



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/diabetologia



ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE INSULINA ASPART EN PACIENTES CON DIABETES: VENTAJAS ADICIONALES EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

Insulina aspart en el tratamiento de la hiperglucemia hospitalaria

Antonio Pérez^{a,b,*} e Inka Miñambres^a

^aServicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bCIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM)

PALABRAS CLAVE

Hospital;
Hiperglucemia;
Insulina;
Análogos de insulina;
Insulina aspart

Resumen

La hiperglucemia es común en los pacientes hospitalizados y se asocia con mayor morbimortalidad y costes. Dado que la mayor parte de los hipoglucemiantes son ineficaces y pueden ser perjudiciales, la insulina es el tratamiento de elección en los pacientes hospitalizados. En los pacientes no críticos, idealmente, la insulina debe administrarse por vía subcutánea en régimen basal-bolo, que incluye insulina basal, nutricional y correctora. Los análogos que proporcionan un perfil de acción más fisiológico se asocian con un menor riesgo de hipoglucemia y ofrecen mayor comodidad que las insulinas humanas. Los análogos de acción rápida, como la insulina aspart, se consideran de elección como insulina prandial y correctora por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La perfusión intravenosa de insulina regular es el método de elección para lograr y mantener el control glucémico en pacientes en estado crítico. Los análogos de la insulina de acción rápida, como la insulina aspart, se pueden administrar por vía intravenosa y son una alternativa eficaz y segura a la insulina regular.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hospital;
Hyperglycemia;
Insulin;
Insulin analogs;
Insulin aspart

Insulin aspart for the treatment of hospital hyperglycemia

Abstract

Hyperglycemia is common in the inpatient setting and is associated with higher morbidity, mortality and cost of care. Because most glucose-lowering agents are ineffective or may even be detrimental in this setting, insulin is the treatment of choice for most hospitalized patients. In noncritically ill patients, ideally, insulin should be administered subcutaneously in a scheduled basal-bolus insulin regimen that includes basal, nutritional, and correctional insulin. Insulin analogues are the preferred form of insulin, as they provide a more physiologic action than human insulin, are associated with a lower risk of hypoglycemia, and are more convenient to administer than human insulins. Rapid-acting analogues, such as insulin aspart, are considered the drugs of choice as prandial and correctional insulin due to their pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Intravenous regular insulin infusions are the preferred method for achieving and maintaining glycemic control in critically ill patients, but rapid-acting insulin analogues, such as insulin aspart, can be given intravenously and are an effective and safe alternative to regular insulin for managing inpatient hyperglycemia.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperez@santpau.cat (A. Pérez).

Introducción

La diabetes mellitus constituye uno de los diagnósticos más frecuentes y crecientes en los pacientes hospitalizados¹, y estudios observacionales muestran que la hiperglucemia durante la hospitalización se asocia a un mal pronóstico, especialmente en los pacientes sin antecedentes de diabetes^{2,3}. Además, la diabetes tiene un alto impacto en la hospitalización y casi el 50% de los gastos directos de la diabetes se generan por los episodios de hospitalización, que son más frecuentes, más prolongados y se asocian con mayor mortalidad en los pacientes con diabetes⁴⁻⁶. Todo ello justifica el creciente interés sobre el manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización.

En el 2004, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) convocó una conferencia de consenso sobre el manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización⁷. Posteriormente, la AACE y la American Diabetes Association (ADA) publicaron una excelente revisión sobre el tema⁸, y la ADA incorporó el manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización a los *Standards of Medical Care*⁹. En España, en el año 2009 se publicó un consenso sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital¹⁰ con el objetivo de facilitar y estandarizar la utilización de pautas de insulino-terapia más fisiológicas. Todo ello condujo a la implantación en muchos centros de un protocolo para el manejo con éxito de la hiperglucemia en el hospital¹¹, pero la situación aún dista de la ideal¹² y, en general, no se ha conseguido una modificación global de la práctica clínica en la hospitalización.

Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital

Objetivos de control glucémico

Aunque los estudios iniciales en pacientes críticos sugerían una mejoría pronóstica con el control estricto de la hiperglucemia^{13,14}, publicaciones más recientes no han confirmado los beneficios del control glucémico intensivo¹⁵⁻¹⁷. Además, el control estricto en estos pacientes incluso puede asociarse a una mayor tasa de hipoglucemias graves y a un incremento de la mortalidad^{17,18}. Parece claro que establecer objetivos de glucemia < 110 mg/dl conlleva mayores riesgos, dependientes del mayor riesgo de hipoglucemia o de otros mecanismos, y, por tanto, debe abandonarse. Menos clara es la decisión de establecer como objetivo glucemias < 140-150 mg/dl o a 180 mg/dl¹⁹.

