



PAPER DELS ANÀLEGS D'INSULINA EN EL TRACTAMENT DE LA DIABETIS MELLITUS

Rosa Corcoy

Servei d'Endocrinologia
 Hospital de Sant Pau (Barcelona)

Resum

Tant el *Diabetes Control and Complications Trial* com l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* han demostrat la importància d'un control glucèmic quasi normal. Per altra banda, les hipoglucèmies són el principal factor limitant del tractament intensificat i en part es deuen a que les insulines convencionals tenen un perfil d'acció imperfecte: la insulina regular no cobreix bé el pic glucèmic prandial i en part fa de basal mentre que la insulina NPH té pic inicial i no manté uns nivells basals constants. En aquest context, els anàlegs d'insulina tant ràpids com lents suposen una ajuda per aconseguir un perfil d'acció insulínica més semblant al fisiològic i més reproductible. Això té com a conseqüència una disminució de la taxa d'hipoglucèmies i en menor grau una milloria de les xifres d'hemoglobina glicada. Una altra avantatge no menyspreable és la major comoditat pel pacient. En general, els pacients amb diabetis tipus 1 obtenen més benefici que els pacients amb diabetis tipus 2. La principal desavantatge dels anàlegs d'insulina és un cost més elevat que els de les insulines convencionals; a més la injecció d'insulina glargina s'ha descrit com a més dolorosa, no es pot barrejar amb altres insulines i al ser una solució s'han descrit confusions amb insulines ràpides.

Paraules clau

Anàlegs d'insulina, diabetis mellitus, insulina lispro, insulina aspart, insulina glargina, insulina detemir, hipoglucèmia, hemoglobina glicada.

Introducció

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i l'*United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) van demostrar que el manteniment d'un control glucèmic quasi normal, redueix la incidència i progressió de les complicacions microangiopàtiques. En el pacient insulinoquèmic (amb diabetis tipus 1 o tipus 2 amb molts anys d'evolució) el tractament substitutiu amb insulina intenta reproduir la secreció de l'individu sa, substituint de manera independent els components de secreció basal (clàssicament amb insulina NPH) i el pic de secreció prandial (clàssicament amb insulina regular). Però des de les primeres publicacions del DCCT va quedar clar

que la incidència d'hipoglucèmies greus estava en relació inversa amb el percentatge d'hemoglobina glicosilada (HbA1c) mitjana i que eren el factor limitant del tractament intensificat. Això en gran part és degut a que els programes de múltiples dosis d'insulina utilitzant insulines convencionals reproduïen de manera molt imperfecte la secreció insulínica de l'individu sa: la insulina regular té un inici i fi d'acció massa lent (ocasionant hiperglucèmia en el posprandi precoç i hipoglucèmia en el posprandi tardà) mentre que les insulines intermèdies/lentes tenen un pic d'acció inicial i una disminució a partir de les 8 hores (ocasionant hipoglucèmia a les primeres hores de la matinada i hiperglucèmia en dejú). L'administració d'insulina amb bomba subcutània resol els problemes deguts a la manca d'una bona insulina basal però són molt més cares i si utilitzen insulina ràpida no resolen adequadament el perfil insulínic posprandial que cal abordar incrementant el temps d'espera entre l'administració d'insulina i l'àpat. Un altre problema de les insulines convencionals és la gran variabilitat d'absorció inter i intraindividual. Aquests problemes i el desenvolupament de les tècniques de genètica molecular, varen estimular la recerca d'anàlegs d'insulina, entenent com a tals les molècules obtingudes a partir de la modificació de la insulina humana, modificació que canvia les seves propietats fisicoquímiques, biològiques i farmacodinàmiques (1).

