

PUNTOS CLAVE

- La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 necesitaran tratamiento con insulina en las fases avanzadas de la enfermedad.
- Se recomienda iniciar la insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando las medidas no farmacológicas junto con doble terapia no insulínica resultan insuficientes para alcanzar los objetivos de glucemia.
- El régimen de insulina basal es el régimen de inicio recomendado para la mayoría de los pacientes.
- Para iniciar el tratamiento con insulina, la NPH es la insulina de elección en pacientes que presentan bajo riesgo de hipoglucemias, siempre que puedan controlar su glucemia con una única dosis diaria y se confirme la ausencia de hipoglucemias con este tratamiento.
- Los análogos basales han demostrado menor riesgo de hipoglucemias y constituyen la alternativa en pacientes con riesgo de sufrirlas.
- Deben evitarse los errores en la prescripción, dispensación y administración de las insulinas, especialmente al considerarse medicamentos de alto riesgo, por las consecuencias graves que podrían provocar al paciente.
- La educación al paciente es la medida más eficaz para evitar errores en la administración de insulina.



INTRODUCCION

La prevalencia de diabetes a nivel mundial en 2014 fue del 8,5%, según datos de la OMS (1). En España la prevalencia de diabetes es del 13,8%, siendo superior en Andalucía, con un 15,3%. Se estima que hay aproximadamente un millón de adultos con diabetes en Andalucía, de los que más del 90% tienen diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2).

El control glucémico es una parte importante del tratamiento de la diabetes jugando un papel fundamental en la prevención y el retraso de las complicaciones asociadas (3,4). La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por la incapacidad del páncreas de producir insulina (5) por lo que la insulina es el tratamiento farmacológico de elección desde su inicio (4,6); y la mayoría de los pacientes con DM2 necesitaran tratamiento con insulina en las fases avanzadas de la enfermedad (3,7).

El objetivo de este artículo es revisar el papel de la insulina en el tratamiento de DM2 y las recomendaciones sobre inicio de la insulinización, selección de insulina de inicio, pauta de tratamiento, intensificación y prevención de errores.

INSULINAS: TIPOS Y USOS

La secreción fisiológica de insulina se produce de modo pulsátil y constante a lo largo de todo el día sin necesidad de estímulos por ingestión de alimento, esta es la "secreción basal" que supone el 50% de la producción total en 24 horas, el resto ocurre como respuesta a la ingesta de alimentos, es la secreción prandial (8).

SUMARIO

- Introducción.
- Insulinas: Tipos y usos.
- Tratamiento de la DM2.
- Insulinización.
 - Inicio.
 - Intensificación.
- Errores de medicación.
 - Prevención de errores con cualquier tipo de insulina.
 - Prevención de errores con las presentaciones concentradas.
- Bibliografía.

Actualmente se dispone de un importante número y variedad de insulinas para el tratamiento de la diabetes: las obtenidas por biotecnología (recombinación genética) prácticamente iguales a la secretada por el páncreas humano y los análogos sintéticos de insulina humana, en los que pequeños cambios en la molécula modifican las características farmacocinéticas, acortando o prolongando su acción (5).

La farmacocinética de las insulinas se caracteriza por el tiempo que tarda en iniciarse la acción, momento en que se alcanza el efecto máximo y la duración del efecto (figura 1). El perfil farmacocinético condiciona la utilidad clínica y según ésta se clasifican en (ver tabla 1) (4,8):

- **Insulinas basales:** se utilizan intentando mantener el control de la glucemia en los periodos de ayuno; no presentan pico de acción máxima pronunciado, pueden ser de duración intermedia (4-8 horas) o prolongada (desde 12 hasta más de 42 horas) (8-10).
- **Insulinas prandiales:** se administran antes de las comidas para cubrir los requerimientos extra de insulina después de la ingesta de alimentos. Su inicio de acción es rápido, con pico de acción máxima pronunciado y duración corta. Los análogos rápidos (aspart, lispro y glulisina) inician su acción entre 5 y 15 minutos, pudiendo administrarse inmediatamente antes de la comida, lo que supone una ventaja frente a la humana rápida que debe administrarse 30-45 minutos antes (8).
- **Insulinas bifásicas** o premezcladas: son mezclas de insulina basal y prandial en distintas proporciones, que se

administran antes de las comidas. Intentan reproducir el patrón fisiológico cubriendo las necesidades de insulina durante el ayuno y después de las comidas (8).

