



**UNA NUEVA REVOLUCION DE LAS INSULINAS BASALES EN EL MANEJO
DE LA DIABETES MELLITUS EN COLOMBIA. UNA REVISION
BIBLIOGRAFICA.**

“TRABAJO DE GRADO”

**IRMA LUCIA RIVAS
SNEIDER JAVIER MENDOZA
JAIME MORALES VILLAMIL**

Dr. OSWALDO SANCHEZ

Docente

**INSTITUCION UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA
ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA DE SERVICIOS DE SALUD**

BOGOTÁ D.C., 27 DE NOVIEMBRE DE 2015

UNA NUEVA REVOLUCION DE LAS INSULINAS BASALES EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN COLOMBIA. UNA REVISION BIBLIOGRAFICA.

RESUMEN La diabetes es una enfermedad crónica no transmisible causada por un defecto en la secreción y/o en la acción de la insulina en el organismo. Dependiendo del tipo de diabetes y de la evolución de los pacientes los tratamientos van desde cambio en la dieta y en el estilo de vida, formulación de medicamentos orales (hipoglucemiantes), hasta la aplicación de insulina. Una diabetes no diagnosticada a tiempo o una diabetes mal controlada trae serias complicaciones al paciente, como las enfermedades cerebrovasculares, la retinopatía diabética, la amputación de miembros inferiores y la falla renal. En la actualidad el médico tratante cuenta con diferentes opciones para el tratamiento de pacientes diabéticos insulino-dependientes. Se tienen insulinas de acción corta, intermedia y prolongada. Según su estructura molecular se tiene insulina humana (cristalina de acción rápida y NPH de acción intermedia) y análogos de insulina (aspártica, lispro y glulisina de acción ultra rápida y glargina, detemir y degludec de acción lenta).

Debido a que el costo del tratamiento de los pacientes diabéticos insulino-dependientes es considerablemente alto (el promedio total anual para Colombia en 2007 se estimó en 1.015 millones de dólares) y a que el número de personas que la padecen va en aumento (la incidencia aumenta con la edad y con el estilo de vida en zonas urbanas) se hace necesario tener suficiente información actualizada para realizar un completo análisis de las distintas alternativas que se tiene en el mercado y optimizar los recursos.

Degludec e insulina NPH pen, surgen como una nueva alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus en Colombia, ambas ofrecen soluciones

eficientes para el control de la hemoglobina glicosilada y las consecuencias del no control de la enfermedad.

Esta revisión muestra las ventajas de las nuevas alternativas terapéuticas, la insulina degludec y la insulina NPH pen. La insulina degludec presenta un perfil de acción estable y ultra lento, con una vida media de aproximadamente 25 horas y una variabilidad entre pacientes 4 veces menor que la glargina, esto contribuye a minimizar la principal limitación asociada al tratamiento con insulina, los episodios de hipoglucemia, además su perfil farmacocinético permite que el intervalo entre aplicaciones pueda flexibilizarse hasta las 40 horas sin afectar el perfil glucémico. La insulina humana NPH se encuentra disponible ahora en pen, esto además de facilitar su transporte y manejo, se evita el desperdicio y lo más importante, disminuye el riesgo de aplicación de dosis incorrecta.

Es necesario complementar esta revisión de literatura con evaluaciones económicas que permitan conocer los escenarios en los que se pueda optimizar los resultados en salud, dado que ambas tecnologías, aumentan significativamente los costos de manejo de la enfermedad.

Contenido

Contenido

ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	8
JUSTIFICACION.....	9
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS.....	12
DIABETES MELLITUS.....	13
FISIOPATOLOGIA	13
EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL Y LOCAL.....	16
PREVALENCIA	16
INCIDENCIA	17
TASA DE MORTALIDAD	18
COMPLICACIONES	19
GUIAS DE MANEJO	19
ESQUEMAS TERAPEUTICOS.....	21
ESTUDIO DE COSTO DE LA DIABETES	22
INSULINA HUMANA.....	25
FISIOLOGIA	25

TIPOS DE INSULINA	28
PERFILES DE ACTIVIDAD DE LAS INSULINAS.....	29
FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LAS INSULINAS.....	30
Insulina NPH HUMULIN.....	31
Insulina Glargina LANTUS.....	33
Insulina Detemir LEVEMIR.....	37
Insulina Degludec TRESIBA.....	41
MARCO LEGAL INSULINAS.....	49
INCLUSION DE LAS INSULINAS EN EL P.O.S.....	49
PRECIOS REGULADOS DE LS INSULINAS.....	52
DISCUSION	58
CONCLUSIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

ANTECEDENTES

El cambio en el estilo de vida de las personas a nivel mundial ha aumentado los factores de riesgo para enfermedades crónicas como la diabetes, cuya incidencia ha venido en aumento. Las cifras de la Organización Mundial de la Salud son realmente alarmantes, aproximadamente el 9% de la población adulta mundial sufre de diabetes (Who.int, 2015) y se estima que para el 2030 esta cifra aumente en un 40% (Asodiabetes.org, 2012). El panorama para América Latina es aún más preocupante, pues se estima que el número de personas con esta enfermedad aumente un 148% (Asodiabetes.org, 2012)., esto sumado a que se ha establecido que el 80% de las muertes por diabetes ocurren en países con ingresos medios o bajos, la hacen aún más vulnerable (Who.int, 2015).

En Colombia se estima que el 7% de la población sufre de diabetes tipo II (Asodiabetes.org, 2012), pero se ha evidenciado que son muchas las personas que la padecen y no han sido diagnosticadas, lo que incrementa la probabilidad de sufrir complicaciones. El manejo del paciente crónico es muy importante si se quiere prevenir que los pacientes presenten problemas cardio-vasculares, accidentes cerebro vasculares, neuropatías, retinopatía o insuficiencia renal, todos ellos incapacitantes y de alto costo social.

Para el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y los tipo 2, cuando los medicamentos hipoglucemiantes orales no son suficientes, se tiene una variedad de insulinas que se han ido mejorando desde que fueron aisladas por primera vez en 1922 (Giacaman, 2010) hasta nuestros días. Hoy se cuenta con una amplia gama de posibilidades que incluyen la insulina humana y los análogos de la insulina, con acción rápida, intermedia o prolongada según requerimientos específicos.

El sistema de salud colombiano que busca cubrimiento para todos los residentes en el país, igualdad en el acceso a la seguridad social en salud, equidad, calidad y eficiencia, tiene recursos limitados. En esto radica la importancia de realizar una evaluación económica, entendida como un conjunto de técnicas que se utilizan para valorar distintas alternativas sanitarias, de las tecnologías que llegan al país. Desde el año 2015 se encuentran disponibles en el mercado colombiano, dos nuevas insulinas, Degludec y NPH pen. La primera de ellas es un análogo de insulina con acción ultra-lenta que disminuye el riesgo de hipoglucemias y la segunda es la insulina humana NPH ahora en pen que permite mayor facilidad de transporte y aplicación, y disminuye el riesgo de aplicar dosis incorrectas. El objetivo de esta investigación es el de Establecer un marco de referencia bibliográfica que permita adelantar estudios que ayuden a la toma de decisiones en salud.

OBJETIVO GENERAL

Establecer un marco de referencia bibliográfica sobre la evidencia clínica, económica y legislativa disponible sobre el uso de insulinas basales en diabetes mellitus para Colombia, de forma que permita adelantar estudios que ayuden a la toma de decisiones en salud.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Realizar una búsqueda y clasificación de estudios de efectividad clínica en la diabetes mellitus.
2. Consolidar la información de los entes regulatorios y académicos en Colombia para el manejo en pacientes insulinizados.
3. Establecer los productores y distribuidores de insulinas basales en Colombia.
4. Analizar la evidencia clínica y económica disponible sobre nuevas alternativas terapéuticas para pacientes con Diabetes Mellitus.

JUSTIFICACION

Las revisiones de literatura permiten consolidar la información disponible en un sólo documento, son la mejor forma de acceder y recopilar todos los datos que se encuentran a disposición de los investigadores para establecer una base de trabajo sólida. Esta metodología permite conocer hasta dónde han llegado otros trabajos de investigación con el fin de evitar duplicidades.

La diabetes es una enfermedad con notables avances en tecnología y esquemas terapéuticos, todos los días la información va cambiando, por lo que se hace necesario realizar una revisión de la literatura que permita consolidar y actualizar la información existente, garantizando de esta manera que las personas encargadas de la toma de decisión, clínica, administrativa y regulatoria tengan la mayor información posible.

En el 2015 ingresaron al mercado colombiano nuevas tecnologías en salud para el manejo de la diabetes mellitus, insulina degludec e insulina NPH pen, la primera supone mayor estabilidad en su aplicación, permitiendo al paciente manejar horarios flexibles de aplicación, por su parte la insulina NPH en pen facilita el almacenamiento y transporte de este medicamento a los pacientes. Estas tecnologías compiten en el mercado colombiano con la insulina humana NPH vial, y los análogos de insulina glargina, y detemir, Las cuales actualmente poseen menor precio que las nuevas tecnologías.

METODOLOGÍA

Fue realizada una búsqueda de literatura, académica, económica y legislativa, para consolidar información relevante sobre la DM y los tratamientos disponibles en el manejo de insulinas basales, la fecha en que se realizó dicha búsqueda fue entre agosto y octubre de 2015, la información fue consolidada en una base de datos de Excel 2011 para realizar la discusión entre el grupo de trabajo de forma que permitiera extraer información pertinente para esta revisión. A continuación se describen las principales fuentes de información de la búsqueda.

Fuentes de información.

1. Ministerio de salud y Protección Social

Página Web: www.minsalud.gov.co

Informe: El ministerio de salud a cargo del Dr. Alejandro Gaviria Uribe. Es el encargado de la regulación del sistema de salud, tecnologías en salud y desarrollar las normas en materia farmacéutica.

2. Superintendencia de industria y comercio.

Página Web: www.sic.gov.co

Es el organismo estatal que ejerce el control y la vigilancia administrativa y contable a las cámaras de comercio, federaciones y confederaciones de acuerdo con las disposiciones de ley.

3. **SISMED:** Sistema de información de precios de medicamentos.

Página Web: www.minsalud.gov.co

Es el Sistema de Información de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud y protección Social.

ADA Summary diabetes 2015, IFARMA, SISMED, Farmaprecios y la página del Ministerio de la Protección Social/Normatividad/Acuerdos y Resoluciones.

En esta revisión se sustrajo información de diferentes sitios en la web, de manera que se pudiera obtener una información confiable, veraz y concisa de los estudios realizados a nivel mundial, algunos de estos sitios fueron: Google académico, Google, Dane.

RESULTADOS.

De la revisión realizada se construye un informe sobre las discusiones de los temas seleccionados, éstos se dividen en Diabetes Mellitus, insulinas y marco legal. En la diabetes mellitus se abordan temas como la Fisiopatología de la enfermedad, la clasificación de la enfermedad según la organización mundial de la salud (OMS), Diabetes Mellitus tipo I, tipo II, Gestacional, Intolerancia a la glucosa, Glicemia en ayunas y Otros tipos de Diabetes. Epidemiología mundial y local, donde encontramos que la DM es la tercer problema de salud pública en el mundo, prevalencia, incidencia, tasa de mortalidad, guías de manejo, esquemas terapéuticos, estudios de costos de la diabetes mellitus según la (OMS) para Latinoamérica. En cuanto a las insulinas tenemos su clasificación según su tipo de acción, fisiología, farmacocinética, farmacodinamia, principales características de las insulinas basales, efectividad y seguridad. En el marco legal aparece la inclusión de las insulinas en el POS y la regulación de precios en Colombia.

DIABETES MELLITUS

Es una enfermedad metabólica no transmisible, puede presentarse también en niños y adolescentes, generalmente hereditaria, se caracteriza principalmente por hiperglicemia; la cual causa defecto en la secreción y/o en la acción de la insulina. Además puede causar daño en diferentes órganos del cuerpo como lo son: Ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos.

FISIOPATOLOGIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1985, incluye tres tipos de DM: Insulino dependiente (DMID), la no insulino dependiente (DMNID), y la asociada con estados de nutrición. En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), propuso una clasificación, en donde se incluyen cuatro categorías de pacientes, y un quinto grupo de individuos con glicemias anormales y alto riesgo de desarrollar diabetes, las clasificó en: Diabetes Mellitus Tipo I, Diabetes Mellitus Tipo II, Otros tipos específicos de Diabetes, Diabetes Gestacional, Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada.

- Diabetes mellitus tipo I: paciente insulino dependiente.