Propietats farmacològiques dels anàlegs d'insulina

Anàlegs ràpids

La insulina ràpida s'agrega en el teixit subcutani en forma de dimers i hexàmers, i aquests agregats s'han de desfer per a que tingui lloc l'absorció. Es coneix que els aminoàcids 26-30 de la cadena B intervien en l'agregació de les molècules d'insulina però no en la interacció amb el receptor i per tant es varen fer modificacions en aquesta zona. L'intercanvi de la posició dels aminoàcids prolina (B28) i lisina (B29) va donar lloc a la *insulina lispro*, el primer anàleg comercialitzat. Una altra modificació molecular (substitució de la prolina B28 per aspàrtic) va originar la *insulina aspart*, també amb menys tendència a l'agregació. Quan s'administren per via intravenosa (per estudiar el seu efecte sense que es vegi influït per l'absorció), els dos anàlegs tenen un perfil d'acció i provoquen una resposta d'hormones contrarreguladores similars als de la insulina ràpida. Quan s'administren per via subcutània, els seus perfils farmacodinàmics i farmacodinàmics es veuen afectats per la zona d'administració (1) i quan es comparen entre si

són equivalents. Respecte a la insulina humana, la immunogenicitat dels dos anàlegs és similar i la variabilitat d'absorció intraindividual és inferior (2). Apart de la unió al seu propi receptor, la insulina també s'uneix al receptor d'*insulin-like growth factor I* (IGF-I), tenint per aquesta via accions promotores del creixement. Per tant, s'ha estudiat amb interès la unió dels anàlegs d'insulina al receptor d'IGF-I observant-se que el lligam al receptor d'IGF-I és similar al de la insulina regular en el cas de la insulina aspart i un 30% superior en el cas de la lispro (3).

Anàlegs lents

L'addició de dos residus d'arginina a les posicions B31 i B32 i la substitució d'arginina per glicina a la posició A31 han conduït a la insulina glargina. El punt isoelèctric de la molècula augmenta, és menys soluble a pH fisiològic i precipita en el teixit subcutani perllongant l'absorció i durada de l'acció. Quan s'administra per via intravenosa, per estudiar el seu efecte sense que es vegi influït per l'absorció, l'acció i la resposta d'hormones contrareguladores són similars a les de la insulina regular. A diferència de les insulines NPH i lenta que són suspensions, la insulina glargina és una solució, no té pic inicial, té una baixa variabilitat interindividual i una durada d'acció (22h) propera a la ideal (4), tot i que no es comporta com una insulina "de 24 hores" en tots els individus. La zona d'injecció no afecta el perfil d'acció (2). La glargina té una menor afinitat pel receptor de la insulina i una menor potència *in vitro*, però *in vivo* és equipotent pel que fa a l'efecte hipoglucèmic perquè com a conseqüència del menor lligat a receptors, l'aclariment de l'anàleg (que està mediat pel receptor) està disminuït i assoleix concentracions plasmàtiques més altes. Pel que fa al lligat amb el receptor d'IGF I s'ha descrit com igual o superior al de la insulina regular segons els autors (2, 3). Ha estat aprovada per l'Agència Europea del Medicament, però de moment no està disponible en el nostre país.

Un abordatge diferent per retardar l'absorció de la insulina ha estat acilar la molècula d'insulina. En el teixit subcutani, els àcids grassos s'uneixen a l'albúmina, retardant l'absorció de la insulina. Amb aquesta base s'ha desenvolupat la insulina detemir (NN304), encara no comercialitzada. El seu perfil farmacològic es caracteritza per una absorció més lenta que la insulina NPH i una menor efectivitat que la insulina humana quan s'administren dosis equimolars (5). Com la insulina glargina, la insulina detemir també és una solució clara.

