



Questionario sobre las técnicas de inyección en todo el mundo: Parámetros de población y prácticas de inyección

Anders H. Frid, MD; Laurence J. Hirsch, MD; Astrid R. Menchior, MS; Didier R. Morel, PhD; y Kenneth W. Strauss, MD

Resumen

Del 1 de febrero de 2014 al 30 de junio de 2015, participaron en uno de los mayores estudios jamás realizados sobre la diabetes 13.289 pacientes que se inyectan insulina, procedentes de 423 centros de 42 países. El objetivo era evaluar las características de los pacientes así como aspectos históricos y prácticos de su técnica de inyección. Los resultados muestran que cerca del 30 % de los pacientes utilizan agujas de 4 y 8 mm de longitud y que aproximadamente el 20 % utiliza agujas de 5 y 6 mm. Un mayor consumo de insulina (calculado en base a la dosis diaria total) estaba asociado a la presencia de lipohipertrofia (LH), a la inyección en la LH, a la pérdida en el sitio de inyección y a la incapacidad de reconstituir una insulina turbia. Los valores de hemoglobina glucosilada son, en promedio, un 0,5 % mayores en pacientes con LH y significativamente más altos cuando la rotación de los sitios es incorrecta y se reutiliza la aguja. Los valores de hemoglobina glucosilada son más bajos en pacientes que distribuyen sus inyecciones en amplias áreas de inyección y cuyos sitios se inspeccionan de forma rutinaria. Las frecuencias de hipoglucemia inesperada y de fluctuaciones de glucosa son significativamente mayores en aquellos pacientes con LH, en quienes se inyectan en la LH, en quienes rotan incorrectamente los sitios y en quienes reutilizan las agujas. Las agujas asociadas al tratamiento de la diabetes son los objetos médicos cortopunzantes más frecuentemente utilizados en el mundo. Sin embargo, su desecho después del uso está muy lejos de ser óptimo. Muchos de los objetos cortopunzantes terminan en la basura general y suponen un riesgo importante de accidente por pinchazo con agujas. El uso de estos datos debería estimular un interés y compromiso renovados en optimizar las prácticas de inyección en pacientes con diabetes.

© 2016 Mayo Foundation for Medical Education and Research. Publicado por Elsevier Inc. Este artículo es de libre acceso con licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). ■ Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1212-1223



Para el comentario editorial véase la página 1155, para los artículos relacionados, véanse las páginas 1224 y 1231

Del departamento de endocrinología, Hospital Universitario de Skane, Malmö, Suecia (A.H.F.); BD Diabetes Care, Franklin Lakes, NJ (L.J.H.); Universidad de Lieja, Bélgica (A.R.M.); BD, Le Pont de Claix, Francia (D.R.M.); y BD Diabetes Care, Erembodegem, Bélgica (K.W.S.).

Como preparación para elaborar el borrador de las nuevas recomendaciones sobre administración de insulina (publicadas en el presente número), se llevó a cabo un amplio estudio internacional de las prácticas de inyección actuales. El motivo fundamental era comprender la naturaleza de los problemas antes de proponer soluciones. Del 1 de febrero de 2014 al 30 de junio de 2015, 13.289 pacientes, procedentes de 423 centros pertenecientes a 42 países, participaron en el cuestionario sobre técnicas de inyección (ITQ, Injection Technique Questionnaire) convirtiéndolo en uno de los mayores estudios internacionales de este tipo jamás realizado.

Los objetivos del ITQ eran trazar los perfiles epidemiológicos de los principales parámetros de inyección de insulina,

determinar el grado de variabilidad en la técnica de inyección y sus causas, interacciones y asociaciones con el control de la glucosa y otros resultados, y comprender las percepciones de los pacientes del proceso de inyección, incluyendo los aspectos psicológicos.

Anteriormente se realizaron ITQ en 1995,² 2000,³ y 2009,⁴ estudiando cada uno de ellos un número creciente de pacientes, centros y países. La similar redacción y diseño de los cuestionarios en los cuatro estudios permite comparar las prácticas de inyección en el tiempo y entre regiones geográficas. Los resultados del ITQ actual se presentaron en el congreso Foro sobre técnicas y tratamientos de inyección: recomendaciones de los expertos (FITTER).⁵

Métodos

El estudio ITQ consistía en una sección inicial de pacientes (administrada por una enfermera con experiencia en diabetes) seguida de una sección completada por la enfermera, el médico o el formador en diabetes del paciente tras observar la técnica de inyección y tras un meticuloso examen de todos los sitios de inyección. Los resultados se presentan sobre la base de las respuestas del paciente o del profesional sanitario (o de ambos) a la encuesta, y se indican como tales. Las distintas versiones lingüísticas del ITQ (formularios del paciente y del profesional) están disponibles en el sitio web Fitter4Diabetes.⁶ A pesar de utilizar 17 idiomas distintos, el contenido de todas las versiones de la encuesta es idéntico.

Además de la información demográfica de los participantes, los parámetros clave sobre inyección de insulina sobre los que se preguntó fueron los siguientes: práctica actual (dispositivo de inyección y longitud de la aguja, número de inyecciones por día, elección del sitio de inyección, uso y características de la elevación de los pliegues cutáneos [pellizco], ángulo de entrada de la aguja, tamaño de la zona de inyección, rotación de sitios, desinfección antes de la inyección, tiempo de permanencia de la aguja bajo la piel, inspección del sitio por el profesional sanitario, reutilización de la aguja, eliminación de objetos cortopunzantes e inyección a través de la ropa), anomalías observadas en los sitios de inyección (pérdida de insulina, sangrado, hematoma, lipoatrofia, lipohipertrofia [LH], inflamación y dolor), conocimiento sobre inyecciones (identidad del formador, temas cubiertos en la formación sobre inyección, adecuación de la cobertura de estos temas y deseo de más conocimientos), anomalías de la glucosa en sangre (episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, hospitalizaciones por hipoglucemia, antecedentes de cetoacidosis, variabilidad glucémica e hipoglucemia inesperada) y seguridad (lesiones por pinchazo de aguja, factores de riesgo de las infecciones sanguíneas y hábitos de desecho de objetos cortopunzantes usados).

Los centros se seleccionaron para, en la medida de lo posible, ser representativos del tratamiento de la diabetes en los países implicados. Aproximadamente, un tercio fueron clínicas/hospitales especializados en diabetes, otro tercio fueron centros comunitarios de diabetes y el tercio restante fueron centros de

salud pública o consultas privadas. Todos los centros seleccionados participaron voluntariamente y sin ningún incentivo económico.

Se exigió a los centros participantes que comprendieran y aceptaran el ITQ. Se esperaba que cada uno de ellos inscribiera a 25 pacientes dentro del marco temporal asignado. El estudio no expuso a los pacientes a ningún tipo de riesgo, las decisiones terapéuticas no se basaron en el estudio y no se ofreció ninguna compensación económica por la participación. Se obtuvo el consentimiento informado verbal de todos los participantes.