En la actualidad se dispone de nuevas presentaciones de insulinas:

- Un **biosimilar** de glargina (Abasaglar®), para el que son aplicables las recomendaciones de las guías acerca de glargina (3,11)
- Presentaciones de insulinas **concentradas:** permiten administrar menos volumen, que contiene la misma cantidad de insulina. Las presentaciones concentradas disponibles actualmente son:
 - . **Lispro 200 U/ml (Humalog KwikPen® 200).** Se puede considerar su uso en pacientes que necesitan más de 20 unidades de insulina prandial cada día. Proporciona la misma cantidad de insulina con la mitad de volumen que Lispro 100 unidades/ml. No es necesario ajuste de dosis cuando se cambia de lispro 100 unidades/ml a lispro 200 unidades/ml (12).
 - . **Glargina 300 U/ml (Toujeo®).** Se puede considerar su uso en pacientes que requieran más de 40 unidades/día de glargina 100 unidades/ml. Presentan eficacia similar en términos de reducción de HbA1c y una leve reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna con glargina 300. Su perfil farmacocinético es más plano que el de glargina 100 (6,8,11). Al pasar de glargina 100 a glargina 300 es necesario ajuste de dosis, debiendo incrementarse ésta en torno a un 20% (3,7,11).

Perfiles farmacocinéticos aproximados de insulinas

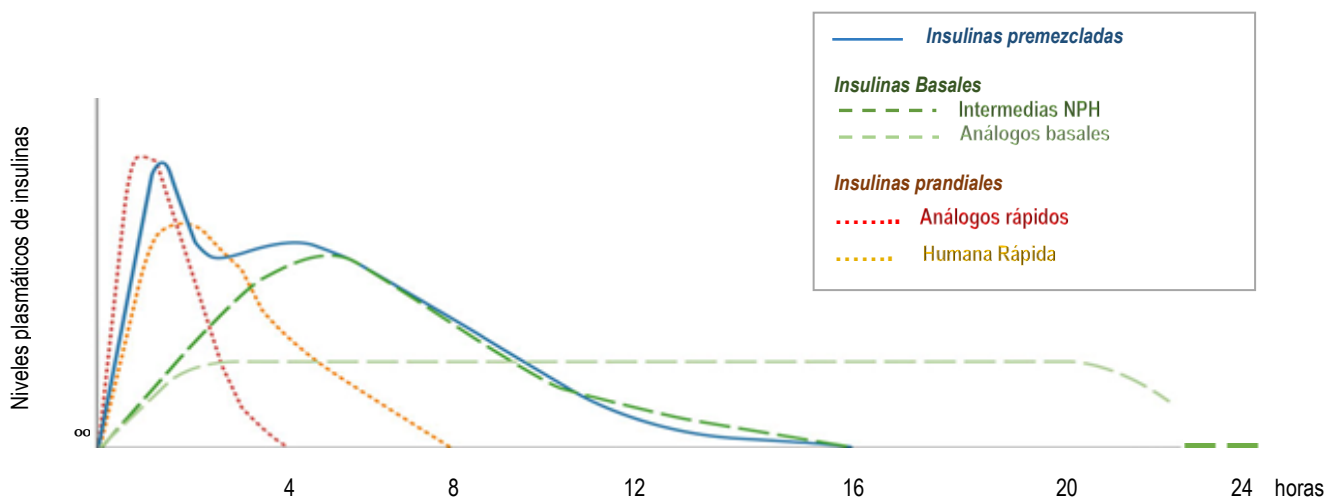


Figura 1. Modificada de 13.

Insulinas disponibles en España								
Tipos de Insulina			Presentaciones / Nombre comercial			Farmacocinética		
			Viales	Plumas	Cartuchos (Φ)	Inicio	Máximo	Duración
BASALES	Intermedia humana	NPH o Isofánica	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®		1-2 horas	4-8 horas	12-20 horas
	Intermedia análogo	Lispro protamina		Humalog Basal KwikPen®				
	Prolongadas análogos lentos	Glargina	Lantus®	Toujeo 300 UI® (§) Lantus SoloStar® Abasaglar® (#)	Lantus®	3-4 horas	Sin pico	Hasta 36 horas
		Detemir		Levemir FlexPen® Levemir InnoLet®				20-24 horas
Degludec			Tresiba® (*)		>42 horas			
PRANDIALES	Rápidas análogos	Aspart	Novorapid®	Novorapid FlexPen®	NovoRapid Penfill® NovoRapid PumpCart®	5-15 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
		Lispro	Humalog®	Humalog KwikPen® Humalog Junior KwikPen® Humalog KwikPen 200® (§)				
		Glulisina	Apidra®	Apidra SoloStar®	Apidra®			
	Rápida humana	Regular o soluble	Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid InnoLet®		20-60 minutos	1-3 horas	6-8 horas
BIFÁSICAS	Humanas	Regular/NPH	Humulina 30:70® Mixtar 30®	Humulina 30:70 KwikPen® Mixtar 30 InnoLet®		30-60 minutos	2-8 horas	18-24 horas
	Análogos	Aspart/Aspart protamina		Novomix 30 FlexPen® Novomix 50 FlexPen® Novomix 70 FlexPen®		10-20 minutos	1-4 horas	18-24 horas
		Lispro/Lispro protamina			Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®		12-30 minutos	1-6 horas