- Diabetes mellitus tipo II: pacientes obesos, responden a una dieta e hipoglicemiantes orales.
- Otros tipos específicos de Diabetes: Incluyen pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como las formas llamadas MODY, defectos genéticos de la acción de la insulina, patologías pancreáticas (pancreatitis crónica y aguda, neoplasia del páncreas, entre otras), endocrinopatías (Cushing, acromegalia), algunos fármacos pueden producir diabetes secundarias (corticoides, ácido nicotínico, pentamidina), agentes infecciosos (rubeola congénita, citomegalovirus, parotiditis), otras enfermedades como síndrome de Down, Klinefelter, Turner.
- Diabetes gestacional: aparece en el curso del embarazo, mayor riesgo al parto, por lo general desaparece al finalizar el embarazo.
- Intolerancia a la glucosa: respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral.
- Glicemia en ayunas: Glicemia en ayuno entre 100 y 125 mg/dl, sugiere realizar una sobrecarga de glucosa oral para la clasificación definitiva. (Arteaga, 1997)

El páncreas humano tiene de 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, de unos 0.3 mm de diámetro organizados en torno a pequeños capilares hacia los que vierten sus hormonas. Las células alfa representan el 25 % de las células de los islotes y secretan glucagón mientras que las células beta corresponden casi al 60% y son las encargadas de secretar la insulina, sus acciones son antagónicas a nivel del metabolismo energético y son claves para mantener el equilibrio de oferta y demanda de la glucosa. (Guyton & Hall, 2011)

La insulina (Latín ínsula, "isla") es una hormona polipeptídica de peso molecular 5.808 formada por dos cadenas de 51 aminoácidos (cadena A con 21 aminoácidos y cadena B con 30 aminoácidos) unidas entre sí por 3 puentes disulfuro (ver figura 1), fue aislada por primera vez por Frederick Grant Banting y

Charles Best en 1922. Su función principal es la de favorecer la absorción celular de la glucosa necesaria para los procesos de síntesis, posteriormente por glucólisis y respiración celular se obtiene la energía necesaria en forma de ATP (adenosín trifosfato) (Giacaman, 2010)

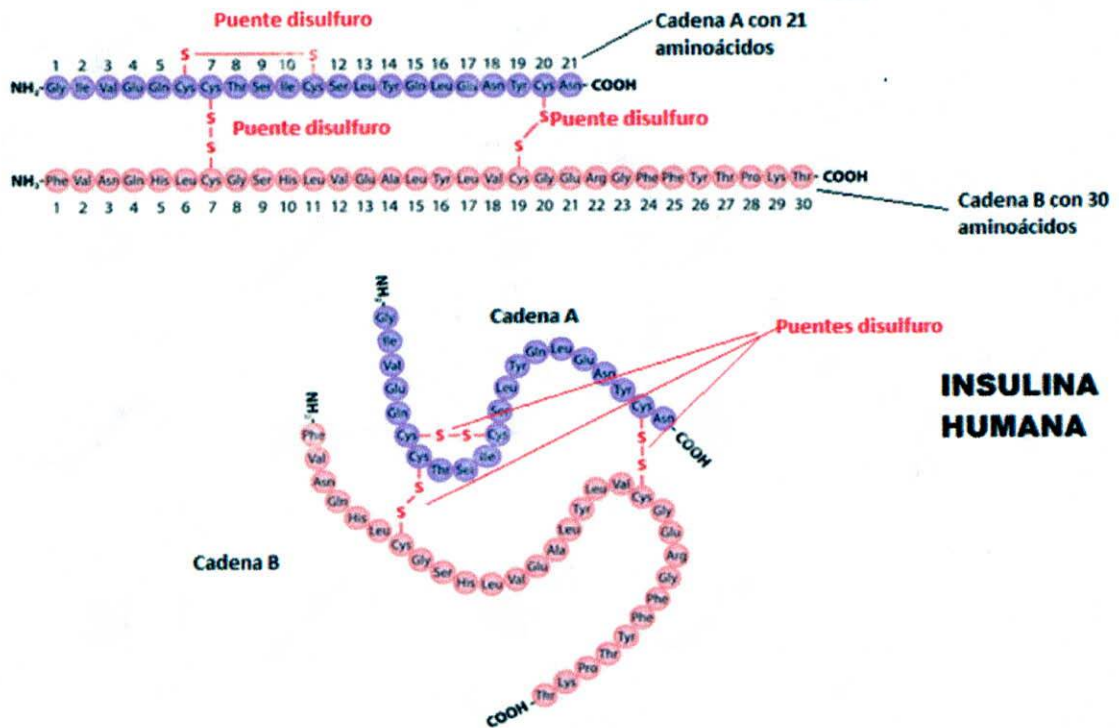


Figura 1. Estructura de la insulina humana. Fuente: Dreamtime.com. (2012).

Insulina. Recuperado de <http://es.dreamstime.com>.

EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL Y LOCAL

De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS) la diabetes mellitus, es el tercer problema de salud pública más importante en el mundo. Globalmente en 1995 la población de adultos diabéticos en el mundo era de 135 millones y se incrementara a 300 millones en el año 2025 con un aumento del 120%; del cual los países desarrollados aportaran el 40% y los países en vías de desarrollo el 170%; de manera que el 80% de diabéticos en el mundo vivirán en países en vías de desarrollo en el primer cuarto del siglo veintiuno.

De acuerdo con el último documento publicado por la international diabetes federation (IDF) "Diabetes Around The World" la prevalencia de diabetes en Latinoamérica oscila entre el 1.18% en Paraguay a 5.62% en Puerto Rico. La asociación colombiana de diabetes ha estimado que el 7% de la población colombiana mayor de 30 años tiene Diabetes tipo II y alrededor de un 30 o 40% de los afectados desconocen su enfermedad. (social, Junio 2014)

PREVALENCIA

Se reconoce que la diabetes mellitus constituye una entidad relevante dentro del perfil de morbilidad de la población adulta en Colombia particularmente en áreas urbanas, con una prevalencia estimada hasta de 7.4% en hombres y 8.7% en mujeres. Según la organización mundial de la salud el comportamiento de la morbilidad ha logrado prender las alarmas de las autoridades sanitarias en el país. De acuerdo a los datos de la encuesta nacional de salud del 2007 en Colombia la prevalencia de DM en la población entre 18 y 69 años, era de 3.1%. En el año 2010 murieron en el país 6.859 personas por esta causa, cifra que represento el 3.4% del total de muertes en Colombia, y ubica a esta entidad como una de las

primeras diez causas de muerte en el país, la mortalidad por esta enfermedad es mayor en la zona central. Los departamentos con más alta prevalencia fueron: Boyacá 6,5%, Guaviare 5,8%, Cundinamarca 4,9%, Quindío 4,7%, y Santander 4,5%. Para el 2013 los porcentajes más altos de diabetes mellitus se presentaron en Bogotá D.C con 20,20% (128.067); en el departamento de Antioquia con 18,11% (114.848); y en el valle del Cauca, 14,57% (92.406).

De acuerdo con los datos de la cuenta de Alto Costo, en Colombia, para 2013 habían 634.098 personas afiliadas al sistema general de seguridad social en salud captados por los servicios de salud, alcanzando una prevalencia en servicio de salud de 1,44%.

Se estima que para 2013 el 5.1% de la población afiliada mayor de 45 años tenía Diabetes Mellitus. El 1.41% (8.936), de las personas diagnosticadas eran menores de 30 años, el 6.39% (40.499) tenía entre 30 y 45 años y el restante 92.20% (584.662) más de 45. Según la encuesta de demografía y salud, el 11.2% de los adultos mayores alguna vez fueron diagnosticados con Diabetes. (salud, 2014)

INCIDENCIA

La incidencia de diabetes aumenta con la edad y la proporción de personas ancianas está aumentando. En Colombia, la esperanza de vida es ahora de 70 años para hombres, y 77 años para las mujeres. Por lo tanto, este es uno de los factores que influyen para la epidemia de diabetes, aunque obviamente es inmodificable.

La urbanización es otro factor de riesgo imparable, pero que reflejan cambios en el estilo de vida susceptibles a intervención. De hecho, aun en la población urbana hay un proceso acelerado de sobrepeso, caracterizado por el sedentarismo y el

deterioro de la alimentación que conducen a la obesidad. La incidencia de diabetes mellitus tipo I en Colombia es relativamente baja (de 3-4 por 100.000 niños menores de 15 años) y la prevalencia se estima en un 0,07%. De acuerdo con datos de la última encuesta nacional de salud del 2007, se estima que un tercio (32.2%) de colombianos de 18 a 69 años de edad tienen sobrepeso, aunque solo un 13.7% se clasifica como obesos. Esto motivo que el congreso en el 2009, aprobara una ley que declaraba la obesidad una enfermedad crónica de salud pública y estableció prioridades para combatirla. (Diabetologia, 2010).

TASA DE MORTALIDAD

La Diabetes Mellitus es responsable del 6% de las muertes a nivel mundial y 83% de esas muertes ocurren en países de ingresos medios y bajos, para el 2010, 300 millones de personas padecían esta enfermedad, se estima un crecimiento de 300 millones en 20 años, adicionalmente es una de las primeras diez causas de discapacidad en mundo. Se estima que aproximadamente 10 millones de personas con diabetes sufren de complicaciones discapacitantes y que amenazan su vida como las enfermedades cerebrovasculares, como la ceguera o la disminución en la visión, la amputación de miembros inferiores y falla renal. La organización mundial de la salud reporta que 15 millones de personas en el mundo son ciegas como consecuencia de la diabetes.

En el 2008 fue la tercera causa de muerte en la región andina con un 6%. Fue la tercera causa de muerte en mujeres y la quinta en hombres mayores de 60 años. Chile presenta una tasa de mortalidad del 20.6, mientras que países como El Salvador y Perú tienen tasas de 14.4 y 12.3 respectivamente, mientras Colombia reporto tasas de 20.7 muertes por 100.000 habitantes.

A nivel departamental, Meta, Risaralda, Quindío, Norte de Santander, Santander, San Andrés, Valle del Cauca, Caldas y Tolima presentan tasas superiores a las 19 muertes por 100000 mil habitantes. Por otra parte la Guajira y Guainía presentan tasas inferiores a las 5 muertes por 100000 habitantes. (Asi Vamos en Salud, 2010)

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones de la diabetes mellitus son: nivel oftalmológico la Retinopatía diabética, a nivel renal la nefropatía diabética, a nivel neurológico neuropatía diabética con sus múltiples manifestaciones, la enfermedad macrovascular con sus múltiples manifestaciones como enfermedad cerebro vascular, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica; las alteraciones metabólicas asociadas como las dislipidemias, complicaciones de etiología mixta como el pie diabético, y estados de descompensación aguda, como la cetoacidosis diabética, el estado hÍper osmolar no cetosico y la hipoglicemia. Es importante recalcar que no existe sistema u órgano del cuerpo que no se afecte por el estado persistente de hiperglucemia. (Asi Vamos en Salud, 2010)

GUIAS DE MANEJO

Toda persona que manifieste los síntomas de la enfermedad (polifagia, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, astenia), o que se considere de alto riesgo a saber:

- Individuo con antecedentes de diabetes mellitus en primer grado de consanguinidad.
- Personas con sobrepeso y obesidad.
- Personas con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o con enfermedad cardiovascular.
- Gestante con antecedentes patológicos.
- Persona con dislipidemia comprobada.
- Mujeres con vulvovaginitis recurrentes (moniliasica).

Es preciso formar un grupo de multidisciplinario de especialistas y se debe incluir a la familia. El tratamiento y los cuidados de los pacientes para que generen efectos positivos depende también de la voluntad y esfuerzo que le ponga cada persona, para esto se deben realizar control de los niveles de glucosa sanguínea, esto con el fin de prevenir y/o retrasar las alteraciones micro y macro vasculares de la enfermedad, esto con el fin de normalizar el metabolismo de las grasas, proteínas y carbohidratos.

Para complementar esto es muy importante la dieta, el ejercicio físico, la educación del paciente, la insulina y los hipoglisemiantes orales.

La dieta debe ser balanceada nutricionalmente que le permitan vivir un estilo de vida acorde a sus necesidades, baja de grasas y azúcar. se recomienda tres comidas al día y meriendas, preferiblemente controlar la ingesta de bebidas alcohólicas (association, 1994)

ESQUEMAS TERAPEUTICOS

La educación es un pilar importante que contribuye al control efectivo de la enfermedad. Para algunos especialistas, el mejor tratamiento falla si el paciente no participa día a día en el control de los niveles de la glicemia.

Los principales aspectos que se deben incluir en los programas de educación a los diabéticos son:

- Explicar que es la diabetes y los tipos que existen.
- Objetivos en el control de la enfermedad.
- Monitoreo, interpretación y uso de los niveles de glicemia.
- Planificación de las comidas y dietas.
- Ejercicios.
- Cuidados con los pies.

Hipoglisemiantes orales: estos medicamentos están indicados en pacientes que no logran controlarse adecuadamente con un tratamiento dietético. Existen varios medicamentos como sulfonilurias, las biguanidas y la acarbose.