La identidad de los pacientes se mantuvo confidencial en todo momento y el estudio se llevó a cabo de conformidad con las Buenas Prácticas Clínicas y con la Declaración de Helsinki. El ITQ se organizó en cooperación con BD (Becton, Dickinson & Co., Inc., Franklin Lakes, NJ). Los socios de BD en cada país distribuyeron cuestionarios a los centros y los recogieron una vez cumplimentados. BD no desempeñó ningún papel en los debates con los pacientes ni en la cumplimentación de los formularios. No se facilitó a BD ninguna información identificativa de los participantes. A pesar de no ser necesario para este tipo de estudio, se obtuvo la aprobación del comité ético cuando así lo solicitó específicamente algún centro o los organismos reguladores locales.

Todos los participantes presentaban diabetes tratada con insulina y se habían estado inyectando con una pluma, jeringuilla o con ambos durante al menos 6 meses antes de participar en la encuesta. Para eliminar el sesgo de selección, los pacientes se incluyeron en el estudio de forma secuencial, es decir, los pacientes aptos y que dieron su consentimiento participaron de manera consecutiva a medida que entraban en la clínica o en las instalaciones sanitarias. En la base de datos se incluyó un total de 13.289 participantes para los que se había completado tanto el formulario del paciente como el de la enfermera. No todos los parámetros reflejarán este número total debido a la omisión ocasional de un elemento de la encuesta. Sin embargo, los grandes números generales ayudan a eliminar cualquier sesgo potencial que los datos ausentes puedan introducir.

Los datos demográficos de los pacientes incluyeron edad, sexo, tipo de diabetes, años con diabetes, años inyectándose y dispositivos

utilizados. Reconocemos la importante influencia del estatus económico de los pacientes, de la disponibilidad de recursos sanitarios y de la influencia de los entornos rurales frente a los urbanos en los resultados. Sin embargo, se decidió no abordar dichos datos socioeconómicos detallados en una encuesta ya de por sí extensa con tanta variabilidad entre países. Si bien no tenemos datos precisos sobre el lugar de residencia, sabemos que la mayoría de los centros que llevaron a cabo la encuesta estaban en áreas urbanas, especialmente en países como India y China.

Participaron en el estudio 3.853 pacientes chinos, un 29% del total. De los anteriores, a 3.354 se les dio un cuestionario ligeramente más corto (aunque con preguntas idénticas procedentes del cuestionario completo) y a 499 se les dio el cuestionario completo. Con frecuencia, la atención sanitaria en China se lleva a cabo mediante consultas muy rápidas del médico; no resulta raro que un facultativo atiende hasta a 100 pacientes ambulatorios al día. En un sistema que se mueve tan rápido, resulta difícil realizar un estudio ITQ completo. Por ello, se empleó el cuestionario abreviado en la mayoría de pacientes ($n=3.354$), y el cuestionario completo en los 499 restantes. Para impedir una ponderación indebida de los datos de todo el mundo por los datos chinos, los resultados se evaluaron con y sin los 3.354 pacientes adicionales. Los resultados de casi todos los parámetros permanecieron invariables, de ahí que se incluyera en el análisis general a los pacientes chinos adicionales.

Uno de nosotros (K.W.S.) redactó el borrador inicial de este artículo, que posteriormente fue examinado y revisado por los otros autores. También se presentó el contenido en la reunión de FITTER, celebrada en Roma, Italia, en 2015, donde 183 expertos en diabetes, procedentes de 54 países (entre los que se incluían los 42 países del estudio) la revisaron y comentaron.

Se utilizó el software de IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 19 (IBM Corp) para realizar el análisis de los datos. Se calcularon estadísticas descriptivas, frecuencias y rangos. Se realizó un análisis de χ^2 donde procediera para las tablas de contingencia. La relación entre la longitud de la aguja y otros parámetros clínicamente relevantes se evaluó con el software R utilizando un modelo lineal con transformación logarítmica de la longitud de la aguja como respuesta y se analizó adicionalmente utilizando un análisis de la varianza de tipo 2 (ANOVA) (que es más adecuado para diseños no equilibrados). En cambio, también se evaluaron las variables más relevantes desde un punto de vista clínico utilizando la longitud de la aguja como predictor, utilizando modelos multivariantes y ajustando para otras variables relevantes siempre que fuera posible. Estos modelos se compararon utilizando ANOVA y comparaciones múltiples de Tukey para respuestas continuas y modelos logísticos, y se ajustaron los cocientes de probabilidades ajustados para variables categóricas binarias. El umbral para permanecer en el modelo fue $P<0,05$. Se utilizaron pruebas de dos colas en todos los análisis. Inicialmente se analizaron independientemente los resultados de cada uno de los 42 países, y todos los datos se combinaron en una base de datos general únicamente cuando se observó que la distribución de los parámetros demográficos (edad, sexo, índice de masa corporal [IMC] y duración de la diabetes) era comparable. Los resultados de países individuales serán objeto de análisis y publicaciones adicionales secundarios.

En un estudio con un número tan elevado de participantes ($n=13.289$), incluso diferencias pequeñas entre grupos alcanzan generalmente la significación estadística, frecuentemente con valores P incluso inferiores a 0,001. Por ello, nuestros comentarios se basan no solo en pruebas estadísticas, sino también en el significado práctico y clínico de cada resultado.

Tabla 1. Características descriptivas demográficas

Característica	Valor (media \pm SD)	Pacientes (N.º)
Edad (años)	51,9 \pm 18,1	13.225
IMC	26,6 \pm 6,2	12.806
Años con DM	13,2 \pm 9,7	9197
Edad en que se diagnosticó la DM (años)	39,9 \pm 17,2	12.737
Años tomando pastillas	8,3 \pm 7,2	6607
Años tomando insulina	8,7 \pm 8,9	8242
Dosis diaria de insulina rápida (UI)	27,0 \pm 20,7	1422
Dosis diaria de un análogo rápido (UI)	31,9 \pm 21,6	3467
Dosis diaria de NPH (UI)	31,6 \pm 24,4	1134
Dosis diaria de un análogo basal (UI)	27,6 \pm 19,5	4709
Dosis diaria de premezclas (UI)	43,0 \pm 25,3	1796
Dosis diaria total de insulinas (UI)	48,5 \pm 32,4	7756
Hemoglobina glucosilada (% [mmol/mol])	8,47 \pm 2,14 (69,1 \pm 17,5)	7663

IMC= índice de masa corporal (calculado como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado); DM= diabetes mellitus; NPH= neutral protamine Hagedorn.

Todos los resultados de los datos del estudio ITQ están disponibles en un formulario interactivo en el sitio web Tableau Public Adam Yeung's Profile.⁷

Resultados

Descriptorios de población

En la **Tabla adicional 1** se especifican el número e identidad de los centros e cada país (disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>).⁶ **1** muestra las estadísticas de población de los participantes en el estudio. En total, el 90,5% de los participantes eran adultos, el 4,9% eran adolescentes, el 2,4% eran niños y el 2,2% eran progenitores que administraban las inyecciones a los niños. Del total, el 51,3% eran mujeres. Casi el 34% de los pacientes tenían diabetes mellitus de tipo 1 (T1DM), el 65% tenía diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y el 1% tenía diabetes gestacional.

Medicación y dispositivos

En general, el 56,5% de los pacientes tomaba solo insulina, el 40,5% de los participantes tomaba tanto insulina como comprimidos y el 2,0% tomaba agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1, solo o combinado con otros tratamientos. En total, el 85,6% de los participantes utilizaba una pluma de insulina únicamente, el 9,6% utilizaba una jeringuilla únicamente, el 2,8% utilizaba ambos y el 1,4% utilizaba una pluma y otro dispositivo (normalmente una bomba de insulina).

