiendo al ciclo de la secreción biológica de insulina al que pretendan emular se distinguen tres grupos:

- **Insulinas prandiales.** Incluyen a las insulinas de acción rápida y pretenden imitar la secreción de insulina después de las comidas.

- **Insulinas basales.** En las que figuran las insulinas de acción intermedia y prolongada.

- **Insulinas bifásicas** -en contraposición a los dos grupos anteriores que son monocomponente- o **mezclas de insulina.** Este tipo de insulinas se componen de mezclas en proporciones fijas de insulinas prandiales y basales de acción intermedia. En concreto disponemos de la mezcla de IH IR + NPH en proporción 30%/70% y las mezclas de AI I Lis + I Lis-Protamina en proporción 25%/75% y 50%/50% y mezclas de I Asp + I Asp-Protamina en proporción 30%/70%, 50%/50% y 30%/70%.

### 3.4. Regímenes de Insulina

El tratamiento insulínico debe pretender simular lo más posible la secreción endógena de insulina, que se caracteriza por la presencia de picos de insulinemia de 80-120 µU/ml tras la ingestión de alimentos y hasta 15-30 minutos después -secreción creciente prandial-, seguidos de una secreción de insulina entre las comidas y durante la noche en el límite de 5-10 µU/ml a las 2-4 h, con el propósito de controlar la producción hepática de glucosa -secreción continuada basal-.<sup>21</sup>

La estrategia de reemplazo de la insulina ha de individualizarse, no obstante, teniendo en cuenta la reserva funcional de las células β y la resistencia a la insulina del paciente, pero también la edad, historia de la enfermedad, tratamientos previos, estilo de vida y las preferencias del paciente.

En principio se pueden distinguir dos tipos de pautas o regímenes de tratamiento:<sup>19,22</sup>

- **Regímenes no fisiológicos.** Son pautas que no reproducen la secreción pancreática de insulina en las que se emplean insulinas de acción intermedia o prolongada una o dos veces al día. **También reciben el nombre de regímenes basales.**

Pueden ser útiles en pacientes con DM1 muy concretos -de diagnóstico reciente que todavía producen insulina-<sup>19</sup>. Pero, en general, es la modalidad más sencilla para iniciar la terapia insulínica en pacientes con DM2 que estén en tratamiento previo con antidiabéticos orales (ADO) (metformina sola o en combinación con secretagogos):

➤ Se incluyen tratamientos con **una dosis diaria** nocturna de NPH o I Det -antes de la cena o al acostarse-, en pacientes con DM2 y en tratamiento con ADO con una vida activa y que consumen la mayoría de las calorías diarias en la cena o antes de acostarse<sup>23</sup>.

➤ También se propone el uso de NPH **dos veces al día** -antes del desayuno y cena- o, con la aparición de los AI, I Glar una vez al día -antes del desayuno- o I Det dos veces al día -antes del desayuno y cena-. Estos regímenes consiguen mejorar el perfil por la mañana y durante la noche pero no cubren bien las comidas,<sup>24</sup> por lo que estas deben ser pequeñas y regulares<sup>25</sup>.

Una evolución de estas estrategias de insulinización en DM2 tratados con ADO es la que algunos autores denominan **régimen basal-plus o basal +**, que consiste en añadir al régimen basal (una o dos dosis de insulina intermedia o prolongada), una insulina rápida (prandial) antes de la ingesta de mayor contenido de carbohidratos o de aquella comida en la que se observe peor control glucémico postprandial<sup>24</sup>.

• **Regímenes fisiológicos.** Estas pautas tratan de imitar la secreción normal de insulina y se sirve de múltiples dosis de insulina tanto basales como prandiales. Entre ellas se distinguen:

➤ **Pautas convencionales con premezclas o mezclas de insulinas.** Las insulinas bifásicas permiten reducir el número de inyecciones y evitar errores en las mezclas manuales del paciente. Se emplean en pacientes con DM1 en los que esos aspectos son importantes y también para iniciar la insulinización en DM2.