Assaigs clínics comparatius amb les insulines convencionals

Anàlegs ràpids

Un meta-anàlisi de l'any 1997 (6), al comparar la insulina lispro amb la regular conclou que amb la insulina lispro s'aconsegueix millor glucèmia posprandial, tot i que la insulina lispro s'administra immediatament abans de l'àpat i la regular 30-45 minuts abans, però no s'observen modificacions a l'HbA1c perquè la glucèmia preprandial és pitjor. Posteriorment, utilitzant programes insulínics que proporcionaven una adequada substitució de la insulina basal (dos o tres injeccions d'insulina intermèdia (7) o bomba d'insulina (8)) i una reducció en les ingestes suplementàries es varen aconseguir disminucions d'HbA1c estadística i clínicament significatives (de l'ordre de 0,35%). Una altra avantatge, probablement la més important és la disminució moderada en el nombre d'hipoglucèmies, i, en conseqüència, la millora en el seu reconeixement i en la resposta d'hormones contrareguladores (7). En un meta-anàlisi que recull 8 assaigs clínics que comparen insulina lispro amb insulina regular, el percentatge de pacients que presentaven

hipoglucèmies greus (coma, necessitat de glucagó o glucosa endovenosa) fou de 3,1% vs 4,4% (9). Quan s'han fet estudis similars amb insulina aspart, també s'ha evidenciat una milloria a la hemoglobina glicada amb un nombre d'hipoglucèmies igual o inferior (10).

Altres avantatges associades als anàlegs d'acció ràpida són: el poder evitar les ingestes suplementàries que són imprescindibles amb insulina regular per evitar hipoglucèmies, la possibilitat d'administració posprandial quan no es pot preveure la ingesta de forma adequada (p.e. nens) o la disminució d'hipoglucèmies en els pacients amb insuficiència renal en els que la durada de l'acció insulínica s'allarga per disminució de la degradació.

En els usuaris de bombes, els anàlegs d'acció ràpida milloren l'HbA1c envers la insulina regular però no hi ha una milloria clara a la incidència d'hipoglucèmies (2). Els pacients han d'estar advertits de que en cas de mal funcionament del perfusor, l'evolució a hiperglucèmia i descompensació cetòsica és més ràpida en el cas de l'anàleg, però en contrapartida la correcció també és més ràpida. Pel que fa a la cristallització en el catèter, no s'han descrit diferències clares entre els dos anàlegs entre si ni respecte a la insulina regular tamponada.

En els pacients amb diabetis tipus 2, els assaigs clínics amb anàlegs ràpids han millorat la variabilitat glucèmica i la glucèmia posprandial però no l'HbA1c (2).

Anàlegs lents

Els assaigs amb anàlegs lents no són cecs perquè al ser solucions clares, haguessin requerit un disseny complex i que els pacients es punxessin el doble de vegades. A pacients amb diabetis tipus 1, els assaigs clínics que comparen pautes de tractament intensificat on la insulinització basal es fa amb insulina glargina vs múltiples dosis de NPH s'han descrit glucèmies en dejú més baixes, discretes millores a la HbA1c, una menor variabilitat glucèmica i una taxa d'hipoglucèmies igual o inferior amb la utilització d'insulina glargina (2, 4, 11). És clara la major comoditat de l'anàleg pel pacient ja que per aconseguir una bona substitució basal amb insulina NPH li calen tres o quatre injeccions amb la recomanació de que la dosi nocturna sigui preferiblement a l'anar a dormir més que a la hora de sopar per evitar hipoglucèmies nocturnes. Pel que fa al moment de l'administració, recentment s'ha descrit un control glucèmic similar quan la insulina glargina s'administra abans d'esmorzar, sopar o dormir, però el nombre d'hipoglucèmies nocturnes és significativament inferior quan s'administra abans d'esmorzar (12)

La insulina glargina, sola o combinada amb hipoglucèmians orals també s'ha estudiat a pacients amb diabetis tipus 2 en comparació amb NPH. No s'han observat diferències significatives pel que fa a glucèmia basal o HbA1c, però sí una reducció en el nombre d'hipoglucèmies en 3 de 5 estudis (2). Per això s'ha suggerit que amb insulina glargina es podrien fixar objectius més baixos de glucèmia basal.