Longitud de la aguja

Se preguntó a los pacientes la longitud de la aguja que utilizaban. La **Tabla 2** especifica sus respuestas para este ITQ y para el ITQ realizado en 2009. En los 5 años transcurridos entre los ITQ se ha producido un claro paso de las agujas de 12,7 y 8 mm a las de 5 mm y especialmente a las de 4 mm, lo que a veces se ha llamado "el cambio a lo corto". El porcentaje de agujas de 6 mm permaneció esencialmente igual durante este periodo. Como comprobación adicional de las afirmaciones de los pacientes, se pidió a las enfermeras que examinaran los dispositivos utilizados por los pacientes y que informaran de la longitud y el calibre de la, o las, agujas. Sus observaciones también se especifican en la **Tabla 2** Descartando la aguja de 12,7 mm (el 1% de las respuestas de los pacientes) y las respuestas "Desconocida" (asumimos que las enfermeras comunicaron correctamente la

Tabla 2. Longitud de las agujas utilizadas en 2015 respecto a 2009, conforme a lo comunicado por los pacientes, y en 2015 conforme a lo comunicado por las enfermeras frente a pacientes, y DDT de insulina en 2015 (n=12554 para el estudio de 2015)^a

Longitud de la aguja (mm)	En comparación con ITQ anteriores (%)		Resultados del ITQ de 2015 ^b		
	2009	2015	Enfermeras (%)	Pacientes (%)	DDT media (UI)
12,7	5,3	1,0	ND	ND	ND
8	48,6	16,0	29,2	29,2	54,0
6	15,8	15,1	20,3	21,1	47,0
5	21,6	28,6	21,8	21,7	47,6
4	0	20,9	28,7	28,0	44,9
Desconocido	7,0	13,2	ND	ND	ND

^aITQ = Injection Technique Questionnaire (cuestionario sobre técnicas de inyección); ND = no disponible; DDT = dosis diaria total.

^bExcluye las respuestas 12,7 mm y Desconocido.

longitud de las agujas), hay una concordancia extremadamente buena entre las respuestas de los pacientes y las de las enfermeras (**Tabla 2**).

En resumen, para los cerca de 6000 pacientes de quienes se posee la comunicación del paciente y la observación de una enfermera, aproximadamente el 30% del total utilizaba las agujas de 4 y 8 mm y aproximadamente el 20% utilizaba las agujas de 5 y 6 mm. Sin embargo, hay diferencias sustanciales de un país a otro en estos porcentajes (datos no mostrados). Cuando se observan los datos por categoría de edad (**Tabla adicional 2**, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>),⁶ resulta evidente que el uso de agujas más largas es más común entre los grupos de adultos, mientras que adolescentes, niños y progenitores que inyectan a niños utilizan con mayor frecuencia agujas más cortas.

La **Tabla 4** muestra el uso de diferentes longitudes de aguja según los sitios de inyección. Un porcentaje considerable de pacientes sigue utilizando agujas de 6 y 8 mm en las extremidades a pesar de la evidencia reciente de que el riesgo de inyección intramuscular (IM) es muy alto en estas zonas (**Tabla adicional 3**, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>).⁶ Los análisis multivariante (ANOVAS de tipo 2) revelaron que la longitud de la aguja estaba asociada al país, al IMC, a la edad, a la dosis diaria total (DDT) de insulina, a la cantidad de pinchazos en el dedo por día (todas a $P < 0,001$), a la reutilización de aguja ($P = 0,003$), a las reacciones hipoglucémicas inexplicadas

($P=0,02$), a la LH ($P=0,02$) y a la variabilidad glucémica ($P=0,04$). Obsérvese que si bien no es significativo, el número de inyecciones por día tuvieron un valor P muy cercano al umbral ($P=0,058$). El análisis multivariante mostró que se observaron diferencias significativas en la DDT entre las agujas de 4 mm y otras agujas, empleándose dosis inferiores con las agujas de 4 mm (ANOVA) y con significativamente menos LH para las de 4 mm en comparación con las agujas de 8 mm (regresión logística).

Calibre de la aguja

Del mismo modo que la longitud de la aguja ha mostrado una tendencia a acortarse, el calibre (diámetro) de las agujas también ha pasado a opciones más finas (es decir, números de calibre mayores). Las Tablas adicionales 4 y 5 (ambas disponibles online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>)⁶ muestran el calibre de la aguja según las observaciones de las enfermeras y la relación entre la longitud de la aguja y el calibre, respectivamente. En general, cuanto más corta es la aguja, más frecuente es que el calibre sea más fino.

Sigue habiendo una gran variación entre países en la distribución de agujas de distinto calibre. La aguja de calibre 32 se utiliza casi exclusivamente en las agujas más cortas, lo que ayuda a explicar el uso más frecuente entre la población pediátrica/adolescente. Por motivos desconocidos, la LH es menos frecuente con agujas de calibre 32 que con agujas más gruesas. De igual modo, la reutilización de la aguja es menor con este calibre y la rotación correcta es más frecuente. Además, las agujas del calibre 32 también están asociadas a un menor sangrado (datos no mostrados para todas las afirmaciones; todas las diferencias $P<0,05$).

Tabla 4. Longitudes de la aguja utilizadas por sitio de inyección

Sitio de inyección	Longitud de la aguja utilizada (%)				Pacientes (N.º)
	4 mm	5 mm	6 mm	8 mm	
Solo abdomen	26,6	23,3	22,3	27,8	1995
Solo muslo	29,5	19,4	26,5	24,6	268
Solo brazo	22,6	21,9	20,5	34,9	146
Abdomen/muslo	29,8	20,4	20,3	29,5	1510
Abdomen/brazo	22,8	25,3	19,4	32,4	438
Muslo/brazo	28,2	16,8	21,5	33,6	298
Abdomen/muslo/brazo	31,3	18,7	19,1	31,0	1253
Los 4 sitios	37,5	19,4	20,0	23,0	664

Tabla 3. Frecuencia de hipoglucemia y variabilidad de los niveles de glucosa

Elemento	Pacientes (N.º [%])
Hipoglucemia inesperada	
Sí	1580 (19,4)
No	6558 (80,6)
Variabilidad de los niveles de glucosa	
Sí	2872 (35,4)
No	5251 (64,6)

Uso de la insulina

La DDT media de insulina era algo inferior a 50 UI para todo el grupo y no existían diferencias significativas entre la T1DM y la T2DM. Sin embargo, se observó una mayor variabilidad de la DDT en pacientes con T2DM (Tabla adicional 6, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>)⁶

También existe una gran variabilidad en la DDT media entre países. La DDT más baja está asociada al uso de agujas de 4 mm, y la más alta a agujas de 8 mm (Tabla 2).

La DDT también es más baja cuando se usa una jeringuilla y se realiza una rotación correcta de los sitios de inyección (ambas diferencias con un $P<0,05$). Una DDT más alta está asociada a la pérdida en el sitio, a la incapacidad de reconstituir una insulina turbia, a la omisión de inyecciones, a hipoglucemia e hiperglucemia frecuentes, a la presencia de dolor durante la inyección, a tener LH y a inyectarse en la LH (datos no mostrados; para todas las diferencias, $P<0,05$).