En los pacientes hospitalizados no críticos, dada la ausencia de evidencias de calidad derivadas de ensayos clínicos que vinculen el grado de control glucémico con resultados clínicos duros, los objetivos de control se basan en opiniones de consenso. No obstante, la información de estudios observacionales y los resultados del Rabbit Surgery trial²⁰ apoyan los objetivos recomendados por la y AACE/ ADA de mantener glucemias preprandiales < 140 mg/dl y glucemias al azar < 180 mg/dl en la mayoría de los pacientes, siempre que se puedan conseguir de manera segura^{8,9,21}.

Opciones terapéuticas en el paciente hospitalizado con hiperglucemia

El papel de los agentes orales en el paciente con diabetes hospitalizado es muy limitado por los potenciales efectos

adversos y la falta de flexibilidad, derivada del inicio lento de acción y la larga duración, para adaptarse a los frecuentes cambios glucémicos a lo largo del día. Los secretagogos en general (sulfonilureas y meglitinidas), especialmente las sulfonilureas de larga duración, constituyen una contraindicación relativa durante la hospitalización en las situaciones en las que no se puede asegurar la alimentación y en aquellas en las que los requerimientos de insulina pueden variar ampliamente a diferentes horas del día, por el riesgo de hipoglucemia^{22,23}. La metformina no tiene efecto inmediato y debe iniciarse a dosis bajas y progresivas para evitar los efectos gastrointestinales. Además, frecuentemente está contraindicada por la posibilidad de desarrollar una acidosis láctica en un contexto en el que son frecuentes las situaciones que predisponen a esta complicación por hipoxia tisular (presencia o riesgo de insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, hipoperfusión) y por interferencia en la eliminación de ácido láctico (presencia o riesgo de insuficiencias renal y hepática graves)²⁴. Las glitazonas tampoco son útiles en la hospitalización por el inicio tardío de su efecto (2-4 semanas), que obviamente no permite el ajuste a corto plazo necesario en el paciente hospitalizado. Además, estos agentes suelen aumentar el peso, la retención de líquido, el edema y pueden inducir o agravar la insuficiencia cardíaca. Aunque no hay datos sobre el uso hospitalario de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y de los análogos del GLP-1, por sus características, su eficacia parece bastante limitada, especialmente en los pacientes sin alimentación oral o con ingesta oral reducida.

Para la mayoría de los pacientes, por tanto, el tratamiento con insulina, administrada por vía intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.), se considera el fármaco más efectivo y de elección para tratar la hiperglucemia en la hospitalización. La selección de la vía para la administración de la insulina dependerá de la situación clínica del paciente y de la disponibilidad de medios.

Las situaciones en las que está indicado el tratamiento con insulina i.v. son aquellas en las que, independientemente de si el paciente se encuentra o no en un área de críticos, hay inestabilidad metabólica y tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina, y presencia o riesgo de desarrollar hipoperfusión hística. Las situaciones más habituales son la cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico, el enfermo crítico, el manejo en el parto y el perioperatorio en la cirugía mayor (especialmente en cirugía cardíaca y trasplante de órganos), y la hiperglucemia exacerbada por el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides o nutrición parenteral. En estas situaciones, la insulina regular o un análogo de insulina rápida i.v. es la forma de administración de la insulina más aconsejable por su rapidez de acción y corta semivida de eliminación²⁵, lo que le confiere flexibilidad para adaptarse a los cambios bruscos de los requerimientos de insulina, así como por la predictibilidad del efecto hipoglucemiante en situaciones de hipoperfusión, en las que la absorción de la insulina s.c. puede resultar errática. La perfusión de la insulina mediante bomba de perfusión i.v. es el sistema recomendado por ser el más eficiente, seguro y fácil de manejar. Consiste en la administración de insulina de acción rápida (insulina regular o análogo de insulina rápida), habitualmente a una concentración de 1 UI de insulina por cada 1 ml de solución salina al 0,9%. Los protocolos son múltiples y no hay estu-