(Φ): depósitos de insulina recambiables para plumas no precargadas; (§): insulina concentrada; (#): biosimilar; (*): Financiación restringida (requiere visado).

Tabla 1. Elaborada con datos de (9,10).

TRATAMIENTO DE LA DM2

La DM2 se caracteriza por una resistencia de los tejidos a la acción de insulina y una deficiencia de su producción de carácter progresivo, por ello, el tratamiento es **escalonado**. El objetivo del tratamiento es alcanzar una **hemoglobina glucosilada (HbA1c) ≤7%** como cifra de control glucémico en la mayoría de los pacientes, con el menor riesgo de hipoglucemia posible y con un adecuado control del peso (3,7,11).

Fases tempranas de la DM2: el tratamiento inicial lo constituyen las **medidas no farmacológicas** (dieta, control del peso, ejercicio y deshabituación tabáquica); y, cuando éstas resulten insuficientes, se adicionará a dichas medidas un antidiabético oral (ADO), preferentemente metformina (**monoterapia**); y, si aún no se alcanzan los objetivos de glucemia -a pesar de que la dosis de ADO y el cumplimiento sean óptimos- se intensificará el tratamiento adicionando un segundo antidiabético no insulínico (**doble terapia**) (3,4,7,11,14).

No obstante, en determinadas circunstancias durante las fases tempranas puede ser necesario un **tratamiento provisional con insulina o insulinización transitoria**, volviendo después al tratamiento no insulínico una vez alcanzado el control glucémico. Estas circunstancias son:

- Cuando la **DM2 debuta con hiperglucemia sintomática: clínica cardinal y/o (HbA1c ≥10)** se utilizará insulina como terapia de inicio; debiéndose reevaluar el diagnóstico del tipo de diabetes, si fuera necesario (4,11).

- Cuando hay **hiperglucemia sintomática en pacientes tratados con terapia no insulínica** se utilizará insulina como medicación de rescate; debiendo revisarse el tratamiento cuando se alcance el control glucémico (3,11).
- Cuando concurren **circunstancias**, como: embarazo (diabetes gestacional), programación de embarazo en mujeres con DM2, sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, intolerancia oral, insuficiencia cardiaca, hepática o renal aguda, tratamiento con corticoesteroides y cetonuria intensa (3,4,11).

Fases avanzadas de la DM2: cuando las medidas no farmacológicas junto con doble terapia oral resultan insuficientes, se recomienda considerar dos posibles formas de tratar al paciente (ver algoritmo 1):

- adicionar la insulina a la doble terapia oral (**insulinización**), o
- adicionar a la doble terapia oral un tercer ADO o un análogo del péptido similar al glucagón (AGLP-1) (**triple terapia no insulínica**) (3,7,11,14).

INSULINIZACIÓN

Inicio

Al adicionar insulina al tratamiento no insulínico previo, se mantendrá siempre la metformina, siempre que no exista contraindicación; se considerará reducir dosis o suspender sulfonilureas y/o

las meglitinidas (7), ya que el paciente podría presentar hipoglucemias; con el resto de los ADO se valorará la actuación a seguir de forma individualizada en función de las características del paciente y los valores de HbA_{1c} (3,4,7,11). Para utilizar AGLP-1 en combinación con insulina puede ser necesaria la intervención de un especialista (3).

¿Con qué régimen?

Se recomienda iniciar la insulización con un **régimen basal**, administrando una dosis de insulina de acción prolongada; siendo muy importante el ajuste de la dosis de insulina según los niveles de glucemia (ver algoritmo 1) (3,4,7,11).