Insulina: indicado en el tratamiento de pacientes insulino dependientes y los que no, también los que no responden a dietas y los hipoglisemiantes orales. En la tabla 1 aparecen los diferentes tipos de insulinas.

Tabla 1. Clasificación tipos de insulina según su acción

Acción	Tipo de insulina	Inicio acción	Máxima acción	Duración acción
Corta	Regular, actrapid, velosulin	15-30minc	1-3 h	5-7 h
	Semilenta, semitardía	30-60 min	4-6 h	12-16 h
Intermedia	Lenta, lentardía, monotaría, NPH, insulatardía, protaphane	2-4 h	8-10 h	18-24 h
Prolongada	Ultralenta, ultratardía	4-5 h	8-14 h	25-36 h

Fuente: University of California. (2012). Tipos de insulina. Recuperado de <http://dtc.ucsf.edu/es>.

ESTUDIO DE COSTO DE LA DIABETES

El boletín de la organización mundial de la salud del 2003 presenta el trabajo desarrollado por Barceló y cols. En el cual se estimó la carga económica de la diabetes en Latinoamérica desde una perspectiva social. Para ello, se tuvieron en cuenta la prevalencia estimada de DM para el año 2000; los costos de la atención médica a pacientes con DM desde fuentes gubernamentales, asociaciones de diabetes y de la organización panamericana de la salud; y los costos indirectos asociados con la DM a partir de la aproximación de capital humano.

En la tabla 2 aparece el costo anual por paciente en las diferentes actividades de tamizaje, diagnóstico, atención médica e insulino terapia.

Recursos utilizados en tamizaje, diagnóstico, atención médica e insulino terapia	Costo anual por paciente (pesos colombianos 2007)
Actividades de prevención	16.000
Determinación de glicemia	17.000
Educación	16.000
Promoción de la salud	6.000
Atención psicológica	11.000
Consulta de nutrición	12.000
Seguimiento clínico (HbA1c + consulta medicina general)	83.000
Tiras de glucometría	584.000
Glucómetro	26.000
Protección frente a riesgo cardiovascular (perfil lipídico + estatinagénica)	47.000
Protección frente al riesgo renal (seguimiento + tira reactiva)	8.000
Tratamiento diario con metformina + sulfonilúrea	1'612.000
Terapia con insulina (incluyendo metformina + insulina NPH + jeringas)	6'340.000

Costos indirectos	Costo anual (pesos colombianos 2007)
Pérdida de productividad por año por paciente < 65 años	1'051.000
Discapacidad permanente en pacientes < 65 años	5'539.000
Pérdida de productividad debida a mortalidad en pacientes < 65 años	5'539.000

Tabla 2. Costo anual por paciente diabético en Colombia.

Fuente de datos: González J, Walker J, Einarson T. Cost-of-illness study of type 2 diabetes .

Para Colombia en el año 2000 se estimó el costo atribuido a DM fue de 2.587 millones de dólares de los cuales 2.172 millones fueron en costos indirectos y 415 millones de dólares costos directos, a razón de 1 dólar directo, se gastan 5,23 dólares indirectos.

Más tarde el estudio de González y cols. Presento la asociación de costos para diabetes tipo II en Colombia desde la perspectiva social y del ministerio de salud como pagador. Para el 2007 el costo anual de atención de DM controlada, por paciente, sin contemplar el plano de las complicaciones correspondió a \$ 2.438.000, que ascienden a \$ 7.166.000 cuando la farmacoterapia incluye insulina, mientras que los costos indirectos superaron los 12 millones de pesos. En promedio el costo total anual para Colombia, se estimó en 1.015 millones de dólares, de los cuales 435 corresponden a costos directos y 580 millones a costos indirectos. (Barcelo A, 2003 .2009)

INSULINA HUMANA

FISIOLOGIA

Cuando se consumen alimentos energéticos especialmente carbohidratos aumenta la secreción de insulina, esta hormona se encarga de almacenar la energía sobrante en forma de glucógeno en el hígado y los músculos; la que no puede ser almacenada se convierten en grasa y se conserva en el tejido adiposo. La insulina influye en el mecanismo de los lípidos y de las proteínas casi tanto como en el de los glúcidos. En cuanto al metabolismo lipídico, su deficiencia produce a largo plazo aterosclerosis con infartos al miocardio, ictus cerebrales y otros accidentes vasculares. Otras de sus funciones son la de permitir que las células absorban más aminoácidos y los conviertan en proteínas e inhibir la degradación de las proteínas intracelulares, su deficiencia disminuye la capacidad de síntesis de las proteínas y en pacientes con diabetes prolongada produce atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales. (Guyton & Hall, 2011)

Cuando la concentración de la glucosa desciende se suprime la secreción de insulina y los tejidos utilizan las grasas con fines energéticos (lipólisis de la grasa almacenada) con liberación de ácidos grasos libres, aumentando las concentraciones plasmáticas de colesterol y de fosfolípidos; el consumo exagerado de grasas durante la falta de insulina provoca cetosis (producción de cetonas) y acidosis (la acumulación de cetonas provoca un desequilibrio que conduce a la producción excesiva de ácido). La deficiencia de insulina también provoca el descenso de las proteínas y el incremento de los aminoácidos en el plasma. (Guyton & Hall, 2011)

La secreción de insulina tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia. En personas sanas, inmediatamente después de ingerir alimentos, se secreta insulina desde las células beta a la circulación portal, alcanzando elevados niveles de insulina en sangre de hasta

80µU/ml a los 30 min, seguido por una disminución a los valores basales al cabo de 2-3 h. La insulina secretada se une a las células del tejido adiposo, hígado y músculo, estimulando la entrada de nutrientes a la célula y evitando un ascenso excesivo de la glucemia posprandial. (Dfarmacia.com, 2008)

Durante el período de ayuno, la insulina basal inhibe la neoglucogénesis (síntesis de nueva glucosa) hepática y evita la hiperglucemia en ayunas. Inhibe además la lipólisis desde el tejido adiposo, lo que produce un descenso en el aporte de ácidos grasos al hígado, evitando así la cetogénesis. La deficiencia de insulina basal provoca hiperglucemia en ayunas y cetosis. (Dfarmacia.com, 2008).

La figura 2 muestra la fisiología de la insulina

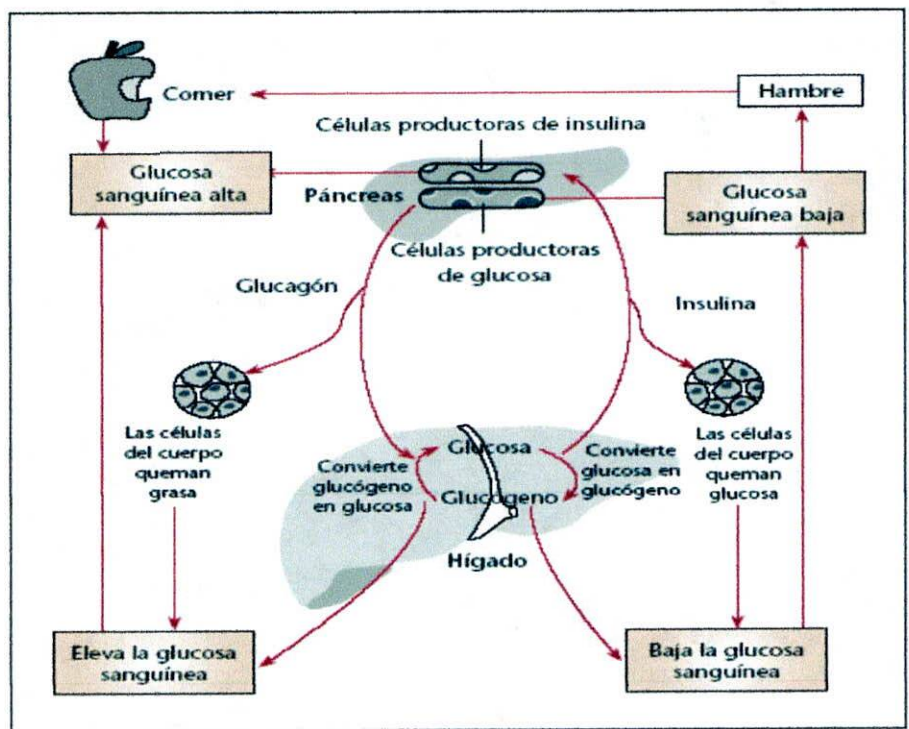


Figura 2. Fisiología de la insulina. Fuente: Dfarmacia.com. (2008). Terapia insulínica, revisión y actualización. Recuperado de <http://www.dfarmacia.com>

En la figura 3 se observa el aumento de los niveles de insulina con el aumento de la concentración de glucosa en sangre para diferentes horas del día. La dificultad para imitar la secreción fisiológica en pacientes con diabetes tipo 1 viene dada por la necesidad de conseguir un ascenso rápido de insulina después de las comidas, ascenso que debe ir en paralelo con el aumento de la glucemia. (Dfarmacia.com, 2008)

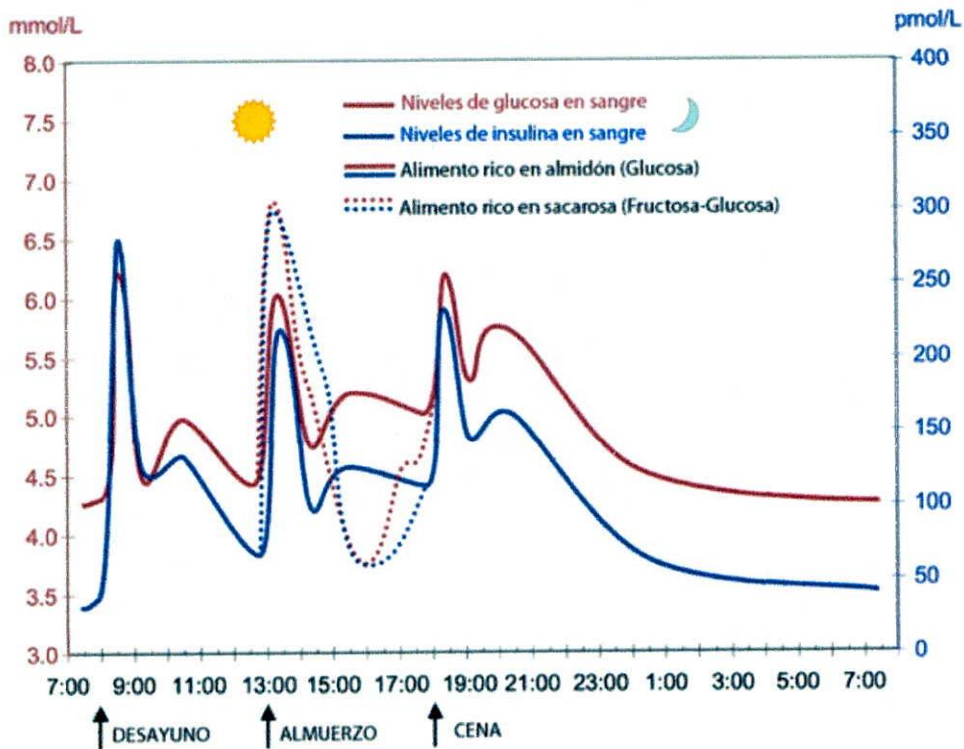


Figura 3. Niveles de glucosa e insulina en sangre en diferentes horas del día.

Fuente: Suckale (2008). Pancreas islets in metabolic signaling - focus on the Beta cells. Recuperado

de: <http://precedings.nature.com/documents/1724/version/2/files/npre20081724-2.pdf>

Cuando se administra insulina exógena a pacientes con diabetes no se libera de forma directa a la circulación portal, ni imita las variaciones en los niveles de insulina basal que ocurren en una persona sana.

TIPOS DE INSULINA

De acuerdo con su tipo de acción las insulinas se pueden clasificar en tres grandes grupos:

La insulina de acción rápida, se obtiene por recristianización de la insulina sin adición de sustancias retardantes por lo que se absorbe rápidamente desde el tejido adiposo (subcutáneo) en la corriente sanguínea, se usa para controlar el azúcar en sangre durante las comidas y para corregir los niveles altos de azúcar en sangre (Dfarmacia.com, 2008). Su efecto comienza 15 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto al cabo de una hora y es eficaz durante dos a cuatro horas. *Tipos: Insulina glulisina, lispro y aspart.* (American Diabetes Association, 2013)

La insulina de acción intermedia, se conoce también como isofánica o NPH (insulina Hagedorn Protamina Neutra) y se caracteriza por una lenta absorción debido a la adición de protamina a la insulina regular. La insulina NPH es insulina humana con cantidades equimolares de protamina (proteína básica extraída del esperma de los peces). Su acción se inicia a las 2 h y tiene una duración total del efecto de 13-18 h, con una acción máxima entre las 5-7 h siguientes a su administración. (Dfarmacia.com, 2008)

La insulina de acción prolongada, se absorbe lentamente, tiene un efecto pico mínimo, y un efecto de meseta estable que dura la mayor parte del día. Se usa para controlar el azúcar en sangre durante la noche, mientras se está en ayunas y entre comidas. Generalmente llega a la sangre varias horas después de la aplicación y tiende a mantener bajo el nivel de glucosa durante un periodo de 24 horas. *Tipos: Insulina detemir, degludec y glargina.* (American Diabetes Association, 2013)

PERFILES DE ACTIVIDAD DE LAS INSULINAS

La figura 4 muestra los niveles de insulina en plasma para distintos tipos de insulina. Podemos observar el tiempo de vida medio de las insulinas de acción rápida, acción intermedia y acción prolongada tomando como hora cero el momento de la aplicación.