Tabla 1 Características de las principales insulinas

Preparados de insulinas	Inicio de acción	Pico (horas)	Duración de la acción (horas)
<i>Insulinas humanas</i>			
Regular (Actrapid® Humulina®)	0,5-1 h	2-4	6-8
NPH (Insulatard NPH Plexpen® Humulina NPH®)	1-3 h	4-12	10-20
<i>Análogos</i>			
Aspart (Novorapid®)	10-15 min	1	4-5
Lispro (Humalog pen®)	10-15 min	1	4-5
Glulisina (Apidra®)	10-15 min	1	4-5
NPL (Humalog NPL®)	1-3 h	4-12	10-16
Glargina (Lantus®)	1-2 h	No pico	≤ 24
Detemir (Levemir®)	1-2 h	No pico	≤ 20
<i>Mezclas fijas</i>			
50%NPL/ 50%lispro (Humalog Mix 50®)	5-15 min	Dual	10-16
75%NPL/ 25%lispro (Humalog Mix 25®)	5-15 min	Dual	10-16
70%NPH/ 30%aspart (Novomix 30®)	5-15 min	Dual	10-16
70%NPH/ 30%regular (Mixtard 30®)	30-60 min	Dual	10-16

NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: insulina lispro protamina.

El tiempo de actuación de cualquier insulina puede variar en diferentes personas o a diferentes horas y dosis en una misma persona. Por este motivo, estos períodos sólo se deben considerar como unas recomendaciones generales.

dios que los comparen cara a cara, pero los que utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias^{10,26}.

En la mayoría de pacientes hospitalizados no tributarios de tratamiento con insulina i.v., el tratamiento con insulina s.c. es la mejor opción terapéutica, en caso de que se requiera tratamiento farmacológico de la hiperglucemia, y permite lograr el control de la glucemia en la mayoría de los pacientes diabéticos hospitalizados. Sin embargo, lo que ya no está tan claro es cuándo iniciar el tratamiento con insulina en los pacientes no tratados previamente con insulina, y qué pauta de administración y qué preparados de insulina utilizar.

Para iniciar el tratamiento con insulina debemos tener en cuenta, fundamentalmente, la glucemia, el tipo de diabetes y su tratamiento previo^{10,27}. Las combinaciones de los diferentes preparados de insulina disponibles (tabla 1) permiten diseñar múltiples opciones para su administración durante la hospitalización, que permiten, en mayor o menor medida, ajustarnos a los requerimientos de insulina basales, prandiales y de corrección^{8,10,27-30}.

La ineficacia de las pautas móviles de insulina regular según la glucemia como única pauta está ampliamente demostrada^{31,32} y se justifica por su enfoque “reactivo” y que no considera los diferentes componentes de la secreción fisiológica de insulina. Las pautas basal-bolo incorporan los 3 componentes de la sustitución fisiológica de la insulina (basal, prandial/ nutricional y corrección) y se consideran las de elección para la mayoría de los pacientes hospitalizados. Estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados muestran la mayor eficacia de estas pautas respecto a las

pautas móviles de insulina regular^{20,33,34}. Aunque no hay estudios que muestren mayor eficacia y seguridad en la hospitalización de las pautas basal-bolo respecto a las pautas con 2 dosis de insulina NPH/ NPL o en premezclas, aquellas son más fáciles de estandarizar y ofrecen mayor flexibilidad para adaptarse a las frecuentes situaciones especiales que ocurren durante la hospitalización y que condicionan requerimientos de insulina cambiantes¹⁰.

Las pautas basal-bolo de administración s.c. de insulina permiten diferenciar claramente el requerimiento basales y prandiales y, utilizando todos o alguno de los 3 componentes, permite la adaptación a las diferentes situaciones clínicas en la hospitalización (tabla 2). La sustitución de los requerimientos basales de insulina (insulina basal) puede realizarse mediante insulina de acción intermedia en 3 o más dosis al día o análogos de insulina de acción prolongada en 1-2 dosis al día. Para cubrir los requerimientos prandiales (bolo) disponemos de la insulina regular y de los análogos de insulina de acción ultrarrápida, que tienen un perfil de acción (inicio más rápido y menor duración) que se acopla mejor al período prandial. El componente de corrección es la dosis suplementaria para corregir las glucemias por encima de los objetivos y se administra junto con la dosis habitual de insulina en el bolo prandial. Los pacientes que no reciben alimentación por vía oral no necesitan el componente prandial pero si el basal y el de corrección cada 4-6 h.