Detemir

A pacients amb diabetis tipus 1, els assaigs clínics que han comparat insulina detemir amb NPH com a insulina basal, utilitzant insulina regular o aspart com a insulina prandial, no han objectivat diferències a l'hemoglobina glicada, però sí un perfil d'acció més reproducible i una menor taxa d'hipoglucèmies (13)

Perfil de seguretat

La hipoglucèmia és l'efecte secundari més freqüent del tractament amb insulina. En aquest aspecte, tant els

anàlegs ràpids com lents, redueixen la seva taxa al permetre un perfil d'acció més fisiològic. Tot i que la immunogenicitat de la insulina regular i els anàlegs ràpids és similar, els anticossos no tenen necessàriament reacció creuada. S'han descrit casos clínics de pacients amb al·lèrgia o resistència immunològica a la insulina regular que s'han solucionat al canviar a lispro (al·lèrgia, resistència) o aspart (al·lèrgia). Tant per la insulina lispro (15) com per la insulina glargina (2, 5) s'han publicat observacions, posteriorment no confirmades d'acceleració del curs de la retinopatia diabètica. La classificació FDA per gestació de la insulina lispro és B, de la insulina aspart C, de la insulina glargina C i la insulina detemir encara no en disposa. Un estudi recent demostra que, a terme, la insulina lispro no travessa la placenta (16). En el cas de les dones gestants, la prudència aconsella mantenir el tractament amb insulines convencionals al menys durant el període d'organogènesi. De tota manera, si el control metabòlic no és adequat i donat que cada vegada hi ha més dades tranquil·litzadores pel que fa a la utilització d'insulina lispro (17), sembla clar que el balanç risc-benefici va a favor d'utilitzar-la. Pel que fa a l'utilització d'insulina aspart i glargina es disposa de dades d'experimentació animal però no hi ha informació clínica adequada.

Administració i pautes de dosificació

Amb el tractament amb lispro, aspart i glargina els requeriments d'insulina són similars al tractament amb regular/NPH, però el percentatge d'insulina basal és superior. Quan es substitueix la insulina prandial per un anàleg ràpid, cal tenir en compte que pràcticament tots els pacients necessiten també una dosi prandial d'insulina lenta per garantir la insulinització basal i que el percentatge d'insulina prandial passa de $\approx 60\%$ a $\approx 40-50\%$. Quan es substitueix insulina NPH per glargina a pacients que reben tractament intensificat amb NPH i lispro, els requeriments d'insulina basal augmenten un 10% i hi ha una disminució espectacular en els d'insulina prandial. En els pacients tractats amb bomba d'insulina, s'ha descrit que amb el tractament amb anàleg ràpid les dosis d'insulina no varien o que hi ha una disminució en les dosis d'insulina preprandial. A continuació s'indiquen una sèrie de recomanacions generals pel tractament amb insulina:

- La zona d'administració afecta l'absorció dels diferents tipus d'insulina (excepte glargina) i cal evitar rotacions aleatòries. És poden utilitzar diferents zones segons el moment del dia
- Quan s'utilitza insulina regular per les ingestes, cal administrar-la 15-30 minuts abans
- Cal resuspendre les insulines tèrboles abans de la seva administració
- Es recomana no barrejar a la mateixa xeringa insulina ràpida i lenta retardada amb Zn^{++} (el Zn^{++} sobrant enlenteix l'acció de la ràpida)
- La insulina glargina és clara i cal procurar no confondre-la amb insulines d'acció ràpida
- La insulina glargina no es pot barrejar amb altres insulines (precipiten)
- Si s'utilitza bomba d'insulina i en previsió de possibles fallides, cal tenir sempre a mà un mètode alternatiu d'administració d'insulina
- Si s'utilitza un anàleg d'acció ràpida amb perfusor d'insulina, cal tenir en compte que en cas de mal funcionament, l'evolució a hiperglucèmia i cetoacidosis és més ràpida