Niveles de insulina en plasma

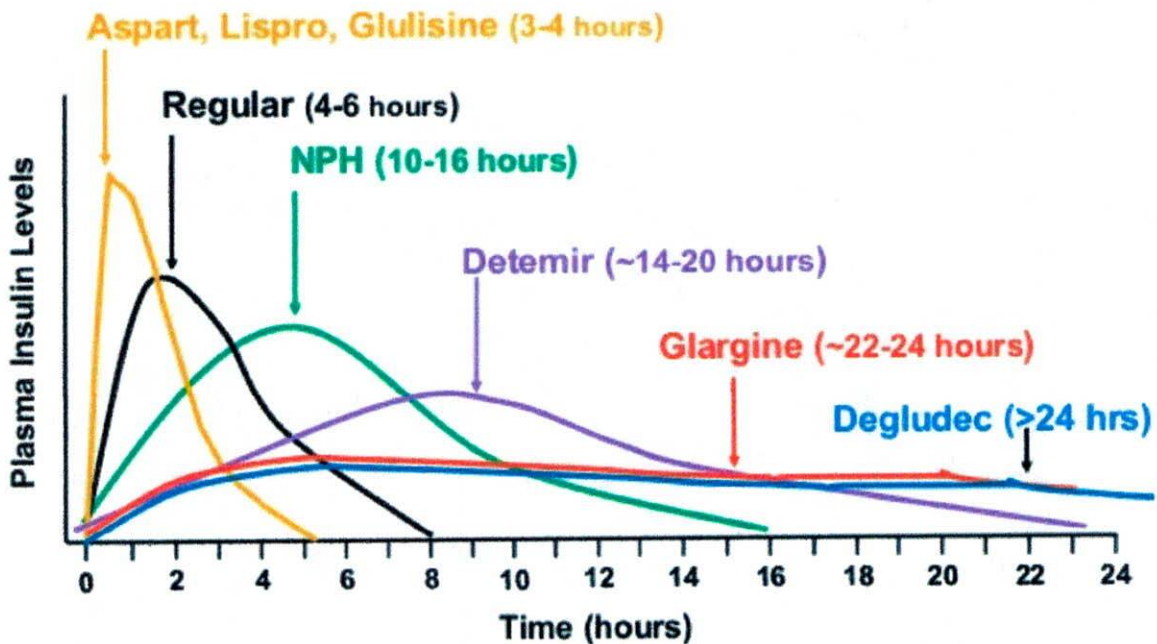


Figura 4. Niveles de insulina en plasma.

Fuente: (Es.slideshare.net, 2014). Resumen de ADA conference 2014.
Recuperado de <http://es.slideshare.net/camfic/ada2014-drxavier-cos>

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LAS INSULINAS BASALES

Propiedades farmacocinéticas:

La biodisponibilidad oral de la insulina es nula debido a que, por tratarse de un péptido es degradada por las enzimas digestivas. La vía de acceso más usada es la subcutánea (en la región abdominal, muslo o región deltoidea), la insulina Zinc-cristalina puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular. La absorción por vía subcutánea puede tener una variación del 25 % debido a factores como:

Concentración y dosis de insulina administrada (a mayor concentración y dosis menor absorción).

Lugar de aplicación, en forma descendente en abdomen, brazo, muslo y glúteos.

Aumento de flujo sanguíneo (por masajes en la zona de aplicación, ejercicio, calor local y temperatura ambiente). (Bard & Vivas, 2015)

Los receptores de insulina se encuentran en la superficie celular de todos los tejidos principalmente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido graso. Al unirse a la insulina los receptores entran en la célula permitiéndole tomar la glucosa de la sangre y usarla como energía. En personas sanas la vida media de la insulina en plasma es aproximadamente de 4 a 6 minutos, estos valores aumentan en pacientes con insuficiencia renal grave. (Farmaciasahumada.cl, 2010)

La insulina se metaboliza rápidamente en el hígado por la enzima insulina glutatión transhidrogenasa. También sufre metabolismo en menor medida en el riñón y el músculo. La insulina se excreta por metabolismo y posterior eliminación en orina. Sólo aparece un 2% inalterada en orina. (Salud, 2009).

Propiedades Farmacodinámicas:

La principal actividad de la insulina es la de regular el metabolismo de la glucosa, reducir los niveles de glicemia, favorecer los efectos anabólicos y reducir los catabólicos en diversos tejidos corporales. Aumenta el transporte de glucosa a las células, ayuda en la formación de glicógeno en el hígado y en los músculos. Inhibe la glicogenolisis (degradación de glucógeno para formación de glucosa) y la gliconeogénesis (síntesis de nueva glucosa), aumenta la lipogénesis (conversión de glucosa en ácidos grasos) en el hígado y el tejido adiposo e inhibe la lipólisis (transformación lípidos en ácidos grasos y glicerol), favorece la captación de aminoácidos por las células y la síntesis de proteínas y aumenta la captación de potasio por las células. (Farmaciasahumada.cl, 2010)

Insulina NPH (Humulin)

La insulina NPH o “Neutral Protamine Hagedorn” lleva este nombre en honor a Hans Christian Hagedorn quien en 1936 descubrió que la adición de la proteína básica protamina aumentaba la duración de su efecto sobre la glucosa. La NPH apareció en el mercado en 1946, y desde 1982 se obtiene por tecnología de ADN recombinante humano con plásmidos (moléculas circulares de ADN que se replican de manera independiente al cromosoma de la célula hospedera) de *Escherichia coli* no patógena. (Gómez & Hernández, 2009)

Características de la NPH

Forma farmacéutica: Vial y pen

Vía de administración: Subcutánea

Denominación Común Internacional: insulina NPH o Intermedia

Composición: El principio activo es insulina humana obtenida por DNA recombinante, se presenta en suspensión junto con sulfato de protamina. Cada vial contiene 100 U/ml de insulina humana. Los demás componentes son metacresol, fenol, glicerol, fosfato sódico dibásico.7H₂O, óxido de zinc y agua para preparaciones inyectables. Para ajustar el pH durante su fabricación de pudieron usar hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico. (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2015)

Categoría farmacológica: Agente hormonal – hipoglucemiante

Farmacocinética: Insulina de acción intermedia, inicia su efecto entre 2 y 4 horas después de su aplicación. Efecto máximo de 4 a 10 horas y vida media de 12 a 16 horas. (Calvo, 2010)

Indicaciones farmacéuticas: Se utiliza en descompensaciones agudas, síndrome hiperosmolar o cetoacidosis. Diabetes mal controlada en pacientes no obesos, contraindicaciones para la administración de hipoglucemiantes, embarazo, situaciones de estrés (cirugía mayor, infecciones, uso de corticoides, alteraciones en la vía oral), pacientes con complicaciones angiopáticas, diabetes gestacional. (Facmed.unam.mx, 2007)

Contraindicaciones: Hipoglicemia, hipersensibilidad a la insulina, pacientes con estenosis de arterias coronarias o vasos cerebrales

Interacciones: Los anticonceptivos orales disminuyen en la eficacia de la insulina. Fenitoína: reducción de la secreción, con peligro de hiperglucemia, hipoglicemiantes orales, sulfamidas, bloqueadores, salicilatos (aspirina), alcohol y enalapril, testosterona: potencia la acción de la insulina, con riesgo de hipoglucemia. Propranolol: modifica la respuesta de los pacientes a la insulina, en forma impredecible. Tiazidas, corticoides, hormonas tiroideas: disminuye el efecto de la insulina (deben aumentarse las dosis de insulina). (Calvo, 2010)

Advertencias: Su suspensión produce cetoacidosis diabética. La sobredosis de insulina en forma crónica puede producir efecto Somogyi (si el nivel de azúcar en

sangre desciende demasiado en las primeras horas de la mañana, se liberan hormonas como la de crecimiento, cortisol y catecolaminas, que revierten el bajo nivel de azúcar en sangre y pueden llevar a niveles de azúcar en sangre más altos de lo normal en la mañana). (Thompson, 2015)

Recomendaciones sobre almacenamiento: Se debe mantener a una temperatura entre 2 y 8 oC, pero debe ser congelada. La insulina que se encuentre en uso debe mantenerse a temperatura ambiente por debajo de los 30oC, debe estar lejos del sol y de cualquier fuente de calor. (Facmed.unam.mx, 2007).

En Colombia tenemos disponible la insulina NPH como Humulin N suspensión inyectable. Las presentaciones comerciales son vial por 10 ml, cartuchos de vidrio por 3 ml y dispositivo kwikpen inyector pre-llenado desechable de 3 ml. Las plumas pre-llenadas desechables cuentan con registro Invima desde el 11 de diciembre de 2013. El fabricante es ELI LILLY AND COMPANY INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 Estados Unidos de América (Titular del Registro Sanitario) y LILLY FRANCE S.A.S, en FEGERSHEIM Francia, siendo el importador ELI LILLY INTERAMERICA INC, ubicado en Bogotá.(Web.sivicos.gov.co, 2015)

Insulina Glargina (Lantus)

Es un análogo de la insulina humana producida por una cepa no patógena de Escherichia coli al que se le inserta un gen de insulina humana ligeramente modificado. Su diferencia está en la sustitución del amino ácido aspargina de la posición A21 por una glicina y la adición de dos argininas al carboxilo terminal de la cadena B. Ver figura 5. (lqb.es, 2011)

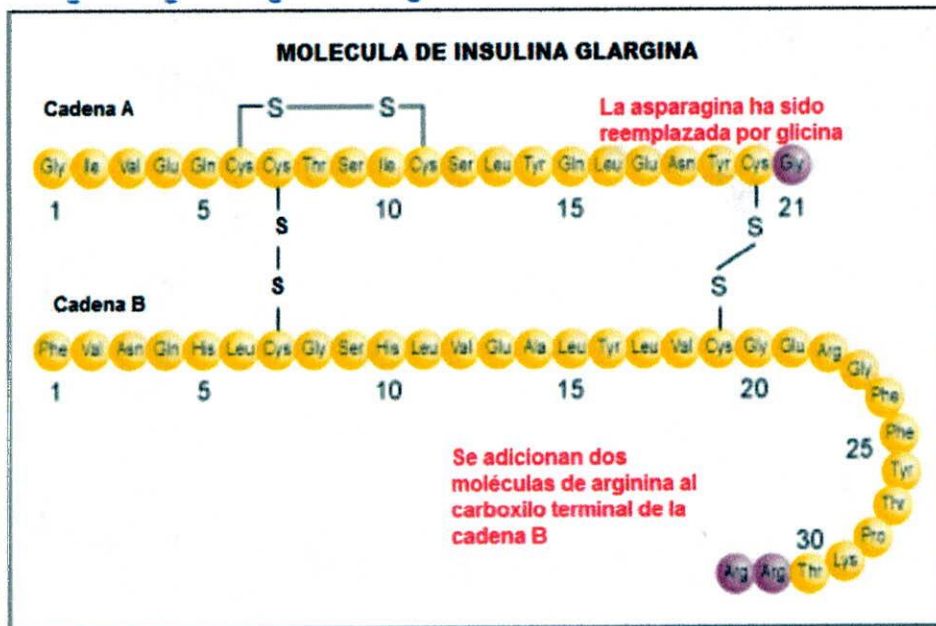


Figura 5. Estructura de la molécula de insulina glargina

Fuente: (Motolla, 2015) Molécula de insulina Glargina. Recuperado de <http://estebanmontoyavera.blogspot.com.co/>

Su cinética de unión al receptor de insulina de las células es muy similar al de la insulina humana, por lo que su efecto farmacológico es el mismo. Su acción prolongada se debe a es completamente soluble al pH ácido de la solución inyectable pero tiene baja solubilidad en pH neutro. Al ser inyectada en el tejido subcutáneo se forman microprecipitados que liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina, esto permite lograr un perfil concentración tiempo sin pico de larga duración. (Iqb.es, 2011)

En la figura 6 podemos apreciar la actividad de la insulina glargina (nombre comercial Lantus) comparada con la insulina NPH