Control de la glucosa

Para este estudio, hemos definido la hipoglucemia como la aparición de al menos un síntoma de niveles bajos de azúcar en sangre (p. ej., palpitaciones, cansancio, sudoración, hambre, mareos o temblores) y una lectura confirmada del medidor de glucosa en sangre de 60 mg/dl o inferior (para convertir a mmol/L, multiplicar por 0,0555). Dado que en general no existe una definición consistente de hipoglucemia, decidimos seleccionar esta definición estricta para aumentar la especificidad. La hipoglucemia inexplicable frecuente se definió como la hipoglucemia que aparece una o más veces a la semana en ausencia de un acontecimiento definible que la precipite, como un cambio en la medicación, dosis, dieta o actividad. Definimos la variabilidad glucémica como la presencia de oscilaciones de la glucosa en sangre de menos

de 60 mg/dl a más de 250 mg/dl al menos 3 veces a la semana de modo impredecible e inexplicable, y con evidencias de que dicho patrón ha estado presente durante al menos los seis meses anteriores.

Se pidió a las enfermeras que revisaran los registros médicos de cada paciente y que evaluaran cuántos de ellos se consideraba presentaban hipoglucemia inexplicable y variabilidad glucémica frecuentes. Las enfermeras informaron de que aproximadamente 1 de cada 5 personas que se inyectaban insulina tienen hipoglucemia inexplicable frecuente y que más de 1 de cada 3 presentan variabilidad glucémica (Tabla 4). Existe un solapamiento entre pacientes con hipoglucemia inexplicable y variabilidad glucémica, pero aun así hay un 24% de pacientes con variabilidad glucémica que no presentan hipoglucemia inexplicable y un 18% que tienen hipoglucemia y que no presentan variabilidad (Tabla 5).

Los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no difieren entre personas inyectadas con T1DM y T2DM, pero los pacientes con T1DM presentan una frecuencia significativamente mayor de hipoglucemia inexplicable y de variabilidad glucémica que los pacientes con T2DM. Los valores de HbA_{1c} no difieren entre las distintas longitudes de aguja, pero las personas que se inyectan y que utilizan la aguja de 6 mm presentan mayor frecuencia de hipoglucemia inexplicable y de variabilidad glucémica por motivos que se desconocen. Los valores de HbA_{1c} son aproximadamente un 0,5 % más altos en las personas que se inyectan que tienen LH (tanto para T1DM como para T2DM, algo similar a los recientes resultados en China^{9,10}) y son significativamente más altos con rotación incorrecta de los sitios y con la reutilización de la aguja. Los valores de HbA_{1c} son más bajos en pacientes que distribuyen sus inyecciones sobre áreas de inyección mayores y cuyos sitios se inspeccionan de manera rutinaria.

Las frecuencias de hipoglucemia inexplicable y de variabilidad glucémica son significativamente más altas en pacientes con LH, en pacientes que se inyectan en la LH, en pacientes con una rotación incorrecta de los sitios, y con una reutilización de la aguja, resultados que son similares a los de un estudio reciente realizado en España.¹¹ Las tasas de hipoglucemia inexplicable y de variabilidad glucémica son menores cuando se utiliza exclusivamente el abdomen como sitio de inyección, pero cuando se añade el uso de los miembros, las tasas de ambos trastornos aumentan. Recibir formación sobre inyecciones de una enfermera especializada en diabetes está asociado a niveles significativamente más bajos de HbA_{1c} y una menor frecuencia de hipoglucemia inesperada y de variabilidad glucémica (datos no mostrados, pero todas las diferencias a $P < 0,05$).

Prácticas de inyección

La Tabla 7 muestra la frecuencia de las inyecciones en la población actual, con un 33,7 % del total que se administra 4 por día. Los sitios de inyección recomendados son abdomen, muslo, brazo y nalga.^{12,13,14,15,16} Un 90,9% de los pacientes utilizó el abdomen, un 43,0% el muslo, un 31,9% el brazo y un 13,8% la nalga (los porcentajes suman más de del 100% dado que muchos pacientes utilizan más de un sitio). Tabla 6 presenta porcentajes para zonas de inyección específicas o combinaciones de las zonas. Se preguntó a los pacientes que utilizan plumas cuánto tiempo dejaban la aguja bajo la piel después de haber presionado el émbolo por completo (Tabla adicional 7, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>).⁶ Únicamente el 31,9% de los pacientes la dejaba los 10 segundos recomendados o más tiempo. También se pidió a los pacientes que administraran una inyección simulada mientras la enfermera observaba la técnica. Uno de los parámetros que se comprobó fue si el paciente tomaba un pliegue cutáneo y, en caso afirmativo, si lo hacía correctamente y lo soltaba adecuadamente. En total, un 63,7% de los pacientes tomaba un pliegue cutáneo y el 75,0% de ellos lo hacía correctamente. Sin embargo, menos de la mitad de estos pacientes soltaba el pliegue adecuadamente (opción 3 en la Tabla adicional 8, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>).⁶

Tabla 5. Correlación entre hipoglucemia y variabilidad glucémica

Variabilidad glucémica	Hipoglucemia inesperada (N.º [%])	
	Sí	No
Sí	1282 (81,8)	1558 (24,0)
No	286 (18,2)	4929 (76,0)

Reutilización de la aguja

Aproximadamente la mitad de los pacientes en todo el mundo utiliza sus agujas más de una vez (Tabla 8). Los usuarios de plumas tienden a reutilizar con más frecuencia que los usuarios de jeringuillas, si bien existe una gran variabilidad entre los países en cuanto a esta práctica (datos no mostrados). También existe un amplio grado de variabilidad en cuanto a la cantidad de veces en que se utiliza una aguja. Lo más habitual es reutilizar 5 veces o menos, pero hasta el 30% de las personas que reutilizan lo hacen 6 o más veces (Tabla 8). Los motivos esgrimidos para justificar la reutilización son diversos y se citan en la Tabla 8, sin embargo los factores principales son la comodidad y el coste, especialmente entre los usuarios de plumas.

La lipohipertrofia es más frecuente en personas que reutilizan la aguja, pero la reutilización es un factor menos poderoso que la rotación incorrecta, las áreas de inyección menores y los periodos de tiempo mayores tomando insulina, en los análisis de regresión. El uso de agujas de 4 mm se asocia con menos LH comparado con el uso de agujas de 8 mm. El dolor también se asoció a la reutilización de la aguja y parece aumentar dependiendo del número de veces que se reutiliza. La reutilización también se asoció con hipoglucemia inexplicable, variabilidad glucémica, hiperglucemia y niveles de HbA_{1c} ligeramente mayores. La reutilización no está asociada a la pérdida de insulina por la piel. Lo que resulta interesante es que la reutilización es menos frecuente cuando enfermeras generales o especializadas en diabetes, o formadores sobre diabetes, ofrecen formación que cuando lo hacen médicos, farmacéuticos o representantes de industria (datos no mostrados, pero todas las diferencias a $P < 0,05$).