Discussió

Clinicament la principal avantatge dels anàlegs d'insulina tant ràpids com lents és la reducció a la taxa d'hipoglucèmies i en menor grau la milloria del control metabòlic. Des de l'òptica del pacient, la menor complexitat de l'administració, és també molt important

(els anàlegs ràpids eviten l'espera entre administració i àpat i la insulina glargina permet obviar les múltiples dosis d'insulina NPH que caldrien al pacient amb diabetis tipus 1 per aconseguir una bona utilització basal quan s'utilitzen ràpids). La insulina glargina no es pot barrejar amb altres insulines ni fàrmacs. A diferència de les NPH/retardades amb Zn^{++} , la insulina glargina és una solució. Aquest fet ha estat valorat com avantatge (1) ja que no cal agitar-la abans de l'administració i és conegut que els pacients no suspensen adequadament la insulina NPH. En contrapartida, el mateix fet ha estat l'origen de confusió (insulina glargina \rightarrow lispro) i és previsible que amb la insulina detemir passi el mateix. La injecció d'insulina glargina s'ha descrit com a més dolorosa en alguns estudis, probablement pel seu pH més acidí. La principal desavantatge dels anàlegs d'insulina és el seu cost més elevat i, per la seva novetat, els possibles efectes indesitjables que puguin descobrir-se amb un seguiment perllongat després de la seva comercialització.

En principi, tots els pacients amb diabetis tipus 1 o tipus 2 amb necessitat de tractament insulínic es poden beneficiar del tractament amb anàlegs ràpids i lents tot i que els avantatges són més clars pel primer grup. Si s'obviés el tema de la comoditat de l'administració, es podria limitar la utilització dels anàlegs a pacients amb necessitat de millorar el seu control glucèmic i/o amb hipoglucèmies freqüents, nocturnes o oligosintomàtiques.

Pel que fa als estudis farmacoeconòmics són escasos per la insulina lispro (15) i inexistents pels altres anàlegs. En el cas de la lispro, la conclusió és que tant les preferències dels pacients com les dades de cost-benefici són favorables respecte a la insulina regular.

Coneixent la importància d'aconseguir un bon control glucèmic i al mateix temps d'evitar les hipoglucèmies, els anàlegs d'insulina ràpids i lents suposen una ajuda per aconseguir una substitució fisiològica de la secreció insulínica. Fins el moment present els beneficis són superiors als inconvenients.

Bibliografia

1. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev* 2001; 22(5):706-17.
2. Madsbad S. Insulin analogues: have they changed insulin treatment and improved glycaemic control? *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 1:S21-8.
3. Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000; 49(6):999-1005.
4. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother*. 2002; 36(6):1019-27.
5. Heinemann L, Sinha K, Weyer C, Loftager M, Hirschberger S, Heise T. Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med*. 1999;16(4):332-8.
6. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksmann M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clin Ther*. 1997;19(4):656-74.
7. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999; 22(3):468-77.
8. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997; 46(3):440-3. Erratum in: *Diabetes* 1997; 46(7):1239.
9. Brunelle BL, Llewellyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998; 21(10):1726-31.
10. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003; 289(17):2254-64.
11. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: A 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1490-6.
12. Hamann A, Matthaes S, Rosak C, Silvestre L: HOE901/4007 Study Group. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(6):1738-44.
13. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elite JW, Haahr H et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care*. 2003; 26(3):590-6.
14. Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai BM. Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(4):232-7.
15. Dunn CJ, Plosker GL. Insulin lispro: a pharmacoeconomic review of its use in diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(14):989-1025.
16. Boskovic F, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: In vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1390-1394.
17. Wyatt J, Frias J, Hoyme HE, Kerr L, Tan M & IONS Study Group. Congenital anomaly rate in offspring of women with diabetes mellitus treated with Humalog®. *Diabetologia* 2003 46(Suppl 2):A259

Taula comparativa entre les insulines disponibles a Espanya.