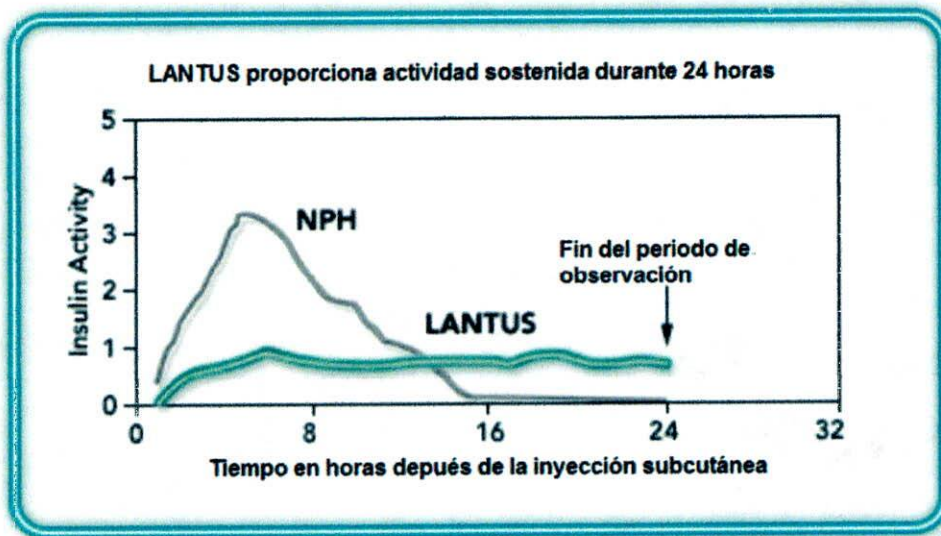


Figura 6. Actividad de la insulina Lantus

Fuente: (de Alaiz, 2002) Actividad de insulina Lantus. Recuperado de <http://clinidiabet.com/es/infodiabetes/noticias/2002/01.htm>

Estudios han demostrado la insulina glargina logra un mejor control glucémico en los pacientes, aunque los valores de hemoglobina glicosilada no varían significativamente en relación a la NPH. Efecto adverso más observado es la hipoglucemia, pero es mucho menos frecuente que con otras insulinas, especialmente los episodios nocturnos y graves. (Fernández & Toledo, 2005)

Se encuentra en el comercio desde 2001 (en Estados Unidos y Alemania) (de Alaiz, 2002)

Características de la insulina glargina:

Forma farmacéutica: Vial o pluma

Vía de administración: Subcutánea

Denominación Común Internacional: Insulina Glargina

Composición: Cada ml contiene 100 unidades de insulina glargina (equivalente a 3.64 mg). Excipientes: Cloruro de zinc, metacresol, glicerol, ácido clorhídrico (para

ajustar el pH), hidróxido de sodio (para ajustar el pH), agua para preparaciones inyectables.

Categoría farmacológica: Agente hormonal –hipoglucimante

Farmacocinética: Su absorción es mucho más lenta y prolongada comparada con la insulina NPH humana. Con una aplicación diaria se obtienen niveles estacionarios después de 2 a 4 días de tratamiento. Su acción comienza a las 4 o 6 de su aplicación, no tiene pico pronunciado y su duración es de 18 a 24 horas. (Martínez, 2015)

Indicaciones farmacéuticas: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Interacciones: Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina. Entre las sustancias que pueden intensificar el efecto hipoglucemiante e incrementar la sensibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono amino-oxidasa, la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiacina, la somatotropina, los agentes simpaticomiméticos (p.ej. epinefrina, salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa. Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Por otra parte, los beta-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de una hipoglucemia. (lqb.es, 2011)

Advertencias: La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos anti insulina, con la misma frecuencia que en pacientes tratados con insulina NPH. (Iqb.es, 2011)

Recomendaciones de almacenamiento: Viales sin abrir: conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Después de la primera utilización del vial el medicamento se conserva durante máximo 4 semanas por debajo de los 25°C y protegido de la luz y el calor directo.

La insulina Glargina se encuentra disponible en nuestro país con nombre comercial lantus en viales de 10 ml y plumas desechables con cartuchos de vidrio de 3 ml, siendo el titular del registro sanitario e importador directo SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., en Cali (Valle del Cauca), su fabricante SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, en Industriepark Höchst, Bruningstrasse 50., D-65926, Frankfurt am Main (Alemania). (Web.sivicos.gov.co, 2015)

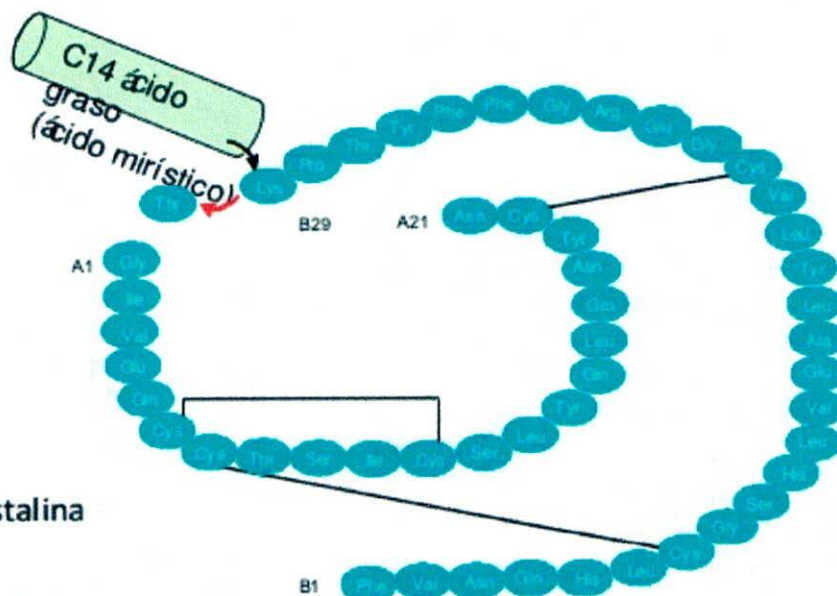
Insulina Detemir (Levemir)

Es un análogo de insulina de acción prolongada que se obtiene por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Su diferencia con la insulina humana en que se elimina la treonina en posición 30 de la cadena B y se agrega ácido mirístico en el aminoácido 29 de ésta cadena. Estas modificaciones hacen que las moléculas de insulina se asocien fuertemente entre sí y que a través de la cadena del ácido graso estén unidas a la albúmina del paciente (presente en tejido celular subcutáneo, en la sangre y en los líquidos intersticiales). En la figura 7 se puede apreciar la estructura de la insulina detemir. (Iqb.es,

2011)

Insulina detemir

LysB29(N-tetradecanoyl)des(B30)



- Solución cristalina
- pH neutro
- 1 IU= 24 nmol

Figura 7. Estructura de la insulina Detemir.Fuente: (Niemies et al., 2012)

Insulina detemir. Recuperado de :<http://medsimples.com/tipos-de-insulina/>

La insulina detemir no debe ser administrada por vía intravenosa o intramuscular, su aplicación por cualquiera de estos medios puede provocar una severa hipoglucemia. En la figura 8 se aprecia el comportamiento de los niveles sanguíneos de la detemir en el tiempo.

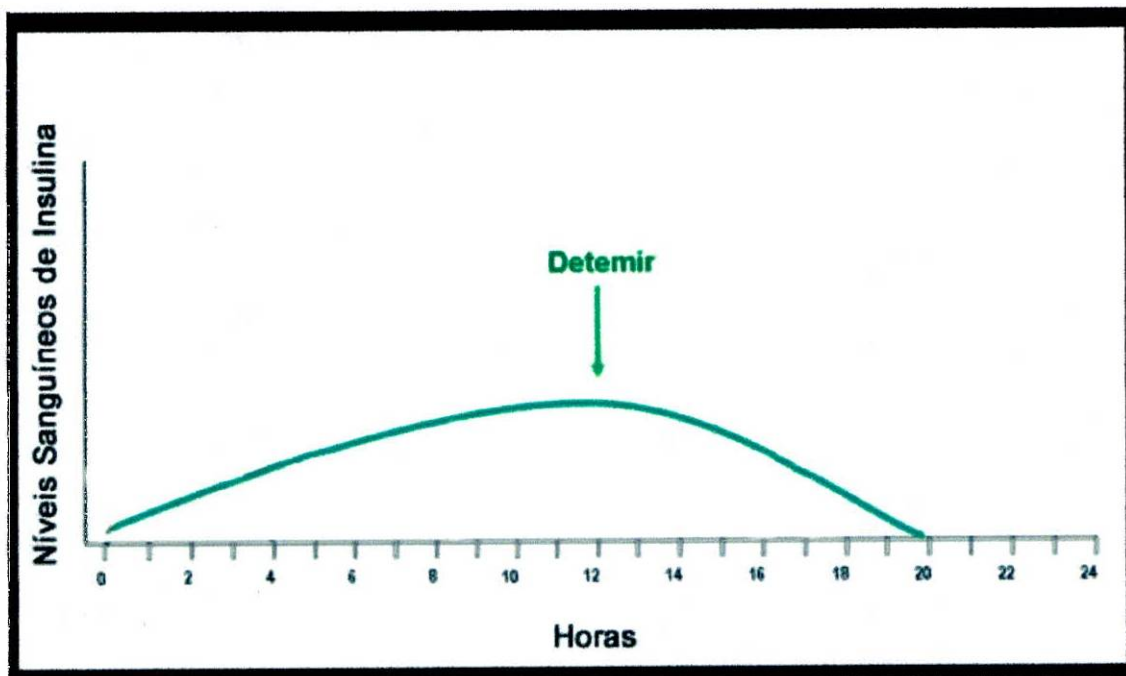


Figura 8. Niveles en sangre de insulina Detemir

Fuente: (Niemies et al., 2012) Niveles sanguíneos de insulina detemir.

Recuperado de: <http://medsimples.com/tipos-de-insulina/>

Características de la insulina Detemir:

Forma farmacéutica: Vial o pluma

Vía de administración: Subcutánea

Denominación Común Internacional: Insulina Detemir

Composición: 1ml de solución contiene 100 unidades de insulina detemir (equivalente a 14,2mg). Excipientes glicerol. Fenol, metacresol. acetato de zinc, fosfato disódico, cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste del pH), hidróxido de sodio sódico (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables.

Categoría farmacológica: Agente hormonal –hipoglucimante

Farmacocinética: Comienzo de acción 1 a 2 horas. La insulina detemir presenta una duración de acción de aproximadamente 20 horas, perfil más plano que la

NPH, ninguna alteración de su espectro en personas con insuficiencia renal o hepática y menor variabilidad de absorción que la insulina NPH.

La absorción máxima en suero se presenta entre las 6 y las 8 horas; la biodisponibilidad absoluta es del 60%; duración máxima de la acción es de 24 h. Su degradación es similar a la de la insulina humana y su vida media es de 5 a 7 horas. (Hernández, 2005)

Indicaciones farmacéuticas: Análogo de la insulina de acción prolongada, se utiliza como insulina basal

Contraindicaciones: La insulina detemir está contraindicada en el caso de hipoglucemia o con hipersensibilidad cualquiera de los componentes. No debe usarse en bombas de insulina. (Iqb.es, 2011)

Interacciones: Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Pueden aumentar los requerimientos de insulina: anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Precauciones especiales de conservación: Antes de abrir debe conservarse en nevera entre 2 y 8°C. No congelar. Durante su uso conservar por debajo de 30°C. Conservar Levemir Flex Pen con el capuchón puesto para protegerlo de la luz.

El nombre comercial de la insulina detemir es Levemir, se encuentra disponible en Colombia como pluma pre-llenada con cartuchos de 3 ml. El fabricante y titular del registro sanitario es NOVO NORDISK A/S, de Dinamarca y es importado por NOVO NORDISK PHARMA OPERATIONS AS, NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S y SCANDINAVIA PHARMA LTDA., en Bogotá y por AUDIFARMA S.A. en Pereira (Risaralda). (Web.sivicos.gov.co, 2015)

Insulina Degludec (Tresiba)

Es un análogo de la insulina cuyo mecanismo de absorción hace que tenga un perfil de acción estable y ultra lento. Se diferencia de la insulina humana en que se elimina la treonina en B30 y se adiciona un ácido graso de 16 carbonos unido a la lisina B29 por medio del ácido glutámico. Esta modificación hace que forme depósitos solubles de multi-hexámeros después de la administración subcutánea, de allí se produce una liberación paulatina de iones de zinc y de monómeros de insulina que pasan lentamente a la circulación. (Simó, 2013)

La figura 9 muestra la estructura de la insulina degludec.