Inyecciones por día	Pacientes (N.º [%])
1	1523 (16,0)
2	2480 (26,0)
3	1240 (13,0)
4	3213 (33,7)
5	735 (7,7)
6	197 (2,1)
7	70 (0,7)
>7	71 (0,7)
Total	9529 (100,0)

Tabla 6. Sitios de inyección utilizados

Sitio de inyección	Pacientes (N.º [%])
Solo abdomen	5365 (42,0)
Solo muslo	372 (2,9)
Solo brazo	264 (2,1)
Abdomen/muslo	2125 (16,6)
Abdomen/brazo	852 (6,7)
Muslo/brazo	358 (2,8)
Abdomen/muslo/brazo	1648 (12,9)
Los 4 sitios	996 (7,8)

Resuspensión de insulina y omisión de inyecciones

Se preguntó a los pacientes si usaban insulina turbia (neutral protamine Hagedorn [NPH], también conocida como insulina N o insulina premezclada) y, en caso afirmativo, cuántas veces giraban o invertían el vial para reconstituirla antes de su inyección. En total, el 65,5 % utilizaba insulina turbia, y la Tabla adicional 9 (disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>)⁶ muestra la frecuencia con que se giraba o invertía el vial. También se preguntó a los pacientes si habían omitido inyecciones alguna vez y, en caso afirmativo, con qué frecuencia y por qué. En total, un 44,7 % de los pacientes dijo haberse saltado inyecciones. La Tabla adicional 10⁶ (disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>) muestra la frecuencia.⁶ El motivo principal para saltarse inyecciones fue el olvido (51,6 %), no haber comido (8,8 %) y tener un nivel de glucosa demasiado bajo (7,2 %).

Almacenamiento de la insulina y desinfección de la piel

Se preguntó a los pacientes dónde guardaban su insulina antes de abrirla y un 88,6 % dijo que en el frigorífico. Tras abrirla, un 43,0 % siguió guardándola en el frigorífico. De estos, únicamente un 56,3 % dejaba que se templara a temperatura ambiente antes de inyectarla (Tabla adicional 11, disponible online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>).⁶ Cerca del 57% de los pacientes indicó que desinfectaban la piel antes de las inyecciones. (De los usuarios de viales, el 28,8% dijo desinfectar el tapón del vial antes de extraer su insulina). Únicamente el 8,0 % de los pacientes se inyectaba a través de la ropa.

Tabla 8. Reutilización de la aguja por usuarios de plumas y jeringuillas

Elemento	Usuarios de plumas (%)	Usuarios de jeringuillas (%)
Reutilización de las agujas (n=11 961 usuarios de plumas; n=2711 usuarios de jeringuillas)		
Si	55,8	38,8
No	44,2	61,2
Frecuencia de reutilización (n=3985 usuarios de plumas; n=1126 usuarios de jeringuillas)		
2 veces	30,7	35,4
3-5 veces	39,7	44,0
6-10 veces	16,0	11,4
>10 veces	13,6	9,2
Motivos para la reutilización (n=3891 usuarios de plumas; n=1117 usuarios de jeringuillas)		
Porque no tenía otra aguja de pluma disponible	9,2	14,5
Para ahorrar dinero	23,3	38,4
Para evitar un exceso de residuos (preocupación por el medio ambiente)	6,8	6,6
Por comodidad	41,2	26,1

NSI y desechado de objetos cortopunzantes

Cerca de un 15 % de los pacientes comunicó que había personas en su entorno inmediato que podrían pincharse accidentalmente con objetos cortopunzantes (Tabla 9). Cuando se les preguntó si ya habían tenido alguna lesión por objeto cortopunzante, el 8,6 % de la población total respondió afirmativamente. Menos del 4 % dijo que existían factores de riesgo para la transmisión por la sangre de patógenos (Tabla 9). Se preguntó a los pacientes cómo desechaban sus objetos cortopunzantes usados y a dónde llevaban el contenedor una vez lleno (Tabla 10). Un gran número de objetos cortopunzantes usados para diabéticos sigue acabando en la basura general.

DISCUSIÓN

El estudio ITQ cubrió la mayoría de los aspectos principales de las inyecciones, incluyendo las características demográficas de los pacientes, los parámetros y prácticas clave de la inyección, complicaciones y formación, así como los sentimientos y obstáculos psicológicos relativos a la inyección. La versión 2014-2015 fue la última de una serie de ITQ, por lo que permite la comparación y detección de tendencias.

Participaron en el ITQ un total de 13.289 pacientes procedentes de 423 centros de 42 países. La proporción por sexo era casi la

misma, un tercio tenía T1DM y dos tercios tenían T2DM. Todos se habían inyectado insulina con una pluma, una jeringuilla o con ambas durante al menos 6 meses. Casi el 57% de los pacientes tomaba insulina únicamente, el 41% de los participantes tomaba tanto insulina como comprimidos y el 2% tomaba agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1. Se encontró que aproximadamente el 30 % de los participantes tenía LH y las frecuencias de hipoglucemia inexplicable y de variabilidad glucémica eran significativamente mayores en pacientes con LH frente a aquellos que no tenían LH. El consumo de insulina también era de una media de 10 UI/d más alta en pacientes con LH que en los pacientes sin LH.

Otro parámetro clave medido fue la longitud de la aguja. Este factor es un determinante clave del riesgo de inyección IM, una de las principales causas de variabilidad glucémica y de hipoglucemia.^{17,18,19} En las últimas décadas, la longitud de la aguja ha disminuido progresivamente en un esfuerzo por reducir este riesgo reduciendo al mismo tiempo el dolor y la ansiedad por la inyección. El último ITQ reveló que la aguja de pluma más corta, 4 mm (que no se introdujo hasta 2010), se utiliza actualmente con tanta asiduidad como la aguja de 8 mm, que incluso en 2009 era utilizada por más de la mitad de los pacientes en todo el mundo.⁴

Se ha planteado la preocupación de que agujas tan cortas como la de 4 mm podrían depositar la insulina en la piel en lugar de en la grasa subcutánea (SC). El grosor de la piel en adultos con diabetes varía de aproximadamente 1,25 a 3,25 mm para más del 90 % de los pacientes, pero la media está en aproximadamente 2,0 a 2,5 mm.^{16,20,21,22} Gibney y cols. encontraron que en más de 350 adultos con diabetes existe una notable consistencia en el grosor de la piel independientemente de la raza, edad, sexo o IMC.²³ La piel de los niños es ligeramente más fina que la de los adultos pero aumenta con la edad hasta alcanzar los niveles adultos tras la pubertad.^{24, 25, 26} Sin embargo, estos cambios apenas influyen en la administración de la insulina. La estabilidad de este parámetro (grosor de la piel) garantiza que todas las agujas disponibles actualmente, incluidas las más cortas (4 mm), atraviesan fácilmente la piel hasta el tejido SC (Tabla 2).