Este régimen ha mostrado eficacia similar (en la reducción de HbA_{1c}) que otros regímenes (con insulina prandial o con preparaciones bifásicas) con menor incidencia de hipoglucemias y menos ganancia de peso (7,8,15); además, por su simplicidad, se ha asociado con mayor grado de satisfacción de los pacientes (8).

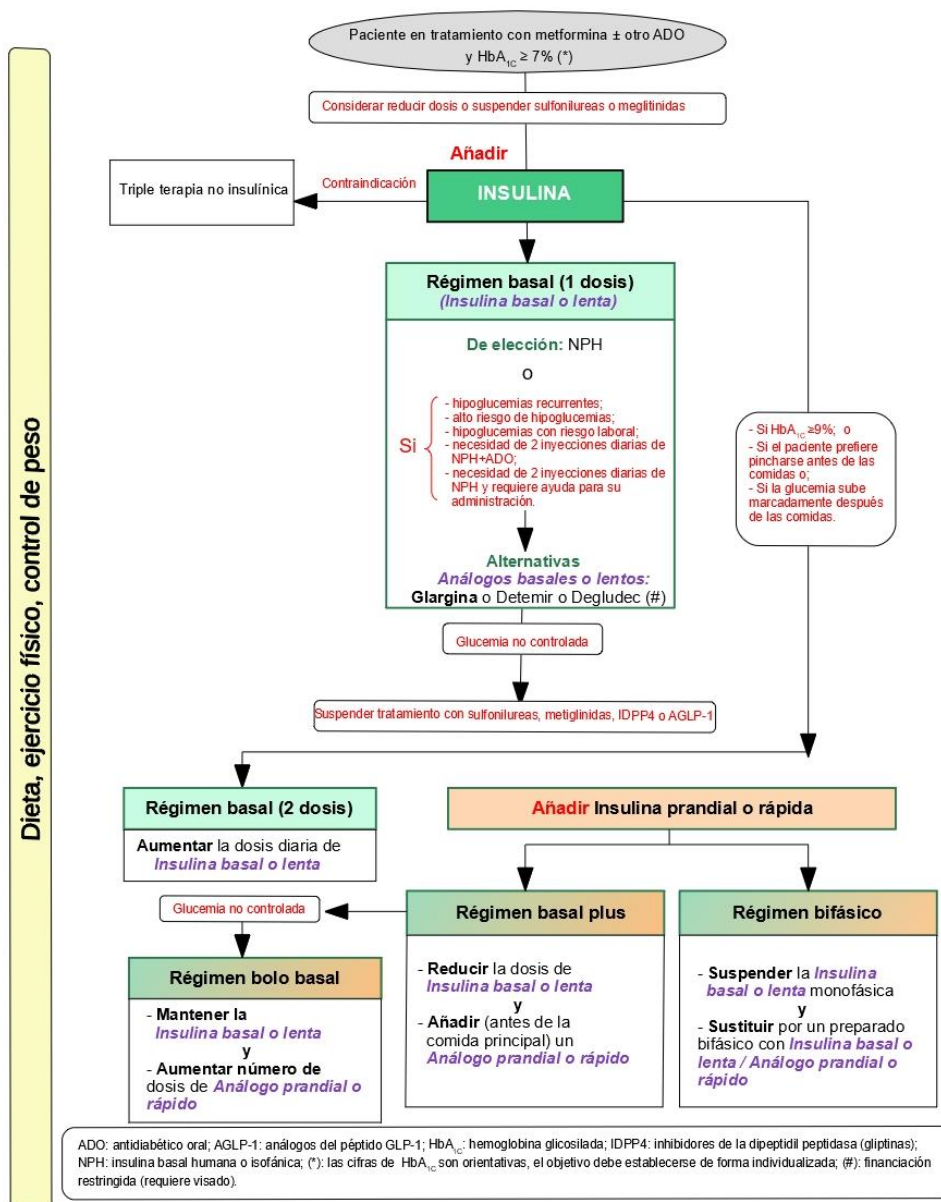
En pacientes con HbA_{1c} ≥9% podría considerarse el inicio de la insulización con un régimen que contenga insulina basal (se recomienda NPH) más una dosis de análogo prandial (lispro, aspart o glulisina) antes de la comida principal, de forma separada (régimen basal-plus) o en forma de preparado bifásico (3).

El régimen con preparados bifásicos también podría considerarse en pacientes que prefieran pincharse con esta pauta o en los que la glucemia suba considerablemente después de las comidas (3).