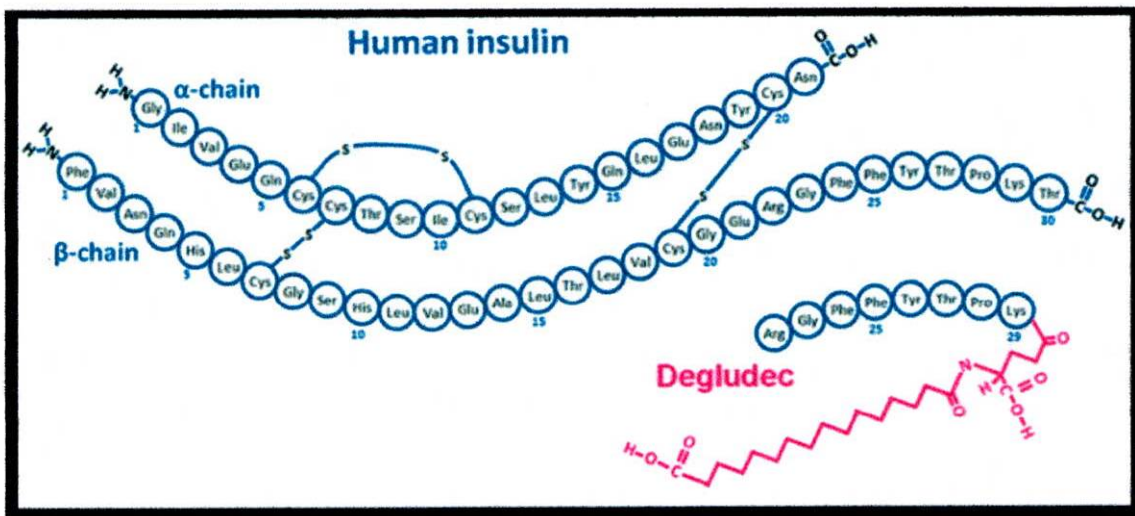


Figura 9. Estructura de la insulina Degludec.

Fuente: (degludec & Holleman, 2014) Insulina Degludec. Tomado de <http://www.diapedia.org/management/insulin-degludec>

La insulina degludec tiene una vida media de aproximadamente 25 horas, el doble que la glargina, y las concentraciones alcanzan un estado de equilibrio después de aproximadamente 3 días. La insulina degludec también tiene una variabilidad entre pacientes 4 veces menor que la glargina, su perfil farmacocinético permite que el intervalo entre aplicaciones pueda flexibilizarse hasta las 40 horas sin afectar el perfil glucémico. (Insulinas basales: un salto en la evolución del tratamiento de la diabetes, 2014)

Características de la insulina Degludec:

Forma farmacéutica: Solución inyectable (FlexTouch). Solución transparente, incolora y neutra.

Vía de administración: subcutánea

Denominación común internacional: Insulina Degludec

Composición: 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec (equivalente a 3,66 mg de insulina) solución inyectable en pluma pre-cargada.

Categoría farmacológica: Agente hormonal –hipoglucimiente

Farmacocinética: Se alcanzan niveles pico de insulina después de 8 a 12 horas desde su aplicación. Su vida media es de 25 horas y los niveles máximos de insulina en plasma son 30% más altos que los niveles mínimos. (Degludec & Holleman, 2014)

Indicaciones farmacéuticas: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de sus excipientes. (Hidalgo, 2012)

Interacciones: Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina: antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la mono amino oxidasa (MAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Pueden aumentar los requerimientos de insulina: anticonceptivos

orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

Advertencias: Se pueden producir reacciones alérgicas a la insulina o a los excipientes que pueden poner en peligro la vida de los pacientes. Se han notificado casos aislados de hipersensibilidad (manifestada por hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria derivados del uso de la degludec. Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina y lipodistrofia en el lugar de la aplicación.

Recomendaciones de almacenamiento: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. Una vez abierto o si se lleva como repuesto no conservar a temperatura superior a 30°C.

En Colombia tenemos disponible la insulina degludec en plumas pre-llenadas con nombre comercial Tresiba. Las plumas pre-llenadas desechables cuentan con registro Invima desde mediados de junio de 2014, vigente hasta el 14 de octubre del 2019. Siendo el fabricante y titular del registro sanitario NOVO NORDISK A/S en Dinamarca y el importador directo NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S., ubicado en Bogotá. (Web.sivicos.gov.co, 2015)

Insulina NPH vial y NPH pen



Esta insulina de acción intermedia debe ser aplicada únicamente por vía subcutánea, se puede decir que las dosis de mantenimiento oscilan entre 0.5 y 1.5 UI/Kg/día, pero son específicas para cada paciente y varían según su peso y su edad. (Asociación Española de Pediatría, 2015)

Son muchas las ventajas que ofrece el uso de la insulina en pen sobre la insulina en vial, especialmente en personas de la tercera edad quienes por sus condiciones físicas pueden tener dificultad para medir la dosis correcta. El pen es mucho más sencillo de manejar y más fácil de transportar. También se evita el desperdicio, ya que los lápices contienen 300 UI y pueden ser usados en su totalidad por personas que usan dosis pequeñas, mientras que la insulina que queda en el vial de 1000 UI debe ser desechada después de las 4 semanas de haber sido abierto por primera vez. (Guzmán, 2015)

Otros aspectos a considerar son las situaciones sociales que no garantizan la higiene y la conservación de la insulina, en estos casos no es aconsejable la manipulación de jeringas. En pacientes que tienen disminuida la capacidad motora es necesario el uso de un dispositivo ergonómico que requiera menor esfuerzo en el momento de aplicar la inyección. (Sediabetes.org, 2008)

Efectividad de las insulinas basales

Se determina la eficacia de un medicamento con base en estudios clínicos realizados bajo condiciones ideales donde se comparan sus resultados contra un placebo o un fármaco con eficacia conocida. Debido a que las insulinas, tanto la humana como las análogas tienen el mismo mecanismo de acción frente a los receptores de insulina de las células y que su finalidad es la de controlar los niveles de glucosa en sangre, podemos decir que tienen la misma eficacia frente al manejo de pacientes diabéticos.

Una vez se conoce la eficacia de un medicamento pasa a ser utilizado en condiciones normales, donde son muchos los factores que pueden influir en la respuesta de un paciente ante su uso. El término efectividad incluye tanto la eficiencia del medicamento como el perfil de reacciones adversas que puede provocar su uso. (Color, 2015)

El objetivo del tratamiento con insulina es el de lograr valores normales de glucemia en sangre, simulando la secreción endógena de la insulina. En una persona sana se alcanzan picos de 80 a 120 U/ml de insulina en sangre posterior a la ingestión de alimentos y hasta 15 a 30 minutos después, y una secreción de 5 a 10 U/ml entre las comidas y durante la noche, esta insulina conocida como basal es la encargada de controlar la producción hepática de glucosa. Una aproximación a este comportamiento se logra utilizando mezclas de insulina o insulinas basales junto con las acción rápida en las comidas. El control glucémico adecuado disminuye el riesgo de las complicaciones que presentan los pacientes diabéticos a largo plazo como retinopatía, neuropatía y nefropatía. (Licea Puig, 2006)

Son varios los estudios que se han realizado con el fin de determinar si existen diferencias significativas entre la insulina humana y los análogos de la insulina que se encuentran en el mercado. Se ha encontrado que los análogos tienen duración de acción más prolongada (entre 20 y 30 horas) y no presentan picos comparados con la insulina NPH, estas diferencias farmacocinéticas mejoran la pauta de

administración porque disminuye la cantidad de aplicaciones diarias, además se alcanzan niveles plasmáticos más homogéneos y se disminuye la cantidad de hipoglicemias en los pacientes, sobre todo las nocturnas. En cuanto a los valores de hemoglobina glicosilada no se encontraron diferencias.

No se han encontrado tampoco diferencias en relación con la Inmunogenicidad (respuesta inmunitaria) ni con la ganancia de peso. En cuanto al dolor o alguna reacción alérgica en el sitio de aplicación se encuentran con mayor frecuencia en las insulinas análogas.

En la práctica la efectividad del tratamiento depende de la eficiencia del medicamento y de otros factores como la habilidad diagnóstica del prescriptor, las características clínicas del paciente y el entorno del paciente. (Licea Puig, 2006)

Como la eficacia y la efectividad no indican el esfuerzo que es necesario realizar para obtener un resultado, se hace necesario definir la eficiencia como los «efectos o resultados finales alcanzados en relación con el esfuerzo empleado, en términos monetarios, de recursos y de tiempo». (Laporte & Tocnoni, 1995)

El tratamiento con insulinas análogas es mucho más costoso a corto plazo con respecto al de insulina humana, pero si se logra un mayor control de la insulina basal se pueden prevenir o retrasar las complicaciones crónicas. (Maqueda, Peña & García, 2009)

La optimización de los recursos depende de un análisis costo-efectividad y costo-utilidad que permita establecer prioridades y tomar decisiones respecto al manejo de enfermedades que como la diabetes tiene gran incidencia en el gasto sanitario. (Martín, Martínez & García, 2014)

Seguridad de las insulinas

El ISMP (Institute for Safe Medication Practices) considera que la insulina es un medicamento "de alto riesgo", es decir, que los errores en la utilización de este fármaco pueden tener consecuencias graves para los pacientes. Por este motivo es necesario tomar todas las medidas de precaución que garanticen el uso correcto de las insulinas y la seguridad del paciente. (Ceruelo & Miranda, 2005)

Debido a la gran variedad de insulinas los se puede generar confusión en el momento de la aplicación, con el fin de facilitar su identificación en 1999 la Federación Mundial de Diabetes en colaboración con las compañías farmacéuticas establecieron un código internacional de colores para todos los tipos de insulinas humanas. Las insulinas rápidas humanas (regular) tienen un distintivo de color amarillo, las intermedias (NPH) tienen color verde y las mezclas presentan diferentes colores. (Ceruelo & Miranda, 2005)

Entre los errores más comunes se encuentran el de confundir las insulinas porque tienen nombres similares, errores de omisión en dosis, inadecuada interpretación de la fórmula médica, la administración de insulinas rápidas independientemente del horario de las comidas, confundir las dosis entre diferentes insulinas prescritas para el mismo paciente, errores en preparación de diluciones o mezclas y la administración de insulinas subcutáneas por vía intravenosa. (Ceruelo & Miranda, 2005)

Uno de los principales efectos secundarios a la aplicación de la insulina es la hipoglucemia, esto es bastante delicado en pacientes con diabetes de larga duración, problemas neurológicos o pacientes que se encuentren medicados con fármacos beta-bloqueantes ya que se les dificulta reconocer los síntomas tempranos de alarma. Se debe tener en cuenta que los efectos de la insulina varían por la presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria, alteraciones emocionales o problemas renales o hepáticos, y cuando el

paciente cambia su rutina de ejercicios o su dieta. (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2015)

Otras reacciones adversas son la formación de anticuerpos, aunque en la insulina humana es inferior a la que aparecen con el uso de insulinas animales purificadas, alergia local que se manifiesta como prurito, inflamación y enrojecimiento en el lugar de la aplicación, la lipodistrofia (cambios en el tejido adiposo bajo la piel), y la alergia sistémica, que es muy poco frecuente (menor a 1 por 10.000) pero puede ser potencialmente letal. Esta alergia se manifiesta con erupción generalizada, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial y aceleración del pulso y sudoración. (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2015)

MARCO LEGAL INSULINAS

INCLUSIÓN DE LAS INSULINAS EN EL P.O.S.

En la siguiente tabla se encuentra un resumen de la inclusión de las insulinas en el POS:

Tabla 3. Inclusión de las insulinas en el POS.

PRINCIPIO ACTIVO	CONCENTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA	NORMA
INSULINA ZINC CRISTALINA, INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 228 DE 2002
INSULINA ZINC NPH	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Acuerdo 228 DE 2002
INSULINA ZINC CRISTALINA, INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 008 de 2009
INSULINA ZINC NPH	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Acuerdo 008 de 2009
INSULINA ASPARTA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA DETEMIR	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA GLARGINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA GLULISINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA LISPRO	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE, SUSPENSIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA NPH	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Acuerdo 029 de 2011
INSULINA ASPARTA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA DETEMIR	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013

INSULINA GLARGINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA GLULISINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA LISPRO	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE, SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA, INSULINA NPH	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA, INSULINA ISOFANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE, SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5521 de 2013
INSULINA ASPARTA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA DETEMIR	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA GLARGINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA GLULISINA	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA LISPRO	100UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE, SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014

INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA, INSULINA NPH	80 - 100 UI/ml	SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014
INSULINA ZINC HUMANA, INSULINA HUMANA, INSULINA ISOFANA	80 - 100 UI/ml	SOLUCIÓN INYECTABLE, SUSPENSIÓN INYECTABLE	Resolución 5926 de 2014

Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social

<http://www.pos.gov.co/Paginas/medicamentos.aspx>

La Sala Séptima de Revisión de la Corte en la Sentencia T-299 de 2004 con respecto a la Insulina NPH el Dr. Eduardo Montealegre – Magistrado ponente, profirió que las insulinas que se encontraban incluidas en el POS eran: la Insulina humana de 100 UI/ml (Insulina Zinc Cristalizada o regular) y la Insulina NPH de 100 UI/ml. Los análogos de la insulina (Insulina Lispro-humalog, Insulina Aspartato y la insulina Garglina-lantus no estaban incluidas en el POS.

