



## PAPEL DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

**Rosa Corcoy**

Servei d'Endocrinologia  
 Hospital de Sant Pau (Barcelona)

### Resumen

Tanto el *Diabetes Control and Complications Trial* como el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* han demostrado la importancia de un control glucémico casi normal. Por otro lado, las hipoglucemias son el principal factor limitante del tratamiento intensificado y en parte se debe a que las insulinas convencionales tienen un perfil de acción imperfecto: la insulina regular no cubre bien el pico glucémico prandial y en parte hace de basal mientras que la insulina NPH tiene pico inicial y no mantiene unos niveles basales constantes. En este contexto, los análogos de insulina tanto rápidos como lentos suponen una ayuda para conseguir un perfil de acción insulínico más parecido al fisiológico y más reproducible. Ésto tiene como consecuencia una disminución de la tasa de hipoglucemias y en menor grado una mejora de las cifras de hemoglobina glicada. Otra ventaja no despreciable es la mayor comodidad del paciente. En general, los pacientes con diabetes tipo 1 obtienen más beneficio que los pacientes con diabetes tipo 2. La principal desventaja de los análogos de insulina es un coste más elevado que el de las insulinas convencionales; además la inyección de insulina glargina se ha descrito como más dolorosa, no se puede mezclar con otras insulinas y al ser una solución se han descrito confusiones con insulinas rápidas.

### Palabras clave

Análogos de insulina, diabetes mellitus, insulina lispro, insulina aspart, insulina glargina, insulina detemir, hipoglucemia, hemoglobina glicada.

### Introducción

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demostraron que el mantenimiento de un control glucémico casi normal, reduce la incidencia y progresión de las complicaciones microangiopáticas. En el paciente insulino-péxico (con diabetes tipo 1 o tipo 2 con muchos años de evolución) el tratamiento sustitutivo con insulina intenta reproducir la secreción del individuo sano, sustituyendo de manera independiente los componentes de secreción basal (clásicamente con insulina NPH) y el pico de secreción prandial (clásicamente con insulina regular). Pero desde las primeras publicaciones del DCCT quedó claro que la

incidencia de hipoglucemias graves estaba en relación inversa con el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c) media y que eran el factor limitante del tratamiento intensificado. Esto en gran parte es debido a que los programas de dosis múltiples de insulina utilizando insulinas convencionales reproducen de manera muy imperfecta la secreción insulínica del individuo sano: la insulina regular tiene un inicio y un final de acción demasiado lento (ocasionando hiperglucemia en el posprandio precoz y hipoglucemia en el posprandio tardío) mientras que las insulinas intermedias/lentas tienen un pico de acción inicial y una disminución a partir de las 8 horas (ocasionando hipoglucemia en las primeras horas de la madrugada y hiperglucemia en ayuno). La administración de insulina con bomba subcutánea resuelve los problemas debido a la falta de una buena insulina basal pero son mucho más caras y si utilizan insulina rápida no resuelven adecuadamente el perfil insulínico posprandial que hay que abordar incrementando el tiempo de espera entre la administración de insulina y la comida. Otro problema de las insulinas convencionales es la gran variabilidad de absorción inter e intraindividual. Estos problemas y el desarrollo de las técnicas de genética molecular, estimularon la búsqueda de análogos de insulina, entendiendo como tales las moléculas obtenidas a partir de la modificación de la insulina humana, modificación que cambia sus propiedades fisicoquímicas, biológicas y farmacodinámicas <sup>1</sup>.

### Propiedades farmacológicas de los análogos de insulina

#### Análogos rápidos

La insulina rápida se agrega en el tejido subcutáneo en forma de dímeros y hexámeros, y estos agregados se tienen que deshacer para que tenga lugar la absorción. Se sabe que los aminoácidos 26-30 de la cadena B intervienen en la agregación de la insulina pero no en la interacción con el receptor y por tanto se hicieron modificaciones en esta zona. El intercambio de la posición de los aminoácidos prolina (B28) y lisina (B29) dio lugar a la insulina lispro, el primer análogo comercializado. Otra modificación molecular (sustitución de la prolina B28 por aspártico) originó la insulina aspart, también con menos tendencia a la agregación. Cuando se administran por vía intravenosa (para estudiar su efecto sin que se vea influido por la absorción), los dos análogos tienen un perfil de acción y provocan una respuesta de hormonas contrarreguladoras similares a los de la insulina rápida. Cuando se administran por vía subcutánea, sus perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos se ven afectados por la zona de administración <sup>1</sup> y cuando se comparan entre sí son equivalentes. Respecto a la insulina humana, la inmunogenicidad de los dos análogos es similar y la variabilidad de absorción intraindividual es inferior <sup>2</sup>.