La pauta tradicionalmente empleada es la administración de **insulina bifásica con IH** -I R y NPH- **dos veces al día** -antes del desayuno y la

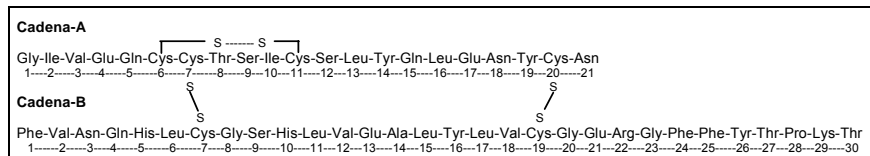
cena-. Sin embargo, las características farmacocinéticas de las IH que las componen, hacen que estos regímenes se acomoden mal a la pauta fisiológica de insulina pues la acción de una y otra insulina se superponen dando como resultado hipoglucemias a media mañana o media tarde.

Estos problemas, se han atenuado retrasando la administración del componente basal -NPH- hasta antes de acostarse, **añadiendo una tercera dosis**. De forma que se administra la mezcla antes del desayuno, una insulina rápida antes de la cena y una de acción intermedia antes de acostarse<sup>19</sup>.

Las premezclas con AI dos veces al día también pueden mejorar los resultados de control glucémico en virtud de las características farmacocinéticas del componente prandial que permiten su administración justo antes de las comidas<sup>23</sup>.

Estos regímenes resultan en cualquier caso poco flexibles. El paciente debe realizar las tres comidas del día en un horario regular. Esta rigidez de la pauta aconseja su uso en personas con un estilo de vida estable y organizado, que tengan dificultades de aprendizaje o precisen ayuda para administrarse la insulina<sup>22</sup>.

➤ **Pauta intensiva o bolo-basal.** Es la que mejor reproduce la secreción fisiológica de insulina y la que mejores resultados de control glucémico obtiene. Es el régimen de elección en DM1<sup>25</sup> y puede emplearse en DM2 con pacientes muy seleccionados -jóvenes-. Consiste en la administración de una -I Glar- o dos dosis -NPH o I Det- de insulina intermedia o prolongada y varias dosis de insulina rápida en relación con las comidas. Se trata de un régimen flexible en la medida que los pacientes pueden ajustar la administración de las dosis a su propio estilo de vida -particularmente cuando se trata de AI rápidos-. Precisa un autocontrol de la glucemia frecuente y una implicación e información del paciente para interpretar correctamente la monitorización y para aprender a ajustar las dosis en función de la ingesta de comida.



La molécula de insulina humana es un polipéptido de 51 aminoácidos constituido por dos cadenas (A y B), unidas por puentes disulfuro entre restos de cisteína (A7-B7 y A20-B19). La cadena A está formada por 21 aminoácidos y contiene un puente disulfuro intracatenario entre dos cisteínas (A6-A11). La cadena B está formada por 30 aminoácidos.

### INSULINAS RÁPIDAS

**La insulina regular (IR)** presenta la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana. Tiene tendencia a agregarse y formar hexámeros. Esta circunstancia se aprovecha galénicamente para estabilizar sus presentaciones comerciales añadiendo Zinc. Tras su administración subcutánea los hexámeros formados deben disociarse primero a dímeros y después a monómeros e ingresar en el torrente circulatorio para ejercer su acción.

**La insulina lispro (I lis)** es un AI que se obtiene por tecnología recombinante y es el resultado de sustituir prolina (B28) por lisina y lisina (B29) por prolina. Esta inversión trae como consecuencia una tendencia a la agregación menor y la mejora de sus propiedades farmacocinéticas, aunque se presente en forma agregada en hexámeros y estabilizada con zinc como en el caso de la IR.

**La insulina aspart (I Asp)** es una modificación biosintética de la insulina en la que se sustituye el aminoácido prolina (B28) por ácido aspártico. Se presenta como las anteriores agregada formando hexámeros pero esta modificación estructural permite la disociación rápida de dichos complejos y la difusión y absorción de los monómeros.