NPH: de elección

El Proceso Asistencial Integrado de Diabetes mellitus, el NICE, el SING y la ADA recomiendan NPH (Neutral Protamine Hagedorn) como insulina basal de inicio (3,4,7,11). Se considerarla coste-efectiva en personas con **bajo riesgo de hipoglucemia** o de sus consecuencias; siempre que el paciente se controle con **una sola dosis** diaria y **no presente hipoglucemias** con este tratamiento (3,7,11,16).

Algoritmo de insulización en diabetes mellitus 2 (DM2) en atención primaria



Algoritmo 1. Modificado de (3,4,7,11,16)

El *SING* justifica esta recomendación basándose en las siguientes evidencias:

- La eficacia en la reducción de HbA1c fue la misma al iniciar la terapia con NPH o con análogos basales (7,17).
- Los análogos basales se asocian a menor incidencia de hipoglucemias sintomáticas y nocturnas, pero **no de hipoglucemias graves** (7,8,17).
- Degludec ha mostrado una significativa menor incidencia de hipoglucemias nocturnas confirmadas o graves. No obstante, se consideraron hipoglucemias nocturnas las ocurridas entre las 0 h y las 6 h, desapareciendo esta diferencia cuando se considera como horario nocturno un período más largo (de 0 a 8 h) (7,10,18).

Análogos basales: ¿en qué pacientes?

Los **análogos basales** han mostrado menor riesgo de hipoglucemias considerándose como alternativa a NPH en determinados pacientes (3,7,11,16).

En el ámbito del SSPA se considera el empleo de análogos basales (glargina y detemir) en aquellos pacientes que (16):

- Sufren episodios recurrentes de hipoglucemia.
- La hipoglucemia pueda suponer un riesgo para sí mismo o para otras personas (conductores de profesión, trabajadores en altura, trabajadores con maquinaria pesada, cuidadores de niños o personas frágiles).
- Necesitan dos inyecciones diarias de NPH además de mantener el tratamiento no insulínico.
- Necesitan dos inyecciones diarias de NPH y requieren ayuda para su administración, siempre que el uso de análogos suponga la reducción de dos a una inyección diaria.

Análogos basales: ¿cuál?

Glargina y biosimilar de glargina, se considera de elección frente a **detemir** por haber mostrado igual eficacia en el control glucémico, administrarse una vez al día, asociarse a menor incidencia de reacciones en el punto de inyección y ser más eficiente (8,10,16).

Degludec constituye la alternativa para pacientes previamente tratados con glargina o detemir en los que las hipoglucemias (principalmente nocturnas) constituyan un problema grave y necesitarían repartir la dosis en dos inyecciones al día. Está financiada de forma restringida mediante visado para su utilización en estos pacientes (16,19). Presenta igual eficacia que glargina en la reducción de HbA1c y en la incidencia de eventos cardiovasculares, con menor incidencia de hipoglucemias (10).

Insulinas basales: ¿cuándo administrarlas?

NPH y **detemir** se administran por la noche, mientras que **glargina** (8,20) y **degludec** pueden administrarse por la mañana o por la noche según las preferencias del paciente y cuando exista menos posibilidad de que olvide la administración y/o haya riesgo de hipoglucemias nocturnas (8).

La administración de **glargina** por la mañana se ha asociado a un mejor control glucémico (21) y menor incidencia de hipoglucemias nocturnas que cuando se administran glargina o NPH por la noche (8,22).

Por su farmacocinética, **degludec** presenta una acción muy prolongada y poca variación en los niveles plasmáticos a lo largo del día, pudiéndose administrar a cualquier hora, lo que incrementa la flexibilidad en la administración sin comprometer el control glucémico (10).

¿Cuál es la dosis de inicio?

La **dosis de inicio** de insulinas basales, NPH o análogos, es de 10 unidades/día ó 0,1-0,2 unidades/Kg/día (3,4,7,11).

¿Cómo se realiza el ajuste de dosis?

Se aumenta o reduce la dosis en función de la **glucemia capilar (GC) en ayunas**, medida tres días consecutivos (4,23):

- si >130 mg/dl aumentar la dosis 2 unidades
- si >180 mg/dl aumentar 4 unidades
- si <80 mg/dl reducir 2-4 unidades

Estos ajustes se realizan cada tres días hasta alcanzar GC entre 80 y 130 mg/dl; a los tres meses se mide **HbA1c**, si $\leq 7\%$ se mantiene la dosis y se mide HbA1c cada 6 meses, si $>7\%$ se realiza un perfil glucémico de 6 puntos midiendo la **GC** antes y dos horas después de desayuno, comida y cena durante una semana y se valoran distintas opciones de intensificación (ver algoritmo 2) (23).