Sin embargo, existe una gran variabilidad en el grosor del tejido SC a lo largo de la vida adulta y es éste parámetro el que más influye en

Tabla 10. Desechado inicial y final

Elemento
Eliminación inicial (n=12 785): ¿Qué tipo de contenedor cortopunzante usado?
En un contenedor especial para objetos cortopunzantes usados
En un recipiente casero como un bote de basura
En la basura con el protector de la aguja
En la basura sin volver a colocar la aguja
Corto la aguja y se queda en la mano
Desechado final (n=12785): ¿Qué tipo de desecho?
Los tiro a la basura
Los llevo a la farmacia
Los llevo a la consulta del médico
Los llevo a un laboratorio
Los llevo al hospital o clínica
Los llevo a un depósito local de residuos
Ninguno de los anteriores

Pacientes (%)
23,4
39,5
4,6
8,2
22,9
35,5
19,1
3,7

el riesgo de IM. Los patrones del tejido SC son virtualmente los mismos en ambos sexos hasta la pubertad, tras la cual las chicas ganan masa adiposa y en los chicos el espesor del tejido en realidad disminuye un poco²⁷ (Paul Hofman, MD, comunicación verbal, 23 de octubre de 2015). Por tanto, los chicos de mayor edad y los hombres tienen en general un mayor riesgo de inyección IM sitio a sitio.^{28, 29, 30, 31}

Hirsch y cols.⁸ informaron recientemente que el sexo, el IMC y el sitio corporal son los factores más importantes que afectan al grosor de la grasa SC en adultos y, por tanto, al riesgo de inyección IM, resultados que confirman los de estudios anteriores.^{23,30, 32, 33, 34, 35} Las mujeres tienen aproximadamente 5 mm más de grasa SC que los hombres para el mismo IMC. Por tanto, los hombres tienen un riesgo considerablemente mayor de inyección IM que las mujeres (de 2 a 4 veces). Un IMC más bajo incrementa igualmente el riesgo de inyección IM. El sitio corporal también resulta crítico. Las inyecciones en el muslo (seguidas de cerca por el brazo) presentan un riesgo 2 a 4 mayor de IM con agujas de cualquier longitud que las inyecciones administradas en el abdomen. El muslo y el abdomen son los sitios más comunes utilizados por los pacientes (Tabla 4).

El tejido graso SC puede ser sorprendentemente fino en los sitios de inyección más comunes, especialmente en las extremidades.^{8,16,23,33,34,35} Sin embargo, si las inyecciones se administran de forma consistentemente en el tejido SC, la profundidad de dichas inyecciones (tejido SC superficial frente a profundo) no afecta a la absorción o a la farmacocinética de la insulina.^{13, 36} Esto es importante cuando consideramos el importante cambio a la longitud de aguja corta que documenta este estudio.

Estos datos muestran que se ha producido un verdadero cambio en la longitud de la aguja durante los últimos 5 o 6 años, de los 8 mm a las de 4 y 5 mm. Esto acelera la tendencia hacia agujas más cortas que comenzó hace 2 o 3 décadas. Actualmente cerca del 30% de los pacientes utilizan agujas de 4 y 8 mm y algo más del 20% utiliza agujas de 5 y 6 mm. Sin embargo, hay una gran variabilidad entre países. Un porcentaje considerable de los pacientes sigue utilizando agujas de 8 mm en sitios de alto riesgo (Tabla 4 y Tabla adicional 4).^{6,8,13} Con frecuencia son pacientes obesos en las zonas del

tronco pero con miembros delgados (especialmente los hombres).

Con frecuencia, se prescriben agujas más largas a los pacientes obesos. Recientemente, se demostró en un ensayo prospectivo cruzado realizado al azar en pacientes con obesidad y con IMC superior a 59 que las agujas de 4 mm proporcionaban un control glucémico (HbA_{1c}) equivalente, menos dolor y ningún incremento en la pérdida de insulina en comparación con las agujas de 8 y 12,7 mm.^{37, 38} Estos resultados confirman ensayos previos en los que se informaba de la ausencia de cambios en los niveles de HbA_{1c} o de pérdidas/reflujo de la piel en comparación con las agujas de 5 y 8 mm o las de 6 y 12,7 mm, respectivamente, en pacientes obesos.^{39, 40} Por tanto, no hay una justificación médica para utilizar agujas largas (pluma o jeringuilla) en pacientes con sobrepeso u obesas). Incluso en estos pacientes, las agujas más cortas pueden proteger frente a inyecciones IM y hacen menos daño.

La asociación que encontramos de una DDT más baja con el uso de agujas de pluma de 4 mm se debe probablemente al hecho de que dichas agujas se usan más frecuentemente en pacientes más jóvenes que necesitan dosis más bajas de insulina. Las tasas de LH más bajas también están asociadas al uso de agujas de 4 mm (por diversos motivos, no necesariamente causales). Por último, las agujas de pluma de 4 mm se utilizan con mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento intensivo (tanto T1DM como T2DM), que pueden requerir menos insulina en términos generales.

Estos datos muestran que el tratamiento intensivo con insulina es común; cerca de un 45 % de los pacientes de este estudio reciben 4 o más inyecciones al día (Tabla 7). La mayor parte de estas inyecciones se administran en el abdomen (Tabla 6). En general, los sitios de inyección recomendados son abdomen, muslo, nalga y parte superior del brazo.^{12,14,15,16,41} Puede utilizarse el abdomen con los siguientes límites: aproximadamente 1 cm por encima de la sínfisis púbica, aproximadamente 1 cm por debajo de la última costilla, aproximadamente a 1 cm del ombligo y lateralmente en los costados. Los pacientes también pueden utilizar el tercio anterior lateral superior de ambos muslos, el lateral posterior de ambas nalgas superiores y los costados y el tercio medio posterior de la parte superior del brazo.

La absorción de la insulina soluble (normal) humana y de la NPH parece ser distinta según el

sitio, y la mayoría de las pruebas sugieren que las inyecciones abdominales proporcionan la farmacocinética más rápida.^{13,15,42,43,44,45} Esto es importante porque la insulina normal debe actuar rápidamente para cubrir las variaciones de la glucosa en las comidas. Se ha encontrado que la absorción de la NPH es más lenta cuando se inyecta en el muslo o en la nalga.^{12,46} Esta propiedad puede ser útil cuando se administran las inyecciones a la hora de dormir porque las farmacocinéticas más lentas de la NPH de estos sitios pueden proteger de la hipoglucemia nocturna. Las propiedades de absorción por sitio de inyección de los nuevos análogos se han estudiado menos, paradójicamente, que las de las insulinas más antiguas. Sin embargo, los resultados hasta la fecha sugieren que hay poca o ninguna influencia en la absorción dependiendo de los sitios de inyección.^{47,48,49,50,51,52} Resulta evidente que son necesarios más estudios en el caso de los análogos de insulina.

Con frecuencia se produce la resuspensión inadecuada de insulina NPH y puede dar lugar a grandes errores de dosificación.⁵³ Jehle y cols.⁵⁴ informaron de que la adecuada resuspensión de NPH puede conseguirse únicamente después de mezclar (invirtiendo o girando) el vial o la pluma unas 20 veces antes de la inyección.⁵⁵ Encontramos que apenas aproximadamente 1 de cada 10 pacientes realizaba correctamente esta tarea crítica. Por tanto, esto supone una clara oportunidad para la formación.