Insulina aspart en la hospitalización

La insulina aspart es un análogo de insulina de acción ultrarrápida, en la cual la prolina en posición 28 de la cadena B

Tabla 2 Selección y adaptación de la pauta de insulina a la situación clínica del paciente

Pauta	Cuándo utilizar	Ejemplo
Correctora sola	Hiperglucemia intermitente moderada (< 150 mg/ dl)	Aspart/ glulisina/ lispro
Basal + correctora	Paciente que no toma alimentos v.o.	Glargina/ levemir/ NPH/ NPL + aspart/ glulisina/ lispro
Basal + prandial + correctora	Paciente estable que toma alimentos v.o.	Glargina/ levemir/ NPH/ NPL + aspart/ glulisina/ lispro
Perfusión i.v. continua	Paciente crítico/ hiperglucemia severa	Insulina regular i.v.

i.v.: intravenosa; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: insulina lispro protamina; v.o.: vía oral.

se ha sustituido por ácido aspártico. Este cambio dificulta su asociación en complejos hexaméricos de insulina en el depósito subcutáneo, facilitando su absorción^{35,36}, mientras que su unión a los receptores de insulina no se ve modificada³⁷. Esta diferencia en la absorción s.c. de la insulina aspart respecto a la insulina regular hace que su perfil de actuación imite mejor los requerimientos de insulina en el período prandial³⁸.

Numerosos estudios han demostrado la mayor eficacia de la insulina aspart respecto a la insulina regular en pacientes con diabetes tipo 1, en términos de mejor glucemia posprandial y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), así como menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas. Esta mejoría se ha observado tanto a corto como a largo plazo, y tanto asociada a insulina NPH como a análogos de insulina de acción prolongada³⁹⁻⁴³. También se ha asociado el uso de insulina aspart a una mayor satisfacción por parte de los pacientes. Ello se debe, en gran parte, a la mayor flexibilidad que ofrece esta insulina, ya que, a diferencia de la insulina regular que debe administrarse 15-30 min antes de la ingesta, la insulina aspart puede administrarse inmediatamente antes de la ingesta^{38,44,45}.

En los pacientes con diabetes tipo 2, la insulina aspart también ha demostrado superioridad respecto a insulina regular, en términos de mejor control de la glucemia posprandial y del control glucémico a largo plazo⁴⁶⁻⁴⁹.

Finalmente, diversos estudios demuestran que las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de insulina aspart están preservadas en ancianos, en sujetos obesos y en aquellos con deterioro de las funciones renal y hepática^{50,51}, condiciones que pueden estar presentes en los pacientes hospitalizados por cualquier causa.

Como ya hemos indicado, la diabetes, especialmente la diabetes tipo 2, es un diagnóstico muy frecuente en pacientes hospitalizados⁵ y es usual que presenten procesos que condicionen una ingesta irregular y variabilidad de los requerimientos de insulina. En estas situaciones, por las características antes mencionadas, la utilización de la insulina aspart y el resto de análogos de insulina de acción rápida ofrecen ventajas respecto a la insulina regular en el manejo de la hiperglucemia del paciente hospitalizado. La vía de administración puede ser s.c. o i.v., dependiendo de la situación clínica del paciente, por lo que a continuación revisaremos la información disponible sobre la utilización de la insulina aspart por ambas vías.

Administración subcutánea

La bibliografía disponible acerca del uso de los análogos de insulina rápida, y en consecuencia de insulina aspart, en el paciente hospitalizado es escasa. No obstante, apoyándose en la eficacia demostrada de la insulina aspart y el resto de análogos de acción ultrarrápida en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con diabetes tipos 1 y 2, y en las ventajas derivadas de las características farmacocinéticas de estos preparados, su uso en la hospitalización se ha ido extendiendo. En la actualidad constituyen los preparados de elección para cubrir los requerimientos de insulina prandiales y de corrección dentro de los llamados protocolos de insulinización basal-bolo.