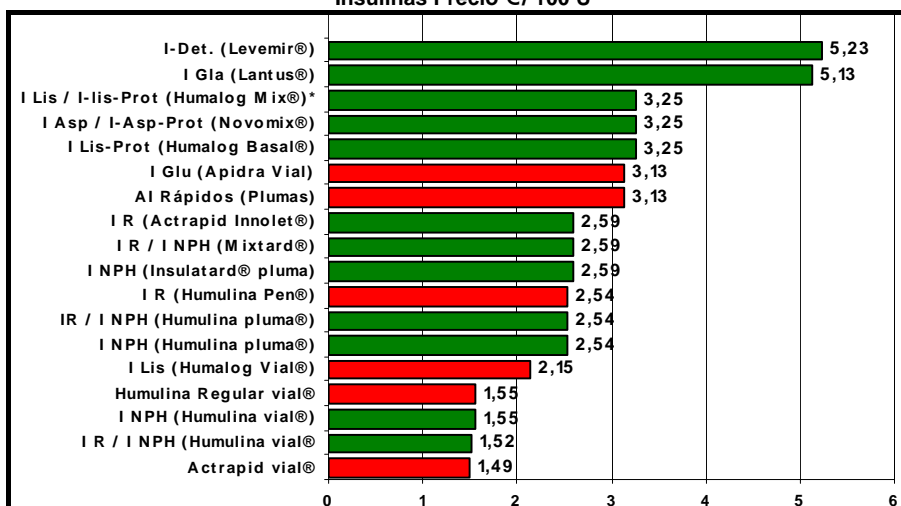
**La insulina glulisina (I Glu)** altera la secuencia situando lisina en lugar de asparagina (B3) y ácido glutámico por la lisina (B29), lo que favorece la formación de monómeros tras la administración subcutánea. Una diferencia farmacológica importante es que no utiliza zinc como estabilizante.

### INSULINAS LENTAS

**La insulina glargina (I Glar)** resulta tras la sustitución de asparagina (A21) de la molécula original por glicina y la adición de dos residuos de arginina en el extremo C terminal (B31). Estas modificaciones cargan negativamente la molécula y modifican el punto isoelectrico de la misma que pasa de 5,4 a 6,8. Este hace que a pH fisiológico la solubilidad de la molécula sea prácticamente nula. Al administrarla por vía subcutánea, la solución de insulina glargina (a pH= 4) forma microprecipitados a partir de los cuales la insulina es liberada lentamente.

**La insulina Detemir (I Det)** es el resultado de unir ácido mirístico al aminoácido lisina (B29). Esto confiere estabilidad a la forma hexamérica, lo que contribuye a retardar su absorción. Pero lo que influye más decisivamente en su perfil farmacocinético es que esa cadena lateral permite su unión a la albúmina plasmática enlenteciendo su disociación a la forma libre.