Estos resultados muestran que muchos pacientes no conocen los problemas básicos de tiempo relacionados con las inyecciones. Si utilizan una pluma, deberán inyectar hasta que el botón se pulse hasta abajo, esperando después 10 segundos más antes de retirar la aguja de la piel. Esto permite la completa evacuación de la insulina de la pluma y una mejor dispersión en el tejido SC. Menos de un tercio de los pacientes de este estudio realiza bien esta vital tarea.⁵⁶ (Tabla adicional 6).⁶ Debería instruirse a los pacientes que cuenten 10 segundos después de haber pulsado completamente el botón y que a continuación retiren la aguja de la piel. En ciertos casos (p. ej., en dosis menores), puede reducirse este tiempo, pero únicamente por ensayo y error. Si se observa una pérdida, sea de la punta de la aguja o de la piel, deberá aumentarse el tiempo de espera.⁵⁷

Con frecuencia, los pacientes desconocen los pasos correctos para inyectarse en un pliegue cutáneo. Los pasos son los siguientes: (1) levante suavemente un pliegue cutáneo, (2)

inyecte lentamente la insulina en un ángulo de 90° respecto a la superficie del pliegue, (3) deje la aguja dentro de la piel mientras cuenta hasta 10 después de haber pulsado el émbolo (cuando se utilice una pluma), (4) retire la aguja de la piel en el mismo ángulo en que se insertó, (5) suelte el pliegue cutáneo y (6) deseche la aguja usada con seguridad.

El uso de dispositivos de seguridad, siempre que haya riesgo de una NSI peligrosa, es obligatorio en los EE. UU.,⁵⁸ en la Unión Europea,^{59,60} en India,⁶¹ y en otros lugares, pero su cumplimiento sigue siendo inferior al deseado en la comunidad diabética. Esta obligación cubre todas las inyecciones por diabetes en el hospital y a las administradas en centros institucionales (p. ej., geriátricos, ambulatorios, escuelas, prisiones, guarderías y a responsables de inyección externos en centros de atención domiciliaria).⁶ La mayoría de NSI pueden prevenirse mediante una formación eficaz, procedimientos de trabajo más seguros y con dispositivos médicos de diseño seguro, que oculten o retraigan la aguja después de su uso. Sin embargo, la asimilación de estas prácticas y dispositivos es subóptima en todo el mundo, tal y como ha demostrado el estudio. Está claro que se necesitan campañas de sensibilización y formación adicionales sobre dispositivos de seguridad.

Consideramos que los datos del ITQ deberían hacerse públicos del modo más amplio y transparente posible, por lo que publicamos los resultados en un formato interactivo en el sitio web Tableau Public Adam Yeung's Profile.⁷

CONCLUSIONES

Este ITQ, en el que participaron más de 13.000 pacientes de 42 países, es uno de los estudios más amplios de este tipo realizados sobre la diabetes, y posiblemente en medicina. Su ámbito de aplicación cubre las prácticas de inyección de principio a fin: desde la elección del dispositivo hasta su desechado. Esclarece los hábitos más comunes de los pacientes así como las complicaciones y otros obstáculos a los que se enfrentan. Únicamente de este modo pueden hacerse recomendaciones prácticas y específicas. El uso de estos datos debería estimular un interés y compromiso renovados en optimizar las prácticas de inyección en pacientes con diabetes. Un artículo independiente de este número cubre el resto del

ITQ y se titula "Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional" (Cuestionario sobre las técnicas de inyección en todo el mundo: complicaciones de las inyecciones y el papel del profesional).⁶² Se ha desarrollado un nuevo conjunto de recomendaciones sobre la administración de insulina, basado en este estudio ITQ, que también se publica en este número.¹ Los países individuales y las regiones locales deberían revisar y publicar sus propios resultados de ITQ y sus propias directrices de administración de insulina, teniendo en cuenta las nuevas recomendaciones y datos del estudio ITQ en todo el mundo, comunicadas en el presente artículo.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro más sincero agradecimiento a los 423 centros de 42 países de todo el mundo (véase [Tabla adicional 1](#)) por abrir sus puertas y sus corazones a este estudio ITQ. Los miles de profesionales y los 13.289 pacientes que han participado han hecho un regalo de incalculable valor al mundo de la diabetes y de la medicina. Les expresamos nuestro agradecimiento.

MATERIAL ADICIONAL ONLINE

Puede encontrar material adicional online en <http://www.mayoclinicproceedings.org>. El material adicional adjunto a los artículos periodísticos no se ha editado y los autores asumen la responsabilidad de la precisión de todos los datos.

Abreviaturas y acrónimos: FITTER= Foro sobre técnicas y tratamientos de inyección; recomendaciones de los expertos; **HbA_{1c}** hemoglobina glucosilada; **IM**= intramuscular; **IMC**= índice de masa corporal; **ITQ**= estudio sobre técnicas de inyección; **LH**= lipohipertrófia; **NPH**= neutral protamine Hagedorn (también llamada insulina N); **NSI**= lesiones por pinchazo con aguja; **SC**= subcutáneo; **T1DM**= diabetes de tipo 1; **T2DM**= diabetes de tipo 2; **DDT**= dosis diaria total

Conflictos de interés potenciales: Los doctores Hirsch, Morel, y Strauss son empleados de BD, fabricante de dispositivos de inyección.

Correspondencia: A la atención de Kenneth W. Strauss, MD, BD Diabetes Care, POB 13, Erembodegem-Dorp 86, B-9320 Erembodegem, Bélgica (kenneth_strauss@europe.bd.com).

REFERENCIAS

- 1 Frid AH, Kreugel G, Grassi G, y cols. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1231-1255.
- 2 Partanen TM, Rissanen A. Insulin injection practices. *Pract Diabetes Int.* 2000;17(8):252-254.
- 3 Strauss K, De Gols H, Hannel I, Partanen TM, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract Diabetes Int.* 2002;19(3):71-76.