Intensificación

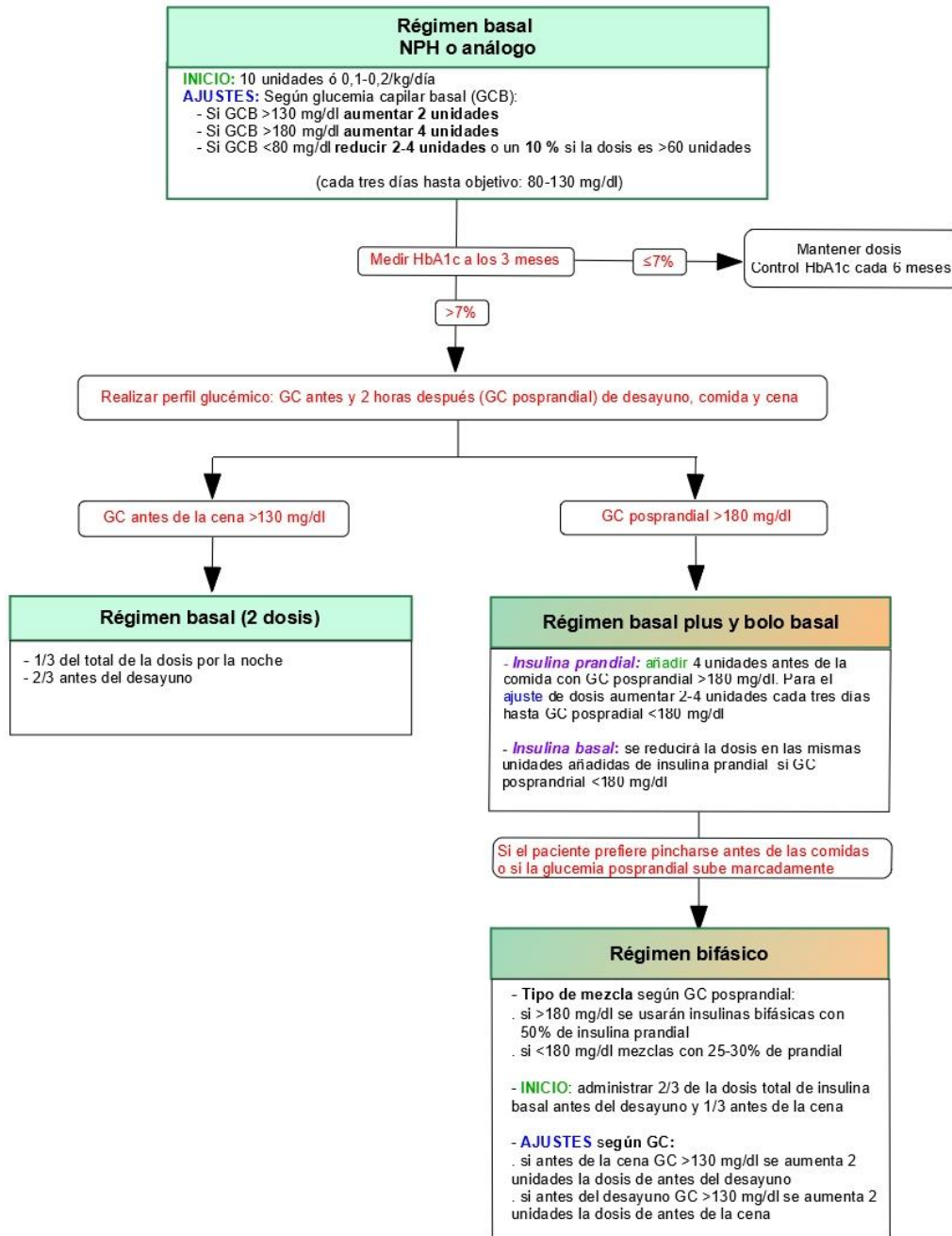
Cuando con una dosis de insulina basal (NPH o análogo de insulina) no se alcanzan los objetivos de control, se añadirá una segunda dosis de insulina basal, una insulina prandial o se cambiará a un régimen con insulinas bifásicas antes de las comidas (3,4,6-8,11). Se recomienda usar los **análogos rápidos** (4).

En el paso de insulinización basal a intensiva, además de sulfonilureas y meglitinidas, debe suspenderse el tratamiento con IDPP-4 (gliptinas) y AGLP-1; pudiendo mantener el resto de fármacos (11).