Insulinas Precio €/ 100 U



## TIPOS DE INSULINAS

| Tipo               | Principio Activo                                | Marca Comercial      | Acción (Horas)                                    |                  |                               | Dispositivo   |   |
|--------------------|---|----------------------|---|------------------|-------------------------------|---|---|
|                    |   |                      | Inicio  | Pico             | Duración                      | Viales/Cartuchos  | Plumas Precargadas  |
| Rápida             | Regular, Normal o Soluble                       | Actrapid®            | 0,5   | 1-3              | 5-7                           | Actrapid I® 1 vial 10ml, 14,94 €  | Actrapid Innolet® 5 plumas 3 ml 38,84€  |
|                    |   | Humulina Regular®    | 0,5   | 1-3              | 8                             | Humulina RegularI® 1 vial 10ml 15,49                                      | Humulina Regular Pen® 6 plumas 3 ml 45,63 €   |
|                    | Aspar   | Novorapid®           | 10-20 min   | 1-3              | 3-5                           |   | Novorapid Flex pen® 5 plumas 3 ml 46,97 €   |
|                    | Lispro  | Humalog®             | 15 min  | 0,5-1,2          | 2-5                           | Humalog Vial® 1 vial 10 ml 21,45  | Humalog Pen®* 5 plumas 3 ml 46,97<br>Humalog Kwikpen®* 5 plumas 3 ml 46,97  |
|                    | Glulisina                                       | Apidra®              | 15 min  | 55 min           | 1,5-5                         | Apidra vial® (excl. ASSS) 1 vial 10 ml 31,32                              | Apidra Optiset® 5 plumas 3 ml 46,97<br>Apidra Solostar® 5 plumas 3 ml 46,97   |
| Intermedia         | Insulina NPH                                    | Insultard NPH®       | 1,5   | 4-12             | 24                            | Humulina NPH vial® 1 vial 10 ml 15,49                                     | Humulina NPH Pen® 6 plumas 3 ml 45,63   |
|                    |   | Humulina NPH®        | 1   | 2-8              | 18-20                         | Insultard NPH vial® 1 vial 10 ml 14,94                                    | Insultard Flexpen® 5 plumas 3 ml 38,84  |
|                    | Lispro Protamina                                | Humalog NPL(Basal)®* | 1-2   | 4-8              | 18-24                         |   | Humalog NPL Pen®* 5 plumas 3 ml 4 8,8<br>Humalog Basal KwikPen®* 5 plumas 3 ml 48,8   |
| Prolongada o lenta | Detemir   | Levemir®             | 3-4<br>Estabilización<br>2-3 dosis<br>(2dosi/día) | Sin pico<br>6-8  | 12-24<br>Dosis<br>dependiente |   | Levemir Flexpen® 5 plumas 3 ml 78,52<br>Levemir Innolet® 5 plumas 3 ml 78,52  |
|                    | Glargina  | Lantus®              | 3-4<br>Estabilización<br>2-4 días                 | Sin pico<br>5-18 | 24                            | Lantus vial® 1 vial 10 ml 51,3<br>Lantus Opticlik® 5 cartuchos 3 ml 76,95 | Lantus Optiset® 5 plumas 3 ml 76,95<br>Lantus Solostar® 5 plumas 3 ml 76,95   |
| Bifásicas          | Regular 30% / NPH 70%                           | Mixtard 30:70®       | 0,5   | 2-8              | 14                            | Mixtard 30:70 vial® 1 vial 10 ml 14,94                                    | Humulina 30:70 Pen® 6 plumas 3 ml 45,63   |
|                    |   | HumulinaPen®         | 0,5   | 1-8              | 24                            | Humulina 30:70 vial® 1 vial 10 ml 15,17                                   | Mixtard 30 Innolet® 5 plumas 3 ml 38,84   |
|                    | Aspart/Aspart Protamina 30/70<br>50/50<br>30/70 | Novomix®             | 15 min  | 1-8              | 24                            |   | Novomix 30 Flexpen® 5 plumas 3 ml 48,80<br>Novomix 50 Flexpen® 5 plumas 3 ml 48,80<br>Novomix 70 Flexpen® 5 plumas 3 ml 48,80   |
|                    | Lispro/Lispro Protamina 25/75<br>50/50          | Humalog Mix®*        | 10-20 min   | 1-4              | 24                            |   | Humalog Mix 25 Pen®* 5 plumas 3 ml 48,80<br>Humalog Mix 25 Kwik-Pen®* 5 plumas 3 ml 48,80<br>Humalog Mix 50 Pen® 5 plumas 3 ml 48,80<br>Humalog Mix 50 Kwik-Pen®* 5 plumas 3 ml 48,80 |

Fuente. Catálogo de Medicamentos 2009. Colección Consejo Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.2009.  
\* Nueva pluma

## REFERENCIAS

---

- 1 World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Geneva. World Health Organization; 1999. p.2
- 2 Catalá M, Gírbés J (Ed.): Manual de Educación diabetológica. Plan de diabetes de la Comunitat Valenciana. Valencia. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2008
- 3 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl1):s63-s67.
- 4 Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA Nº 2006/08.
- 5 Estrategia en diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de publicaciones; 2007.
- 6 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86
- 7 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 8 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352:837-53.
- 9ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poultier N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 10 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59
- 11 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- 12 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- 13 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl1):s13-s61.
- 14 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. London. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004 Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk>.
- 15 National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk>
- 16 International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Guía global para la diabetes tipo 2. Bruselas: Federación Internacional de Diabetes, 2006.
- 17 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes). *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- 18 Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale E, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin S. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
- 19 DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient Insulin Therapy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Scientific Review. *JAMA*. 2003;289:2254-64
- 20 DeFronzo, R. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
- 21 Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas: Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2004;28:41-9.
- 22 National Prescribing Center (NPC). The role of newer insulins in diabetes. *MeReC Bulletin* 2007;17:1-13
- 23 Arshag D, Mooradian MB, Stewart GA. Narrative Review: A Rational Approach to Starting Insulin Therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-34
- 24 Ampudia-Blasco FJ, Rosentock J. Estrategias de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2008;1;7-20.
- 25 Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E, Buse JB. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005;23:78-86

**Dirección Territorial de Melilla**  
**Gerencia de Atención Sanitaria**  
**Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Campos Aguilera, F., Carrión Horcajadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M<sup>a</sup> I., Vergara Martín, J.  
*C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels.: 951320418 - 22*



**EDITA:** © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA  
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos  
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional  
Alcalá, 56 – 28071 Madrid  
Depósito Legal: M-2386-2008 • ISSN: 1888-4601 • NIPO: 356-09-004-5