Aparte de la unión a su propio receptor, la insulina también se une al receptor de *insulin-like growth factor I* (IGF-I), teniendo por esta vía acciones promotoras del crecimiento. Por tanto, se ha estudiado con interés la unión de los análogos de insulina al receptor de IGF-I observándose que la unión al receptor de IGF-I es similar al de la insulina regular en el caso de la insulina aspart y un 30% superior en el caso de la lispro<sup>3</sup>.

### Análogos lentos

La adición de dos residuos de arginina en las posiciones B31 y B32 y la sustitución de arginina por glicina en la posición A31 han conducido a la insulina glargina. El punto isoeléctrico de la molécula aumenta, es menos soluble a pH fisiológico y precipita en el tejido subcutáneo prolongando la absorción y duración de la acción. Cuando se administra por vía intravenosa, para estudiar su efecto sin que se vea influido por la absorción, la acción y la respuesta de hormonas contrarreguladoras son similares a las de la insulina regular. A diferencia de las insulinas NPH y lenta que son suspensiones, la insulina glargina es una solución, no tiene pico inicial, tiene una baja variabilidad interindividual y una duración de acción (22h) próxima a la ideal<sup>4</sup>, aunque se comporta como una insulina "de 24 horas" en todos los individuos. La zona de inyección no afecta al perfil de acción<sup>2</sup>. La glargina tiene una menor afinidad por el receptor de la insulina y una menor potencia *in vitro*, pero *in vivo* es equipotente por lo que se refiere al efecto hipoglucemiante porque como consecuencia de su menor unión a receptores, el aclaramiento del análogo (que está mediado por el receptor) está disminuido y alcanza concentraciones plasmáticas más altas. Por lo que se refiere a la unión con el receptor de IGF-I se ha descrito como igual o superior al de la insulina regular según los autores<sup>2,3</sup>. Ha sido aprobada por la Agencia Europea del Medicamento, pero de momento no está disponible en nuestro país.

Un abordaje diferente para retardar la absorción de la insulina ha sido acilar la molécula de insulina. En el tejido subcutáneo, los ácidos grasos se unen a la albúmina, retardando la absorción de la insulina. Con esta base se ha desarrollado la insulina detemir (NN304), aunque no comercializada. Su perfil farmacológico se caracteriza por una absorción más lenta que la insulina NPH y una menor efectividad que la insulina humana cuando se administran dosis equimolares<sup>5</sup>. Como la insulina glargina, la insulina detemir también es una solución clara.

## Ensayos clínicos comparativos con las insulinas convencionales

### Análogos rápidos

Un metaanálisis del año 1997<sup>6</sup>, al comparar la insulina lispro con la regular concluye que con la insulina lispro se consigue mejor glucemia posprandial, a pesar de que la insulina lispro se administra inmediatamente antes de la comida y la regular 30-45 minutos antes, pero no se observan modificaciones en el HbA1c ya que la glucemia preprandial es peor. Posteriormente, utilizando programas insulínicos que proporcionaban una adecuada sustitución de la insulina basal (dos o tres inyecciones de insulina intermedia<sup>7</sup> o bomba de insulina<sup>8</sup>) y una reducción en las ingestas suplementarias se consiguieron disminuciones de HbA1c estadística y clínicamente significativas (del orden de 0'35%). Otra ventaja, probablemente la más importante es la disminución moderada en el número de hipoglucemias, y en consecuencia, la mejora en su reconocimiento y en la respuesta de hormonas contrarreguladoras<sup>7</sup>. En un metaanálisis que recoge 8 ensayos clínicos que comparan insulina lispro con insulina regular, el porcentaje de pacientes que presentaban hipoglucemias graves (coma, necesidad de glucagón o glucosa endovenosa) fue de 3,1% vs 4,4%<sup>9</sup>. Cuando se han hecho estudios similares con insulina aspart, también se ha evidenciado una mejora en la

hemoglobina glicada con un número de hipoglucemias igual o inferior<sup>10</sup>.