Las recomendaciones de las guías en cuanto a regímenes de intensificación varían, habiéndose propuesto varias pautas:

- Aumentar a **2 dosis diarias** de insulina **basal** (NPH o detemir), 1/3 del total de la dosis por la noche y 2/3 antes del desayuno. Se recomienda cuando la GC está elevada (>130 mg/dl) antes de la cena (8,23).
- **Régimen basal-plus**: Adicionar 1 dosis de insulina prandial, preferiblemente un análogo, antes del desayuno o la comida principal. Este régimen se ha mostrado tan eficaz como el régimen bolo-basal y es mejor aceptado por su sencillez (24).
- Cuando la glucemia no se controla con el régimen basal-plus, puede considerarse el **régimen bolo-basal**: insulina basal y 2-3 dosis de insulina rápida (prandial) (8).
- **Régimen con insulina bifásica** 2-3 veces al día. Se considera una opción en personas que prefieren inyectarse inmediatamente antes de las comidas o en las que la glucemia posprandial sube marcadamente (3).

Algoritmo para ajuste de dosis de insulina



Algoritmo 2. Modificado de (4,8,23)

¿Cómo ajustar dosis en regímenes que combinan insulina basal y prandial?

En el régimen basal plus se mantiene la insulina basal, si HbA1c <8% se reduce la dosis en las mismas unidades que se añaden de prandial (4,8). La dosis de inicio de insulina prandial es de 4 unidades ó 0,1 unidades/Kg/día (23).

El ajuste de dosis de insulina basal se realiza en función de la GC antes de la cena, aumentando de 2 en 2 unidades cada tres días hasta alcanzar objetivo (entre 80 y 130 mg/dl). La insulina prandial se ajusta según los valores de la GC posprandial (2 horas después) de desayuno, comida y cena (régimen bolo basal): si >180 mg/dl, aumentar 2-4 unidades de **insulina prandial** antes de la comida correspondiente hasta alcanzar objetivo posprandial (≤180 mg/dl) (23).

En el régimen con insulina bifásica 2-3 veces al día. Se suspende la insulina basal (4,8). El tipo de mezcla que se utiliza depende de la GC posprandial: si >180 mg/dl se usarán insulinas bifásicas con 50% de insulina prandial; si <180 mg/dl mezclas con 25-30% de prandial (23). La dosis inicial se calcula a partir de la dosis de insulina basal que recibe el paciente, y se administran 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena (8).

Para el **ajuste** se considera la GC (23):

- si antes de la cena GC >130 mg/dl se aumenta 2 unidades la dosis de antes del desayuno.
- si antes del desayuno GC >130 mg/dl se aumenta 2 unidades la dosis de antes de la cena.

ERRORES DE MEDICACIÓN

La insulina se considera medicamento de alto riesgo y cuando se producen errores o se utilizan incorrectamente, pueden producirse consecuencias graves, especialmente hipoglucemias por sobredosificación o hiperglucemias y cetosis por dosis insuficientes (25,26).

Prevención de errores con cualquier tipo de insulina

Se recomiendan medidas de prevención desde la prescripción hasta la administración (25,26):

Prescripción: se evitarán prescripciones manuales poco claras y el uso de abreviaturas. En las pautas variables de insulina según resultado analítico deben establecerse de modo preciso los márgenes evitando ambigüedades que pueden provocar errores de dosificación (ver ejemplo en tabla 2).

Almacenaje y dispensación: la gran cantidad de insulinas disponibles y la similitud de nombre favorece la confusión. Para evitar errores se intentó establecer un código de colores para diferenciar insulinas humanas intermedia, rápida y bifásicas. Se recomienda almacenar separadamente medicamentos de apariencia similar a insulinas, como heparinas. En el momento de la dispensación es importante tener en cuenta que las insulinas no son intercambiables (25,26).

Administración: la medida más recomendada para evitar errores en la administración de la insulina es la **educación del paciente** en los siguientes aspectos (3,7):

- Consejo dietético y sobre actividad física, explicando cómo influyen ambos en los niveles de glucemia.

- Técnica de inyección y manejo de los dispositivos (plumas).
- Conservación y manejo de la insulina.
- Objetivos de control glucémico.
- Prevención y manejo de la hipoglucemia.
- Autoanálisis de GC mediante tiras reactivas e interpretación de resultados para ajustar la dosis de insulina.