Según el análisis de la fundación IFARMA – Fundación Instituto para la Investigación de Medicamentos, en el Sistema de salud, en Anexo Técnico del Acuerdo 029 de 2011, de los 301 principios activos se efectuó la inclusión de 68 con concepto favorable condicionado y entre ellos están las insulinas asparta, detemir, glargina, glugisina y lispro.

Es importante resaltar que en la evaluación efectuada por la Universidad Nacional de Colombia, para la Insulina Glargina no se recomendó su inclusión y sin embargo fue incorporada al nuevo plan de beneficios. Además en la recomendación final se condicionó la inclusión de estos medicamentos al hecho de que se llevara a cabo una regulación de precios, medida que sólo fue adoptada

para Insulina Lispro de acuerdo con lo establecido en la Circular 001 de 2011 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

En la Resolución 3778 del 25 de Septiembre de 2013 hace dos precisiones referentes a la cobertura de medicamentos:

En el numeral 8 referente a la aplicación y uso los medicamentos del POS que requieran para su aplicación un dispositivo (Kit, estuche, jeringa pre llenada, bombas de insulina tienen cobertura en el POS).

En el numeral 12 menciona que los dispositivos y dispensadores de medicamentos cubre todo el equipo biomédico necesario para el tratamiento, teniendo en cuenta la prescripción del médico tratante.

En los últimos años las noticias han sido muy alentadoras al incluir los medicamentos para el tratamiento de la diabetes en el POS; esto ha permitido ampliar las posibilidades para la formulación de insulinas y de los insumos necesarios para el control de la glucemia (tirillas y lancetas). **Fuente:** <http://www.cres.go.co>

PRECIOS REGULADOS DE LAS INSULINAS

Las insulinas entraron en la lista de medicamentos con precios regulados en la Circular 7 de 2013. Con el fin de reconocer el margen que las IPS agregan a la cadena de distribución de medicamentos la resolución 0718 del 13 de Marzo de 2015, estableció un margen adicional para las IPS que podrán incrementar el precio regulado; esto consiste en que para los médicos con menor o igual a un millón de pesos se podrán adicionar un 7% y para los medicamentos mayores a un millón de pesos se podrán incrementar hasta un 3.5%. En la tabla 4 aparece el listado de insulinas con precio regulado.

Con el fin de reconocer el valor que las IPS agregan a la cadena de distribución de los medicamentos en 2013 se toman dos nuevas medidas en materia de salud

anunciadas por el presidente Juan Manuel Santos y el Ministro de Salud, Alejandro Gaviria: Una que incluye otros 334 medicamentos al listado de control de precios y la segunda que incluye 70 tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud.

En esta lista se destaca la reducción del precio para los **medicamentos para la diabetes: Insulina Asparta** que se presenta como Novorapid inyectable **costaba \$119.400** pasa a \$14.180, los pacientes se ahorran \$100.000 mensuales con una reducción de 88%; la **Insulina Glargina** que se presenta como Lantus inyectable **costaba \$70.500 pesos**, pasará a \$25.000. Una persona usa dos al mes es decir hay un ahorro de \$50.000 al mes, su costo se reduce en un 64%.

Tabla 4. Precio Regulado de las insulinas

CUM	MEDICAMENTO	TITULAR	PRECIO MAXIMO DE VENTA CIRCULAR 7 DE 2013	PRECIO MAXIMO DE VENTA RESOLUCION 7 DE 2015
19910693-1	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 5	NOVO-NORDISK	\$ 82.515,00	\$ 88.291,00
19910693-2	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 1	NOVO-NORDISK	\$ 16.503,00	\$ 17.658,00
19910693-3	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 1	NOVO-NORDISK	\$ 16.503,00	\$ 17.658,00
19910693-4	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 1	NOVO-NORDISK	\$ 16.503,00	\$ 17.658,00
19910693-5	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 1	NOVO-NORDISK	\$ 16.503,00	\$ 17.658,00
19910693-6	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENCIÓN INYECTABLE x 5	NOVO-NORDISK	\$ 82.515,00	\$ 88.291,00

19910693-7	NOVORAPID- 300 UI- 3ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x 10	NOVO-NORDISK	\$ 165.030,00	\$ 176.582,1
19972118-1	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x1	NOVO-NORDISK	\$ 26.392,00	\$ 28.239,4
19972118-2	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x5	NOVO-NORDISK	\$ 131.959,00	\$ 141.196,1
19972118-3	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x10	NOVO-NORDISK	\$ 263.918,00	\$ 282.392,2
19972118-4	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x1	NOVO-NORDISK	\$ 26.392,00	\$ 28.239,4
19972118-5	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x5	NOVO-NORDISK	\$ 131.959,00	\$ 141.196,1
19972118-6	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x10	NOVO-NORDISK	\$ 263.918,00	\$ 282.392,2
19972118-7	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x1	NOVO-NORDISK	\$ 26.392,00	\$ 28.239,4
19972118-8	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x5	NOVO-NORDISK	\$ 131.959,00	\$ 141.196,1
19972118-9	LEVEMIR-42,6 mg(100UI)-3ml- 14,20mg/ml SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE x10	NOVO-NORDISK	\$ 263.918,00	\$ 282.392,2
19914262-2	LANTUS-100 IU-10 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 83.585,00	\$ 89.435,5
19914262-2	LANTUS-100 IU-10 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 83.585,00	\$ 89.435,5
19914262-2	LANTUS-100 IU-10 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X2	SANOFI-AVENTIS	\$ 167.169,00	\$ 178.870,5
19914262-2	LANTUS-100 IU-10 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 417.923,00	\$ 447.177,5
19914262-2	LANTUS-100 IU-10 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X10	SANOFI-AVENTIS	\$ 835.846,00	\$ 894.355,5
19914312- 10	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,5

19914312-11	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-12	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,00
19914312-13	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X3	SANOFI-AVENTIS	\$ 75.226,00	\$ 80.491,00
19914312-14	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X4	SANOFI-AVENTIS	\$ 100.302,00	\$ 107.323,00
19914312-15	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-16	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X6	SANOFI-AVENTIS	\$ 150.452,00	\$ 160.983,00
19914312-17	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X8	SANOFI-AVENTIS	\$ 200.603,00	\$ 214.645,00
19914312-18	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X9	SANOFI-AVENTIS	\$ 225.678,00	\$ 241.475,00
19914312-19	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X10	SANOFI-AVENTIS	\$ 250.754,00	\$ 268.306,00
19914312-2	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,00
19914312-20	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,00
19914312-21	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-3	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-4	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,00
19914312-5	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-6	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 25.075,00	\$ 26.830,00
19914312-7	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 125.377,00	\$ 134.153,00
19914312-8	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X10	SANOFI-AVENTIS	\$ 250.754,00	\$ 268.306,00
19914312-9	LANTUS-100 IU-3 ml-100 UI/ml-SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X4	SANOFI-AVENTIS	\$ 100.302,00	\$ 107.323,00

19950479-1	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 14.489,00	\$ 15.503,2
19950479-10	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X10	SANOFI-AVENTIS	\$ 144.889,00	\$ 155.031,2
19950479-11	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 14.489,00	\$ 15.503,2
19950479-12	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X3	SANOFI-AVENTIS	\$ 43.467,00	\$ 46.509,6
19950479-13	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X4	SANOFI-AVENTIS	\$ 57.956,00	\$ 62.012,5
19950479-14	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 72.444,00	\$ 77.515,0
19950479-15	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X6	SANOFI-AVENTIS	\$ 86.933,00	\$ 93.018,1
19950479-17	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X8	SANOFI-AVENTIS	\$ 115.911,00	\$ 124.024,7
19950479-18	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X9	SANOFI-AVENTIS	\$ 130.400,00	\$ 139.528,0
19950479-19	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X10	SANOFI-AVENTIS	\$ 144.889,00	\$ 155.031,2
19950479-2	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 14.489,00	\$ 15.503,1
19950479-20	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 72.444,00	\$ 77.515,0
19950479-3	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 72.444,00	\$ 77.515,0
19950479-1	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	SANOFI-AVENTIS	\$ 14.489,00	\$ 15.503,2
19950479-4	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X3	SANOFI-AVENTIS	\$ 43.467,00	\$ 46.509,0
19950479-5	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X4	SANOFI-AVENTIS	\$ 57.956,00	\$ 62.012,5
19950479-6	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	SANOFI-AVENTIS	\$ 72.444,00	\$ 77.515,0
19950479-7	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X6	SANOFI-AVENTIS	\$ 86.933,00	\$ 93.018,1
19950479-8	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X8	SANOFI-AVENTIS	\$ 115.911,00	\$ 124.024,7

19950479-9	APIDRA-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X9	SANOFI-AVENTIS	\$ 130.400,00	\$ 139.528,00
224030-1	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X2	ELI-LILLY	\$ 28.960,00	\$ 30.987,20
224030-4	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	ELI-LILLY	\$ 72.400,00	\$ 77.468,00
224030-5	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	ELI-LILLY	\$ 72.400,00	\$ 77.468,00
224030-6	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	ELI-LILLY	\$ 14.480,00	\$ 15.493,00
224030-4	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X2	ELI-LILLY	\$ 28.960,00	\$ 30.987,20
224030-2	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X1	ELI-LILLY	\$ 48.267,00	\$ 51.645,00
224030-3	HUMALOG-100 IU-3 ml-100 UI/ml- SOLUCIÓN/SUSPENSIÓN INYECTABLE X5	ELI-LILLY	\$ 36.200,00	\$ 38.734,00

Fuente : (Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, 2013)

Recuperado de : <http://actualisalud.com/images/stories/circular007de2013.pdf>

En la tabla 5 se muestran los precios de venta al público de las insulinas.

Tipo de insulina	Presentación	Precio al público	Precio por UI
Insulina NPH	100 UI/ml vial de 10 ml Solución Inyectable	\$ 35.800,00	\$ 38,50
	100 UI/ml pen de de 3 m		
Insulina NPH	I Solución Inyectable	\$ 24.300,00	\$ 81,00
Glangina	100 UI/ml vial de 10 ml Solución Inyectable	\$ 84.000,00	\$ 83,00
Glangina	100 UI/ml pen de de 3 ml Solución Inyectable	\$ 25.000,00	\$ 84,00
Detemir	100 UI/ml pen de de 3 ml Solución Inyectable	\$ 29.200,00	\$ 97,30
Degludec	100 UI/ml pen de de 3 ml Solución Inyectable	\$ 66.700,00	\$ 222,30

Fuente: (Asodiabetes.org, 2015)

Recuperado de: http://asodiabetes.org/contenidos.php?id_categoria=253

DISCUSION

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya incidencia mundial se encuentra en aumento y Colombia no es la excepción. Con el fin de tener un panorama completo de la situación de la diabetes en Colombia, que permita a futuro tomar decisiones acertadas, se hace necesario establecer un marco de referencia bibliográfica que nos muestre la evidencia clínica, económica y legislativa del manejo de la diabetes en nuestro país. Este estudio es una revisión amplia desde distintos puntos de vista del manejo de la diabetes

Según las cifras oficiales epidemiológicas de la Organización Mundial de la Salud la diabetes es el tercer problema de salud pública más importante del mundo y la población que padece esta enfermedad se encuentra en aumento. De acuerdo con la International Diabetes Federation en America Latina la incidencia se encuentra entre el 1.18% en Paraguay y el 5.62 % Puerto Rico.

La diabetes mellitus en Colombia tiene una prevalencia estimada de 7.4% en hombres y del 8.7% en mujeres, para la Organización Mundial de la Salud este comportamiento de la morbilidad debe prender las alarmas de las autoridades sanitarias del país. Debido a que el estilo de vida es una de las causas de la aparición de la diabetes los porcentajes más altos de pacientes se encuentran en Bogotá (20.20%), Antioquia (18.11%) y Valle del Cauca (14.57%), cifras del 2013.

Las complicaciones que se presentan en pacientes diabéticos con niveles de glucosa en sangre no controlados aumentan significativamente los costos de tratamiento. Por este motivo es muy importante hacer un diagnóstico oportuno, una adecuada formulación médica y un estricto seguimiento al paciente.

El mayor desafío al que se enfrenta la comunidad científica en el caso de pacientes insulino dependientes es el de conseguir simular el comportamiento de la

insulina endógena, que aumenta rápidamente sus niveles cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre (post- prandial) y que mantiene niveles bajos en horas de ayuno (insulina basal).