- 4 De Coninck C, Frid A, Gaspar R, y cols. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes*. 2010;2(3):168-179.
- 5 FITTER International Congress; 23 y 24 de octubre de 2015, en Roma, Italia. Sitio web de BD. <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=33000>. Acceso, 8 de junio de 2016.
- 6 Sitio web Fitter4Diabetes. <http://www.fitter4diabetes.com>. Acceso, 7 de junio de 2016.
- 7 Datos del estudio ITQ. Sitio web Tableau Public Adam Yeung's Profile. <http://tabsoft.co/23V6ofi>. Acceso, 8 de junio de 2016.
- 8 Hirsch L, Byron K, Gibney M. Intramuscular risk at insulin injection sites-measurement of the distance from skin to muscle and rationale for shorter-length needles for subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(12):867-873.
- 9 Wang W, Guo X, Shen G, y cols. Skin and subcutaneous thickness at insulin injection sites in Chinese patients with diabetes: clinical implications. *Diabetes Metab*. 8 de junio de 2016. [Epub previo a impresión] pii: S1262-3636(16)30402-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.010>.
- 10 Sun Z, Li Q, Ji L, y cols. Lipohypertrophy: prevalence, risk factors, clinical characteristics, and economic burden of insulin-requiring patients in China: póster, EASD Estocolmo, 2015. *Diabetologia*. 2015;58(suppl 1):S438-S439.
- 11 Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5): 445-453.
- 12 Bantle JP, Neal L, Frankamp LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycaemia in type 1 diabetes subjects. *Diabetes Care*. 1993;16(12):1592-1597.
- 13 Frid A, Lindén B. Intra-regional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabet Med*. 1992;9(3):236-239.
- 14 Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1980;92(1): 59-61.
- 15 Annersten M, Willman A. Performing subcutaneous injections: a literature review. *Worldviews Evid-Based Nurs*. 2005;2(3): 122-130.
- 16 Vidal M, Colungo C, Jansà M. Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (I). *Av Diabetol*. 2008;24(3):255-269.
- 17 Frid A, Gunnarson R, Gunther P, Lindén B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care*. 1988;11(1):41-45.
- 18 Vaag A, Handberg A, Lauritzen M, Henriksen JE, Pedersen KD, Beck-Nielsen H. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection. *Diabetes Care*. 1990;13(1):74-76.
- 19 Thow J, Johnson A, Fulcher G, Home P. Different absorption of Isophane (NPH) Insulin from subcutaneous and intramuscular sites suggests a need to reassess recommended insulin injection technique. *Diabet Med*. 1990;7(7):600-602.
- 20 Jain SM, Pandey K, Lahoti A, Rao PK. Evaluation of skin and subcutaneous tissue thickness at insulin injection sites in Indian, insulin naïve, type-2 diabetic adult population. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(5):864-870.
- 21 Catambing I, Villa M. Ultrasonographic measurement of skin and subcutaneous thickness at insulin injection sites among adult Filipinos with diabetes. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2014; 29(1):24-32.
- 22 Sim KH, Hwang MS, Kim SY, Lee HM, Chang JY, Lee MK. The appropriateness of the length of insulin needles based on determination of skin and subcutaneous fat thickness in the abdomen and upper arm in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2014;38(2):120-133.
- 23 Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1519-1530.
- 24 Lo Presti D, Ingegnesi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(7):525-533.
- 25 Seidenari S, Giusti G, Bertoni L, y cols. Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound. *Dermatology*. 2000;201(3):218-222.
- 26 Marran K, Segal D. SKINNY—Skin thickness and Needles in the Young. *S Afr J CH*. 2014;8(3):92-95.
- 27 Smith CP, Sargent MA, Wilson BP, Price DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child*. 1991;66(7):879-882.
- 28 Lippert WC, Wall EJ. Optimal intramuscular needle-penetration depth. *Pediatrics*. 2008;122(3):e556-e563.
- 29 Birkebaek NH, Johansen A, Solvig J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus: need for individualization of injection technique? *Diabet Med*. 1998;15(11):965-971.
- 30 Thow J, Home P. Insulin injection technique: depth of injection is important. *BMJ*. 1990;301(6742):3-4.
- 31 Tafeit E, Möller R, Jurimae T, Sudi K, Wallner SJ. Subcutaneous adipose tissue topography (SAT-Top) development in children and young adults. *Coll Antropol*. 2007;31(2):395-402.
- 32 Strauss K. Insulin injection techniques. *Pract Diabetes Int*. 1998; 15(6):181-184.
- 33 Thow J, Coulthard A, Home P. Insulin injection site tissue depths and localization of a simulated insulin bolus using a novel air contrast ultrasonographic technique in insulin treated diabetic subjects. *Diabet Med*. 1992;9(10):915-920.
- 34 Vora JP, Peters JR, Burch A, Owens DR. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin subcutaneous blood flow, and anthropometry. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1484-1493.
- 35 Hildebrandt P. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand*. 1991;603:S41-S45.
- 36 de la Peña A, Yeo KP, Linnebjerg H, y cols. Subcutaneous injection depth does not affect the pharmacokinetics or glucodynamics of insulin lispro in normal weight or healthy obese subjects. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(4):824-830.
- 37 Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, y cols. Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26(6):1531-1541.
- 38 Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, Gibney MA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(3):329-338.
- 39 Schwartz S, Hassman D, Shemet J, y cols. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6mm needle versus a 29 gauge x 12.7mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(10):1663-1678.
- 40 Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in

- obese patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(7):737-741.
- 41 Fleming D, Jacober SJ, Vanderberg M, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care*. 1997;20(3):244-247.
 - 42 Frid A, Lindén B. Clinically important differences in insulin absorption from the abdomen in IDDM. *Diabetes Res Clin Pract*. 1993;21(2):137-141.
 - 43 Zehrer C, Hansen R, Bantle J. Reducing blood glucose variability by use of abdominal insulin injection sites. *Diabetes Educ*. 1985; 16(6):474-477.
 - 44 Henriksen JE, Djurhuus MS, Vaag A, y cols. Impact of injection sites for soluble insulin on glycaemic control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with a multiple insulin injection regimen. *Diabetologia*. 1993;36(8):752-758.
 - 45 Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia*. 1994;37(4):377-380.
 - 46 Henriksen JE, Vaag A, Hansen IR, Lauritzen M, Djurhuus MS, Beck-Nielsen H. Absorption of NPH (isophane) insulin in resting diabetic patients: evidence for subcutaneous injection in the thigh as preferred site. *Diabet Med*. 1991;8(5):453-457.
 - 47 Mudaliar SR, Lindberg FA, Joyce M, y cols. Insulin aspart (B28 aspinsulin): a fast-acting analog of human insulin: absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 1999;22(9):1501-1506.
 - 48 Rave K, Heise T, Weyer C, y cols. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin: comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med*. 1998;15(9):747-751.
 - 49 Frid A. Fat thickness and insulin administration: what do we know? *Infusystems Int*. 2006;5(3):17-19.
 - 50 Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab*. 2005;31(4):S7-S24.
 - 51 Ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, y cols. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437-1440.
 - 52 Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care*. 2000; 23(6):813-819.
 - 53 Brown A, Steel JM, Duncan C, Duncan A, McBain AM. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. *Diabet Med*. 2004;21(6):604-608.
 - 54 Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*. 1999;354(9190):1604-1607.
 - 55 Kaiser P, Maxeiner S, Weise A, y cols. Assessment of the mixing efficiency of neutral protamine Hagedorn cartridges. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):652-657.
 - 56 Broadway CA. Prevention of insulin leakage after subcutaneous injection. *Diabetes Educ*. 1991;17(2):90.
 - 57 Annersten M, Frid A. Insulin pens dribble from the tip of the needle after injection. *Pract Diabetes Int*. 2000;17(4):109-111.
 - 58 Occupational Safety and Health Administration. Occupational exposure to bloodborne pathogens: needlesticks and other sharps injuries: finale rule. *Fed Regist*. 2001; 66(12):5317.
 - 59 Directiva del Consejo 2010/32/CE. Sitio web del Diario Oficial de la Unión Europea. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:134:0066:0072:EN:PDF>. Acceso, 9 de junio de 2016.
 - 60 La Directiva exige específicamente: "eliminar el uso innecesario de material cortopunzante mediante la aplicación de cambios en la práctica y sobre la base de los resultados de la evaluación de riesgos, proporcionando dispositivos médicos que incorporen mecanismos de protección de diseño seguro". Directiva del Consejo 2010/32/CE, Diario Oficial de la Unión Europea, L134/71 y L134/69.
 - 61 Directrices de la NACO (National AIDS Control Organisation) de India. Sitio web de la NACO. <http://www.naco.gov.in/NACO>. Acceso, 8 de junio de 2016.
 - 62 Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire study: injecting complications and the role of the professional. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1224-1230.