Otras ventajas asociadas a los análogos de acción rápida son: el poder evitar las ingestas suplementarias que son imprescindibles con la insulina regular para evitar hipoglucemias, la posibilidad de administración posprandial cuando no se puede prever la ingesta de forma adecuada (p.e. niños) o la disminución de hipoglucemias en los pacientes con insuficiencia renal en los que la duración de la acción insulínica se alarga por disminución de la degradación.

En los usuarios de bombas, los análogos de acción rápida mejoran la HbA1c versus la insulina regular pero no hay una mejora clara en la incidencia de hipoglucemias<sup>2</sup>. Los pacientes han de estar advertidos de que en caso de mal funcionamiento del perfusor, la evolución a hiperglucemia y descompensación cetósica es más rápida en el caso del análogo, pero en contrapartida la corrección también es más rápida. Por lo que se refiere a la cristalización en el catéter, no se han descrito diferencias claras entre los dos análogos entre sí ni respecto a la insulina regular tamponada.

En los pacientes con diabetes tipo 2, los ensayos clínicos con análogos rápidos han mejorado la variabilidad glucémica y la glucemia posprandial pero no el HbA1c<sup>2</sup>.

### Análogos lentos

Los ensayos con análogos lentos no son ciegos porque al ser soluciones claras, hubieran requerido un diseño complejo y que los pacientes se pinchasen el doble de veces. En pacientes con diabetes tipo 1, los ensayos clínicos que comparan pautas de tratamiento intensificado donde la utilización basal se hace con insulina glargina vs múltiples dosis de NPH se han descrito glucemias en ayuno más bajas, discretas mejoras en la HbA1c, una menor variabilidad glucémica y una tasa de hipoglucemias igual o inferior con la utilización de insulina glargina<sup>2,4,11</sup>. Es clara la mayor comodidad del análogo para el paciente ya que para conseguir una buena sustitución basal con insulina NPH le hacen falta tres o cuatro inyecciones con la recomendación de que la dosis nocturna sea preferiblemente al ir a dormir más que a la hora de la cena para evitar hipoglucemias nocturnas. Por lo que se refiere al momento de la administración, recientemente se ha descrito un control glucémico similar cuando la insulina glargina se administra antes de desayunar, cenar o dormir, pero el número de hipoglucemias nocturnas es significativamente inferior cuando se administra antes de desayunar<sup>12</sup>.

La insulina glargina, sola o combinada con hipoglucemiantes orales también se ha estudiado en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con NPH. No se han observado diferencias significativas por lo que se refiere a glucemia basal o HbA1c, pero sí una reducción en el número de hipoglucemias en 3 de 5 estudios<sup>2</sup>. Por esto se ha sugerido que con insulina glargina se podrían fijar objetivos más bajos de glucemia basal.

### Detemir

En pacientes con diabetes tipo 1, los ensayos clínicos que han comparado insulina detemir con NPH como insulina basal, utilizando insulina regular o aspart como insulina prandial, no han objetivado diferencias en la hemoglobina glicada, pero sí un perfil de acción más reproducible y una menor tasa de hipoglucemias<sup>13</sup>.

## Perfil de seguridad

La hipoglucemia es el efecto secundario más frecuente del tratamiento con insulina. En este aspecto, tanto los análogos rápidos como lentos, reducen su tasa al permitir un perfil

de acción más fisiológico. A pesar de que la inmunogenicidad de la insulina regular y los análogos rápidos es similar, los anticuerpos no tienen necesariamente reacción cruzada. Se han descrito casos clínicos de pacientes con alergia o resistencia inmunológica a la insulina regular que se han solucionado al cambiar a lispro (alergia, resistencia) o aspart (alergia). Tanto para la insulina lispro<sup>15</sup> como para la insulina glargina (2, 5) se han publicado observaciones, posteriormente no confirmadas de aceleración del curso de la retinopatía diabética. La clasificación FDA por gestación de la insulina lispro es B, de la insulina aspart C, de la insulina glargina C y la insulina detemir aún no se dispone. Un estudio reciente demuestra que, a término, la insulina lispro no atraviesa la placenta<sup>16</sup>. En el caso de las mujeres gestantes, la prudencia aconseja mantener el tratamiento con insulinas convencionales al menos durante el periodo de organogénesis. De todas formas, si el control metabólico no es adecuado y ya que cada vez hay más datos tranquilizadores por lo que se refiere a la utilización de insulina lispro<sup>17</sup>, parece claro que el balance riesgo-beneficio va en favor de utilizarla. Por lo que se refiere a la utilización de insulina aspart y glargina se dispone de datos de experimentación animal pero no hay información clínica adecuada.