Prevención de errores con las presentaciones concentradas

Durante años todas las insulinas se presentaban en concentración estándar de 100 unidades/ml; y para prevenir posibles errores de dosificación con las nuevas presentaciones concentradas, la EMA ha dado recomendaciones dirigidas a pacientes, cuidadores y profesionales sanitarios (27).

Pacientes y cuidadores: leer bien el prospecto y utilizar siempre la pluma precargada que viene dosificada y con un contador de dosis, no utilizar jeringas para sacar el contenido de la pluma, y respetar el ajuste de dosis que realizará el médico en caso de pasar de glargina 100 a glargina 300.

Profesionales sanitarios: ayudar al paciente en el reconocimiento y la utilización de la nueva presentación y escribir la prescripción usando la palabra completa “unidades” sin usar abreviaturas. Se recuerda la necesidad de ajuste de dosis en el caso de glargina 300; y también se recomienda precaución en el almacenamiento y la dispensación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- OMS. [Informe mundial sobre la diabetes. 2016.](#)
- 2- Martínez Brocca MA et al. [Plan Integral de Diabetes de Andalucía.](#) Consejería de Salud, 2016.
- 3- NICE. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. NG 28. 2015. (Updated: May 2017).
- 4- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. [Diabetes Care. 2018;41\(Suppl 1\):S73-S85.](#)
- 5- Mc Culloch DJ. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. [UpToDate.](#) 2018.
- 6- Cahn AS et al. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. [Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3\(8\):638-52.](#)
- 7- SIGN. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. [SIGN 154. 2017.](#)
- 8- Mc Culloch DJ. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. [UpToDate.](#) 2017.
- 9- AEMPS. [CIMA.](#) 2018.
- 10- CADTH. [Common Drug Review. Clinical Review Report for insulin degludec \(Tresiba®\).](#) 2017.
- 11- Martínez Brocca, MA et al. Diabetes Mellitus. [PAI.](#) 3ª ed. 2018.
- 12- [Ficha Técnica de Humalog KwikPen 200®.](#)

- 13- Llanes de Torres R. Insulina en atención primaria. *AMF-SEMFyC* 2017 (13)8: 451-6.
- 14- [CADIME](#). Algoritmo de tratamiento de diabetes mellitus 2 (DM2). (junio 2017)
- 15- Holman RR et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. [N Engl J Med. 2009;361\(18\):1736-47.](#)
- 16- Comité Clínico Permanente. Medicamentos para Enfermedades endocrinas y metabólicas. [Protocolo de utilización de insulinas en el paciente diabético tipo 2. 2018.](#)
- 17- Horvath K et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. [Cochrane Database Syst Rev. 2007;\(2\):CD005613.](#)
- 18- Rendell M. United States experience of insulin degludec alone or in combination for type 1 and type 2 diabetes. [Drug Des Devel Ther. 2017;11:1209-20.](#)
- 19- CGCOF. BOT Plus 2.0. 2018.
- 20- Yokoyama H et al. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. [Diabetes Res Clin Pract. 2006;73\(1\):35-40.](#)
- 21- Fritsche A et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. [Ann Intern Med. 2003;138:952-9.](#)
- 22- Standl E et al. Good glycemic control with flexibility in timing of basal insulin supply: a 24-week comparison of insulin glargine given once daily in the morning or at bedtime in combination with morning glimepiride. [Diabetes Care. 2005;28\(2\):419-20.](#)
- 23- Consejería de Salud. [Seguimiento Protocolizado del Tratamiento Farmacológico Individualizado en diabetes.](#) Revisión 2º ed. 2014.
- 24- Raccach D et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with Type 2 diabetes mellitus. [Diabet Med. 2017; 34\(9\):1193-204.](#)
- 25- Prevención de errores de medicación con las insulinas. [Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya 2015; 13\(2\).](#)
- 26- Utilisation de l'insuline: des erreurs évitables. *Rev Prescr* 2013;33(360):746-51.
- 27- EMA. Insulins (high-strength): guidance on prevention of medication errors. [EMA/134145/2015. 2015.](#)

En la revisión de este artículo ha participado D. Domingo Acosta Delgado, Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Miembro del Grupo de Diabetes de la Sociedad Andaluza de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SAEDYN).

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Cuesta del Observatorio nº 4

18080 Granada

Tfno: 958027400

E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es

WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: Antonio Matas Hocés.

REDACCIÓN CADIME: Victoria Jiménez Espínola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hocés, María Teresa Nieto Rodríguez

DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros

COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero, Jaime Torelló Iserte.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)