Los escasos estudios disponibles en la hospitalización confirman la eficacia y seguridad de las pautas basal-bolo utilizando análogos de insulina rápida en el control de la hiperglucemia en situación no crítica^{20,33,34,52,53}, y también en el tratamiento de la cetoacidosis diabética^{53,54}, donde la administración por vía s.c. de insulina aspart parece ser una alternativa segura y eficaz al uso de insulina regular i.v. en el tratamiento de la cetoacidosis no complicada⁵⁴. El tratamiento con insulina detemir 1 vez al día y aspart antes de las comidas frente a la mezcla de insulina NPH y regular en pacientes con diabetes tipo 2, fue equivalente en términos de control glucémico y no se observaron diferencias en la frecuencia de la hipoglucemia³⁴. A pesar de estos datos, los análogos de insulina rápida ofrecen ventajas frente a la insulina regular. En primer lugar, ofrecen una mayor flexibilidad en su administración permitiendo la administración inmediatamente antes de la ingesta sin deteriorar el control de la glucemia posprandial⁴⁶. Este hecho es de especial importancia en el paciente hospitalizado, donde a menudo es difícil de llevar una correcta coordinación entre los tiempos de administración de insulina y las comidas, y donde a veces el régimen de insulina prandial debe ser abruptamente interrumpido por realización de alguna prueba o por empeoramiento brusco en el estado del paciente. En segundo lugar, el uso de insulina aspart inmediatamente después de la ingesta permite conseguir objetivos de control posprandial ajustados a las recomendaciones de las guías clínicas⁵⁵, lo que la hace de nuevo una opción atractiva en el paciente hospitalizado, en el que puede resultar difícil predecir la tolerancia y la cantidad de alimento que ingerirá. En tercer lugar, a diferencia de la insulina regular, el aumento de la

dosis de aspart no produce un aumento en la duración de acción⁵⁶, minimizando posibles hipoglucemias en el período posprandial tardío. En el paciente hospitalizado, donde a menudo son necesarias dosis de insulina superiores a las habituales debido al componente de hiperglucemia de estrés, este aspecto puede tener especial relevancia.

Finalmente, con respecto al uso de insulina aspart en comparación con los otros análogos de insulina ultrarrápida (lispro y glulisina) se considera que los 3 tienen características farmacodinámicas y farmacocinéticas similares, y tampoco difieren en la eficacia y seguridad^{57,58}.

Administración intravenosa

Si la información disponible sobre la utilización s.c. de los análogos de insulina de acción ultrarrápida en la hospitalización es escasa, todavía lo es más para su uso i.v.

Los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos que comparan la administración i.v. de los análogos de insulina rápida y la insulina regular muestran un inicio de acción, una distribución y eliminación similares, y el perfil de eliminación y utilización de la glucosa son equivalentes^{59,60}. De acuerdo con estos datos, un estudio en pacientes con cetoacidosis diabética mostró que la administración i.v. de insulina glulisina frente a la insulina regular no se diferenciaba en la duración media del tratamiento ni en la cantidad de perfusión de insulina hasta la resolución de la cetoacidosis⁶¹. La seguridad de la insulina aspart i.v. ha sido confirmada en un estudio que muestra una baja tasa de hipoglucemias y ningún efecto adverso relacionado con este fármaco⁶¹. Por lo tanto, aunque la evidencia es escasa, los datos disponibles apoyan el uso i.v. de la insulina aspart en concentraciones entre 0,05 y 1,0 UI/ml de solución como una alternativa eficaz y segura a la insulina regular.

Conflicto de intereses

Antonio Pérez ha ejercido como consultor o asesor de Almirall, Novartis, Novo-Nordisk, Bristol-Myers-Squibb, Rovi, MSD, Sanofi-Aventis, Boehringer-Ingelheim y Shering-Ploug. Ha recibido honorarios por conferencias de Almirall, Esteve, Novo Nordisk, MSD, Astra-Zeneca, Pfizer, Shering-Ploug, Sanofi-Aventis, Lilly y Novartis.

Inka Miñambres ha ejercido como consultora o asesora de Esteve y Bristol-Myers-Squibb.

Bibliografía

- López-de-Andrés A, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Use of health care services among diabetic Spanish adults: related factors and trends, 1993-2006. *J Diabetes Complications*. 2010;24:96-101.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82.
- Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246-9.
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31:596-615.
- López-de-Andrés A, Carrasco-Garrido P, Esteban-Hernández J, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Characteristics and hospitalization costs of patients with diabetes in Spain. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:e2-4.
- Carral F, Aguilar M, Oliveira G, Mangas A, Doménech I, Torres I. Increased hospital expenditures in diabetic patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Diabetes Complications*. 2003;17:331-6.
- Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004;10 Suppl 2:4-9.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;3:1119-31.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465-75.
- Ena J, Casan R, Lozano T, Leach A, Algado JT, Navarro-Díaz FJ. Long-term improvements in insulin prescribing habits and glycaemic control in medical inpatients associated with the introduction of a standardized educational approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:159-65.
- Botella M, Rubio JA, Percovich JC, Platero E, Tasende C, Álvarez J. Control glucémico en pacientes hospitalizados no críticos. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:536-40.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyincx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
- Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99:2626-32.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933-44.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
- Griesdale DE, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821-7.
- Pérez A. Objetivos de control glucémico en los pacientes críticos. Reflexiones acerca del estudio NICE-SUGAR. *Av Diabetol*. 2009;25:347-9.
- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34:256-61.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16-38.

22. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2001;161:1653-9.
23. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2007;147:386-99.
24. Sharabash HM, Remington TL, Mar P, Winston R, Walker PC. Retrospective review of metformin in inpatients and outpatients at the University of Michigan. *Diabetes Care.* 2006;29:170-1.
25. Skjaervold NK, Lyng O, Spigset O, Aadahl P. Pharmacology of intravenous insulin administration: implications for future closed-loop glycemic control by the intravenous/intravenous route. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:23-9.
26. Wilson M, Weinreb J, Soo Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care.* 2007;30:1005-11.
27. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27:553-91.
28. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355:1903-11.
29. Maynard G, Lee J, Phillips G, Fink E, Renvall M. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med.* 2009;4:3-15.
30. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med.* 2008;3:29-41.
31. Gill G, MacFarlane I. Are sliding-scale insulin regimens a recipe for diabetic instability? *Lancet.* 1997;349:1555.
32. Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin: a reeducation project with medical house staff. *Diabetes Care.* 2005;28:1008-11.
33. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181-6.
34. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:564-9.
35. Brange J, Vølund A. Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;35:307-35.
36. Brange J, Ribel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature.* 1988;333:679-82.
37. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. *Diabetes Metab Rev.* 1992;8:259-85.
38. Home PD, Barriocanal L, Lindholm A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel rapid-acting insulin analogue, insulin aspart, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:199-203.
39. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2000;17:762-70.
40. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23:583-8.
41. Tamás G, Marre M, Astorga R, Dedov I, Jacobsen J, Lindholm A; Insulin Aspart Study Group. Glycaemic control in type 1 diabetic patients using optimised insulin aspart or human insulin in a randomised multinational study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54:105-14.
42. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD; Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003;20:312-8.
43. Hermansen K, Fontaine P, Kukuljica KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47:622-9.
44. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G, Wutte A, Elmerer M, Balent B, et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17:371-5.
45. Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2003;20:312-8.
46. Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L, Birkeland K, Dejgaard A, Hanssen KF, et al. Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol.* 2000;37:41-6.
47. Perriello G, Pampanelli S, Porcellati F, Avogaro A, Bosi E, Petrella G, et al. Insulin aspart improves meal time glycaemic control in patients with Type 2 diabetes: a randomized, stratified, double-blind and cross-over trial. *Diabet Med.* 2005;22:606-11.
48. Pala L, Mannucci E, Dicembrini I, Potella CM. A comparison of mealtime insulin aspart and human insulin in combination with metformin in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78:132-5.
49. Bretzel RG, Arnolds S, Medding J, Linn T. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1023-7.
50. Kroner R, Schütte C, Heise T. The rapid-acting properties of insulin aspart are preserved in elderly people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:41-4.
51. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:469-76.
52. Bernard JB, Muñoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care. *J Hosp Med.* 2011;6:279-84.
53. Umpierrez GE, Jones S, Smiley D, Mulligan P, Keyler T, Temponi A, et al. Insulin analogs versus human insulin in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2009;32:1164-9.
54. Umpierrez GE, Quervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27:1873-8.
55. Jovanovic L, Giammattei J, Acquistapace M, Bornstein K, Sommermann E, Pettitt DJ. Efficacy comparison between preprandial and postprandial insulin aspart administration with dose adjustment for unpredictable meal size. *Clin Ther.* 2004;26:1492-7.
56. Nosek L, Heinemann L, Kaiser M. No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes.* 2003;52 Suppl 1:A128.
57. Plank J, Wutte A, Brunner G, Sebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2053-7.
58. Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-

- acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract.* 2011;17:271-80.
59. Plum A, Agero H, Andersen L. Pharmacokinetics of the rapid-acting insulin analog, insulin aspart, in rats, dogs, and pigs, and pharmacodynamics of insulin aspart in pigs. *DrugMetabDispos.* 2000;28:155-60.
60. Becker RH, Frick AD, Burger F, Scholtz H, Potgieter JH. A comparison of the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel rapid-acting insulin analog, insulin glulisine, and regular human insulin in healthy volunteers using the euglycemic clamp technique. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113:292-7.
61. Udwardia F, Bhattacharya A, Seshaiyah V. Intravenous use of insulin aspart:observational data from a large population of hospitalised patients. *Diabetes.* 2009;58 Suppl:A530-1.