## Administración y pautas de dosificación

Con el tratamiento con lispro, aspart y glargina los requerimientos de insulina son similares al tratamiento con regular/NPH, pero el porcentaje de insulina basal es superior. Cuando se sustituye la insulina prandial por un análogo rápido, hay que tener en cuenta que prácticamente todos los pacientes necesitan también una dosis prandial de insulina lenta para garantizar la insulinización basal y que el porcentaje de insulina prandial pasa de  $\approx 60\%$  a  $\approx 40-50\%$ . Cuando se sustituye insulina NPH por glargina en pacientes que reciben tratamiento intensificado con NPH y lispro, los requerimientos de insulina basal aumentan un 10% y hay una disminución espectacular en los de insulina prandial. En los pacientes tratados con bomba de insulina, se ha descrito que con el tratamiento con análogo rápido las dosis de insulina no varían o que hay una disminución en las dosis de insulina preprandial. A continuación se indican una serie de recomendaciones generales para el tratamiento con insulina:

- La zona de administración afecta la absorción de los diferentes tipos de insulina (excepto glargina) y se tiene que evitar rotaciones aleatorias. Se pueden utilizar diferentes zonas según el momento del día.
- Cuando se utiliza insulina regular para las ingestas, hay que administrarla 15-30 minutos antes.
- Hay que resuspender las insulinas turbias antes de su administración.
- Se recomienda no mezclar en la misma jeringa insulina rápida y lenta retardada con  $Zn^{++}$  (el  $Zn^{++}$  sobrante enlentece la acción de la rápida).
- La insulina glargina es clara y hay que procurar no confundirla con insulinas de acción rápida.
- La insulina glargina no se puede mezclar con otras insulinas (precipitan).
- Si se utiliza bomba de insulina y en prevención de posibles fallos, hay que tener siempre a mano un método alternativo de administración de insulina.
- Si se utiliza un análogo de acción rápida con perfusor de insulina, hay que tener en cuenta que en caso de mal funcionamiento, la evolución a hiperglucemia y cetoacidosis es más rápida.

## Discusión

Clinicamente la principal ventaja de los análogos de insulina tanto rápidos como lentos es la reducción de la tasa de hipoglucemias y en menor grado la mejoría del control

metabólico. Desde la óptica del paciente, la menor complejidad de la administración, es también muy importante (los análogos rápidos evitan la espera entre administración y comida y la insulina glargina permite obviar las múltiples dosis de insulina NPH que harían falta al paciente con diabetes tipo 1 para conseguir una buena utilización basal cuando se utilizan análogos rápidos). La insulina glargina no se puede mezclar con otras insulinas ni fármacos. A diferencia de las NPH/retardadas con  $Zn^{++}$ , la insulina glargina es una solución. Este hecho ha sido valorado como ventaja (1) ya que no hace falta agitarla antes de la administración y es conocido que los pacientes no suspenden adecuadamente la insulina NPH. En contrapartida, el mismo hecho ha sido el origen de confusión (insulina glargina  $\rightarrow$  lispro) y es previsible que con la insulina detemir pase lo mismo. La inyección de insulina glargina se ha descrito como más dolorosa en algunos estudios, probablemente por su pH más ácido. La principal desventaja de los análogos de insulina es su coste más elevado y, por su novedad, los posibles efectos indeseables que puedan descubrirse con un seguimiento prolongado después de su comercialización.

En principio, todos los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con necesidad de tratamiento insulínico se pueden beneficiar del tratamiento con análogos rápidos y lentos aunque las ventajas son más claras para el primer grupo. Si se obviara el tema de la comodidad de la administración, se podría limitar la utilización de los análogos a pacientes con necesidad de mejorar su control glucémico y/o con hipoglucemias frecuentes, nocturnas u oligosintomáticas.

Por lo que respecta a los estudios farmacoeconómicos son escasos para la insulina lispro<sup>15</sup> e inexistentes para los otros análogos. En el caso de la lispro, la conclusión es que tanto las preferencias de los pacientes como los datos de coste-beneficio son favorables respecto a la insulina regular.