Frente al manejo del paciente insulino dependiente se tiene un esquema de insulinas de acción rápida y ultra-rápida que el paciente debe aplicarse inmediatamente antes de ingerir alimentos y las de acción intermedia y lenta cuyo objetivo es el de mantener constante bajos niveles de insulina en sangre.

Entre las alternativas de insulinas basales se encuentran la NPH y NPH pen (Humulin), insulina humana con protamina (proteína que disminuye la velocidad de absorción de la insulina) y los análogos de insulina glargina (Lantus), detemir (Levemir) y degludec (tresiba).

Es importante resaltar que la presentación de la insulina (vial o pen) no sólo proporciona comodidad al paciente sino que también contribuye a mantener control sobre la glucemia al contribuir con la adhesión al horario de aplicación y minimizar el riesgo de aplicar una dosis diferente.

En Colombia la insulina humana (zinc cristalizada o regular y NPH) se encuentra incluida en el plan de beneficios y para el acuerdo 029 del 2011 se incluyeron también las insulinas análogas. El numeral 8 de la resolución 3778 de 2013 aclaró que los dispositivos necesarios para la aplicación de medicamentos POS también están cubiertos por el POS, esto incluye jeringas pre-llenadas y bombas de insulina.

Las insulinas NPH pen y degludec son las nuevas alternativas que se tienen en Colombia para el tratamiento de los pacientes insulino dependientes, la insulina degludec presenta un perfil de acción estable y ultra lento, esto contribuye a minimizar los episodios de hipoglucemia y permite que el intervalo entre aplicaciones pueda flexibilizarse hasta las 40 horas sin afectar el perfil glucémico. La insulina humana NPH en pen facilita ofrece todas las ventajas mencionadas anteriormente.

A pesar de que se tienen muchos estudios, artículos y demás la incidencia y prevalencia de la diabetes mellitus en el mundo todavía no ha tenido los cambios significativos que uno esperaría en cuanto a la prevención pues nos damos cuenta que día tras día aparecen nuevos casos. La incidencia de diabetes aumenta con la edad y la proporción de personas ancianas está aumentando. En Colombia, la esperanza de vida es ahora de 70 años para años hombres, y 77 años para las mujeres. Por lo tanto, este es uno de los factores que influyen para la epidemia de diabetes, aunque obviamente es inmodificable. Esto nos lleva a pensar que de pronto las entidades del gobierno no están desarrollando suficientes estrategias para poder prevenir en muchos casos esta enfermedad.

CONCLUSIONES

Hemos llegado a la parte final de esta revisión de bibliografía y podemos decir que la diabetes mellitus es un trastorno crónico del metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas. Esto suele implicar deficiencia absoluta o relativa de insulina, resistencia a la misma o ambas cosas.

Su característica distintiva es el defecto de la respuesta de secreción de insulina, con alteración del uso de los carbohidratos (glucosa) y la consiguiente hiperglucemia.

Tiene 4 signos muy importantes: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso.

Los síntomas incluyen hiperglucemia y glucosuria, la tolerancia para el azúcar disminuye y hay pérdida de glucosa por los riñones.

En Colombia tenemos disponible la insulina NPH como Humulin N suspensión inyectable. Las presentaciones comerciales son vial por 10 ml, cartuchos de vidrio por 3 ml y dispositivo kwikpen inyector pre-llenado desechable de 3 ml. El fabricante es ELI LILLY AND COMPANY INDIANAPOLIS, de Estados Unidos de América (Titular del Registro Sanitario) y LILLY FRANCE S.A.S, en Francia, siendo el importador ELI LILLY INTERAMERICA INC, ubicado en Bogotá. (Web.sivicos.gov.co, 2015)

La insulina Glargina se encuentra disponible en nuestro país con nombre comercial lantus en viales y plumas desechables, el importador directo es SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., en Cali (Valle del Cauca), su fabricante SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, en Alemania. (Web.sivicos.gov.co, 2015)

El nombre comercial de la insulina detemir es Levemir, se encuentra disponible en Colombia como pluma pre-llenada. El fabricante y titular del registro sanitario es

NOVO NORDISK A/S, de Dinamarca y es importado por NOVO NORDISK PHARMA OPERATIONS AS, NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S y SCANDINAVIA PHARMA LTDA., en Bogotá y por AUDIFARMA S.A. en Pereira (Risaralda). (Web.sivicos.gov.co, 2015)

En Colombia tenemos disponible la insulina degludec en plumas pre-llenadas con nombre comercial Tresiba, siendo el fabricante y titular del registro sanitario NOVO NORDISK A/S en Dinamarca y el importador directo NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S., ubicado en Bogotá. (Web.sivicos.gov.co, 2015)

La insulina NPH en Pen está recomendada en pacientes que tienen disminuida su capacidad visual y se les dificulta la lectura correcta de la dosis de insulina en jeringa. Este dispositivo permite también mayor adherencia al tratamiento ya que facilita el cumplimiento en los horarios de aplicación. Su costo es 2.1 veces mayor que el de la insulina NPH vial. Su principio activo se encuentra en el POS desde el Acuerdo 228 de 2002, pero no se ha incluido en circulares o resoluciones de precio regulado.

La insulina degludec tiene un perfil de acción estable y ultra lento, lo que permite un mayor control de los niveles de glucosa en sangre. Se encuentra indicada para pacientes que presentan episodios frecuentes o severos de hipoglicemia. Se encuentra disponible únicamente en dispositivo Pen y su precio es 2.6 veces mayor que la glargina y 2.2 veces superior a la detemir. No ha sido incluida en el plan de beneficios ni en la lista de regulación de precios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Diabetes Association,. (2013). *Lo básico sobre la insulina*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.diabetes.org/es/vivir-con-diabetes/tratamiento-y-cuidado/medicamentos/insulina/lo-basico-sobre-la-insulina.html>
- Arteaga.A, M. P. (1997). Manual de diabetes y enfermedades metabólicas. En M. P. Arteaga.A. Santiago de Chile.
- Asi Vamos en Salud*. Bogota D.C.(2010)
- Asodiabetes.org,. (2015). *Bienvenido - Asociación Colombiana de Diabetes ACD - Centro Educativo IDF*. Retrieved 27 November 2015, from http://asodiabetes.org/contenidos.php?id_categoria=253
- Association, A. D. (1994). *Standards of medical care for patients with diabetes mellitus*.
- Barcelo, A. R. (2003). *The coste of diabetes in latin America and the Caribbean*. republica de Panama: Bulletin of the World, health Organization.
- Bard, M., & Vivas, N. (2015). Retrieved 23 October 2015, from <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/apunte-farmacos-hipoglucemiantes.pdf>
- Calvo, D. (2010). *Formulario Nacional de Medicamentos. CUBA. - INSULINA NPH (INSULINA HUMANA)*. *Fnmedicamentos.sld.cu*. Retrieved 23 October 2015, from <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=362>
- Ceruelo, & Miranda,. (2005). *Insulinas: clasificación y usos* (1st ed.). Junta de Castilla y León.

Color, A. (2015). *Diferencia entre eficacia y efectividad de un medicamento - Edición Impresa - ABC Color*. *Abc.com.py*. Retrieved 29 October 2015, from <http://www.abc.com.py/edicion-impresa/suplementos/salud/diferencia-entre-eficacia-y-efectividad-de-un-medicamento-1030794.html>

Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. (2013). *Circular Número 7* (pp. 4 y 5). Bogotá D.C.

de Alaiz, A. (2002). *clinidiabet.com > noticias 2002 > Lantus: Una nueva insulina que nos llegará próximamente*. *Clinidiabet.com*. Retrieved 23 October 2015, from <http://clinidiabet.com/es/infodiabetes/noticias/2002/01.htm>

degludec, I., & Holleman, F. (2014). *Insulin degludec - Management - Diapedia, The Living Textbook of Diabetes*. *Diapedia.org*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.diapedia.org/management/insulin-degludec>

Dfarmacia.com. (2008). *dfarmacia.com*. Retrieved 12 October 2015, from http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?f=37&id=13128906

Diabetología, A. e. (2010). Bogotá D.C.

Es.slideshare.net,. (2015). *Ada2014 dr.xavier cos*. Retrieved 1 December 2015, from <http://es.slideshare.net/camfic/ada2014-drxavier-cos>

Facmed.unam.mx,. (2007). *Insulina humana NPH*. Retrieved 23 October 2015, from http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Insulina%20humana%20NPH.htm

Fernández, J., & Toledo, M. (2005). *Glargina: la nueva insulina ultralenta*. *Med.unne.edu.ar*. Retrieved 23 October 2015, from http://med.unne.edu.ar/revista/revista150/4_150.htm

- Giacaman, J. (2010). *Adherencia al Tratamiento en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo II en el Hospital de ANCUD* (Pregrado). Universidad Austral de Chile.
- Gómez, F., & Hernández, S. (2009). Retrieved 23 October 2015, from <http://www.endocrinologia.org.mx/descargas/concensos/Guas%20prcticas%20para%20el%20uso%20de%20insulina.pdf>
- Google.com,. (2015). *fisiologia de las insulinas basales* - Google Search. Retrieved 12 October 2015, from <https://www.google.com/search?q=fisiologia+de+las+insulinas+basales&ie=utf-8&oe=utf-8>
- Guyton, A., & Hall, J. (2011). *Tratado de Fisiología Médica* (12th ed., Capítulo 78). Barcelona: Elsevier Saunders.
- Guzmán, M. (2015). *MiDiabetes.cl - Ya está en Chile la presentación en lápiz desechable KwikPen de la insulina Humulin N de Lilly..* *Midiabetes.cl*. Retrieved 29 October 2015, from http://midiabetes.cl/actualidad/2015/07/28072015_humulinN_KwikPen.html
- Hernández, Y. (2005). *Sefh.es*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.sefh.es/ficherospediatria/Insulina%20detemir.doc>
- Hidalgo, M. (2012). *Tresiba Flextouch, insulina, diabetes, solución, NovoNordisk, RX.* *Medicamentos.com.mx*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/25803.htm>
- humana, I. (2011). *Estructura de la insulina humana.* *Dreamstime*. Retrieved 12 October 2015, from <http://es.dreamstime.com/imagenes-de-archivo-estructura-de-la-insulina-humana-image27081204>

- Iqb.es,. (2011). *INSULINA GLARGINA en VADEMECUM*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/i033.htm>
- Laporte, J., & Tocnoni, G. (1995). *Principios de epidemiología del medicamento - Capítulo 1*. Icf.uab.es. Retrieved 29 October 2015, from <https://www.icf.uab.es/pem/cap1.asp>
- Licea Puig, M. (2006). Análogos de insulina. *Revista Cubana De Endocrinología*, 17(3), 0-0. Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000300005
- Maqueda, E., Peña, V., & García, M. (2009). *Pautas de Insulinización en Pacientes Diabéticos* (1st ed., p. 4). Toledo: SESCAM.
- Martín, P., Martínez, M., & García, J. (2014). *Documento de posicionamiento sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes*. *Scencedirect.com*. Retrieved 29 October 2015, from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092214002459>
- Martínez, M. (2015). Retrieved 23 October 2015, from http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/insulina_glargina.pdf
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad,. (2015) (1st ed., pp. 1-8). Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios.
- Motolla, E. (2015).
- Niemies, A., Zanlorenzi, A., & Niemies, A. et al. (2012). *Tipos de Insulina*. *MedSimples*. Retrieved 23 October 2015, from <http://medsimples.com/tipos-de-insulina/>

Salud, A. d. (2014). Bogota D.C.

Salud,. (2009). *Insulina*. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.salud.es/principio/insulina>

Sediabetes.org,. (2008). Retrieved 29 October 2015, from <http://www.sediabetes.org/gestor/upload/revistaAvances/24-3.pdf#page=69>

Simó, R. (2013). Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Avances En Diabetología*, 29(1), 4-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2012.11.001>

Social, M. d. (Junio 2014). *Guia de Diabetes Mellitus*. Bogota D.C: Revision 2.

Suckale, J. (2008). Pancreas islets in metabolic signaling - focus on the beta-cell. *Frontiers In Bioscience, Volume*(13), 7156. <http://dx.doi.org/10.2741/3218>

Thompson, G. (2015). *El fenómeno del alba y el efecto de Somogyi*. UW Health. Retrieved 23 October 2015, from <http://www.uwhealth.org/spanishhealth/topic/special/el-fen%C3%B3meno-del-alba-y-el-efecto-de-somogyi/zx3495.html>

ucsf.edu,. (2015). *Diabetes Teaching Center at the University of California, San Francisco*. Retrieved 12 October 2015, from (4)Arteaga A. Maiz A., Olmos P. y Velasco N. Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. P. Universidad Católica de Chile. 1997.

Web.sivicos.gov.co,. (2015). *Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas*. Retrieved 29 October 2015, from http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

WHO. Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Geneva Switzerland
1980 (WHO. technical report series N° 646)