No s'inclouen els cartutxos per plomes recarregables, pendants de retirar
S'inclouen les insulines amb disponibilitat prevista a curt termini.

Insulina	Modificació	Acció			Nom comercial	PVP • per 10 ml, U100 • a vials ¹ , falta cost xeringa		
		Inici	Pic	Fi				
regular		30-60 min	2-3h	5-8h	Actrapid ¹ Actrapid Novolet ² Humulina regular ¹ Humulina regular Pen ³	15,59 € 18,15 € 16,85 € 27,61 €		
	anàlegs ultraràpids	Lispro Prolina B28, Lisina B29 → Lisina B28, Prolina B29	15 min	60 min	2-5h	Humalog ¹ Humalog Pen ³	23,34 € 35,42 €	
	Aspart	Prolina B28 → Aspartic B28	10-20 min	60-180 min	3-5h	Novorapid Flexpen ³	33,41 €	
intermèdies	NPH		2-4h	4-10h	10-16h	Insulatard NPH ¹ Insulatard NPH Novolet ² Insulatard NPH Innolet ³ Humulina NPH ¹ Humulina NPH Pen ³	15,59 € 18,93 € 27,01 € 16,85 € 27,61 €	
		NPL*	2-4h	4-10h	10-16h	Humalog NPL Pen ³	35,42 €	
		Insulina zinc	2-4h	4-12h	12-18h	Monotard ¹ Humulina Lenta ¹	15,59 € 16,51 €	
		lentes	Insulina zinc	6-10h	10-16h	18-24h	Ultratard ¹ Humulina Ultralenta ¹	15,59 € 16,51 €
		anàlegs lents	Glargina	A21 Asp → A21Gli + B31Arg, B32Arg	1-5-4h	No	20-24 h	Lantus (comercialització prevista per 2003-2004)
		NN304					Insulina detemir (comercialització prevista per 2003-2004)	
regular/NPH	10:90		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 10 Novolet ² Humulina 10:90 ¹	18,93 € 16,51 €	
	20:80		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 20 Novolet ² Humulina 20:80 ¹	18,93 € 16,51 €	
	30:70		30-60min	2-3h	10-16h	Humulina 20:80 Pen ³ Mixtard30 ¹ Mixtard30 Novolet ² Mixtard30 Innolet ³ Humulina 30:70 ¹	15,59 € 18,93 € 27,01 € 16,51 €	
	40:60		30-60min	2-3h	10-16h	Humulina 30:70 Pen ³	27,61 €	
	50:50		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 40 Novolet ² Mixtard 50 Novolet ²	18,93 € 18,93 €	
	lispro/NPL	25:75		15 min	60 min	10-16h	Humalog Mix 25 Pen ³	35,42 €
		50:50		15 min	60 min	10-16 h	Humalog Mix 50 Pen ³	35,42 €
		30:70		10-20 min	1-4h	10-16h	Novomix 30 FlexPen ³	34,71 €

*Neutral Protamine Lispro, insulina equivalent a NPH però on la insulina que es retarda per efecte de la protamina és lispro en lloc de regular

**Neutral Protamina Aspart, insulina equivalent a NPH però on la insulina que es retarda per efecte de la protamina és aspart en lloc de regular
1 Vial, 2 Ploma rebutjable, dosificació en unitats parelles, 3 Ploma rebutjable, dosificació unitària

**Si preferiu rebre aquesta publicació en format electrònic,
envieu un e-mail indicant el vostre nom i professió a
sgfarmacia.sanitat@gencat.net
Us recomanem aquesta opció, ja que facilita i agilita la tramesa.**

Data de redacció: **agost 2003**

En el proper número: **Els agonistes de la serotonina (triptans) en el tractament de la migranya**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Egulleor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)



www.gencat.net/sanitat