Conociendo la importancia de conseguir un buen control glucémico y al mismo tiempo de evitar las hipoglucemias, los análogos de insulina rápidos y lentos suponen una ayuda para conseguir una sustitución fisiológica de la secreción insulínica. Hasta el momento presente los beneficios son superiores a los inconvenientes.

## Bibliografía

- 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 BR, Llewelyn 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, Elte 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 R, 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

## Tabla comparativa entre las insulinas disponibles en España

No se incluyen los cartuchos para plumas recargables, pendientes de retirar  
Se incluyen las insulinas con disponibilidad prevista a corto plazo.

Insulina	Modificación	Acción			Nombre comercial	PVP • por 10 ml, U100 • a vials <sup>1</sup> , falta coste jeringa		
		Inicio	Pico	Fin				
regular		30-60 min	2-3h	5-8h	Actrapid <sup>1</sup> Actrapid Novolet <sup>2</sup> Humulina regular <sup>1</sup> Humulina regular Pen <sup>3</sup>	15,59 € 18,15 € 16,85 € 27,61 €		
	análogos ultrarápidos	Lispro Prolina B28, Lisina B29 → Lisina B28, Prolina B29	15 min	60 min	2-5h	Humalog <sup>1</sup> Humalog Pen <sup>3</sup>	23,34 € 35,42 €	
	Aspart	Prolina B28 → Aspartato B28	10-20 min	60-180 min	3-5h	Novorapid Flexpen <sup>3</sup>	33,41 €	
intermedias	NPH		2-4h	4-10h	10-16h	Insulatard NPH <sup>1</sup> Insulatard NPH Novolet <sup>2</sup> Insulatard NPH Innolet <sup>3</sup> Humulina NPH <sup>1</sup> Humulina NPH Pen <sup>3</sup>	15,59 € 18,93 € 27,01 € 16,85 € 27,61 €	
		NPL*	2-4h	4-10h	10-16h	Humalog NPL Pen <sup>3</sup>	35,42 €	
		Insulina zinc	2-4h	4-12h	12-18h	Monotard <sup>1</sup> Humulina Lenta <sup>1</sup>	15,59 € 16,51 €	
		lentas	Insulina zinc	6-10h	10-16h	18-24h	Ultratard <sup>1</sup> Humulina Ultralenta <sup>1</sup>	15,59 € 16,51 €
	análogos lentos	Glargina A21 Asp → A21Gli + B31Arg, B32Arg	1-5-4h	No	20-24 h	Lantus (comercialización prevista para 2003-2004)		
	NN304				Insulina detemir (comercialización prevista para 2003-2004)			
regular/NPH	10:90		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 10 Novolet <sup>2</sup> Humulina 10:90 <sup>1</sup>	18,93 € 16,51 €	
	20:80		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 20 Novolet <sup>2</sup> Humulina 20:80 <sup>1</sup> Humulina 20:80 Pen <sup>3</sup>	18,93 € 16,51 €	
	30:70		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard30 <sup>1</sup> Mixtard30 Novolet <sup>2</sup> Mixtard30 Innolet <sup>3</sup> Humulina 30:70 <sup>1</sup> Humulina 30:70 Pen <sup>3</sup>	15,59 € 18,93 € 27,01 € 16,51 € 27,61 €	
	40:60		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 40 Novolet <sup>2</sup>	18,93 €	
	50:50		30-60min	2-3h	10-16h	Mixtard 50 Novolet <sup>2</sup>	18,93 €	
	lispro/NPL	25:75		15 min	60 min	10-16h	Humalog Mix 25 Pen <sup>3</sup>	35,42 €
		50:50		15 min	60 min	10-16 h	Humalog Mix 50 Pen <sup>3</sup>	35,42 €
	aspart/NPA**	30:70		10-20 min	1-4h	10-16h	Novomix 30 FlexPen <sup>3</sup>	34,71 €

\*Neutral Protamine Lispro, insulina equivalente a NPH pero donde la insulina que se retarda por efecto de la protamina es lispro en lugar de regular

\*\*Neutral Protamina Aspart, insulina equivalente a NPH pero donde la insulina que es retardada por efecto de la protamina es aspart en lugar de regular

<sup>1</sup> Vial, <sup>2</sup> Pluma desechable, dosificación en unidades pares, <sup>3</sup> Pluma desechable, dosificación unitaria

**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.**

Fecha de redacción: agosto 2003

En el próximo número: **Los agonistas de la serotonina (triptanes) en el tratamiento de la migraña**

**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<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> 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)