

RECOMENDACIONES SOBRE TÉCNICAS DE INYECCIÓN Y TITULACIÓN DE INSULINAS PARA PERSONAS CON DIABETES

RECOMMENDATIONS ON TECHNIQUES OF INSULIN INJECTION AND TITRATION FOR PEOPLE WITH DIABETES

Víctor Commendatore¹, María Cristina Faingold (coordinadora)², Gustavo Frechtel³, Graciela Fuente⁴, María Amelia Linari⁵, Carla Musso⁶, Miriam Tonietti⁷

RESUMEN

Introducción: dada la existencia de limitaciones importantes que pueden influir en la técnica de inyección y por consiguiente en la evolución sobre el tratamiento de la diabetes mellitus se realizaron estas recomendaciones, las cuales fueron adaptadas culturalmente a nuestro país.

Materiales y métodos: se realizó una revisión bibliográfica vinculada a las técnicas de inyección de insulina, las formas de titulación de la misma y el uso de otros fármacos inyectables como el glucagón y los análogos de GLP1. Se estudiaron las barreras terapéuticas en el tratamiento con insulina y el rol que ocupa la educación sobre este tema dentro del equipo de salud tratante.

Conclusiones: existe una amplia oferta de insulinas y sus análogos. Es responsabilidad del equipo de salud conocer las características de las mismas y realizar las indicaciones más adecuadas para conseguir las metas glucémicas propuestas para cada paciente en particular, disminuir el riesgo de las complicaciones asociadas a la enfermedad y contribuir a la mejor calidad de vida posible para todas las personas con DM.

Palabras clave: diabetes mellitus, insulina, titulación, glucagón, análogos de GLP1.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015; Vol. 49 (13-31)

ABSTRACT

Introduction: given the existence of significant limitations that may influence the injection technique and, therefore the evolution of the treatment of diabetes mellitus these recommendations were performed, which were adapted culturally to our country. **Material and methods:** A literature review linked to insulin injection techniques, forms of titration, and use of other injectable drugs such as glucagon and GLP-1 analogs was performed. **Therapeutic barriers to insulin therapy and the role of education on this subject within the attending healthcare team.** **Conclusions:** There is a wide range of insulins and analogues available. It is the responsibility of the healthcare team to know their characteristics and make the most appropriate indications to achieve glycemic targets set for each individual patient, decrease the risk of complications associated with the disease and contribute the best possible quality of life for all people with DM.

Key words: diabetes mellitus, insulin, titration, glucagon, GLP1 analogues.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2015; Vol. 49 (13-31)

¹ Víctor Commendatore. Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos. Sin conflictos de interés

² María Cristina Faingold. Responsable Médico del Servicio de Endocrinología de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Médica de planta del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Conflictos de interés: disertante o consejo asesor Novo Nordisk, Sanofi

³ Gustavo Frechtel. Jefe del Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Sirio Libanés. Jefe de División Genética del Hospital de Clínicas (UBA). Sin conflictos de interés

⁴ Graciela Fuente. Jefa de la Unidad de Nutrición del Hospital C. Durand. Conflictos de interés: disertante Novo Nordisk

⁵ María Amelia Linari. Coordinadora de la Sección de Endocri-

nología y Nutrición UOM/NORMED seccional Vicente López. Sin conflictos de interés

⁶ Carla Musso. Servicio de Endocrinología y Diabetes de la Unidad Asistencial Dr. César Milstein. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Conflictos de interés: disertante o consejo asesor Novo Nordisk, Sanofi, Lilly, Química Montpellier, Gador

⁷ Miriam Tonietti. Médica Pediatra. Médica especialista en Nutrición. Médica de planta del Servicio de Nutrición del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Sin conflictos de interés

Contacto del autor: María Cristina Faingold

E-mail: mfaingold@intramed.net

Correspondencia: La Rioja 951 (C1221ACI), CABA, Argentina.

Tel.: (5411) 4053-1494

Fecha de trabajo recibido: 05/01/15

Fecha de trabajo aceptado: 18/02/15

- 1 INTRODUCCIÓN**
- 2 METODOLOGÍA**
- 3 CONTENIDOS**
 - 3.1 Barreras e importancia de la educación**
 - 3.1.1 Barreras
 - 3.1.2 Educación y desafíos
 - 3.2 Descripción de los dispositivos de aplicación de insulina**
 - 3.2.1 Jeringas
 - 3.2.2 Lapiceras
 - 3.2.3 Agujas para lapiceras
 - 3.2.4 Sistemas de inyección subcutánea sin agujas
 - 3.2.5 Infusores
 - 3.3 Técnicas de inyección de insulina**
 - 3.3.1 ¿Por qué se elige el tejido celular subcutáneo para la inyección?
 - 3.3.2 Grosor del tejido celular subcutáneo y de la piel
 - 3.3.3 Largo de las agujas en niños y adolescentes
 - 3.3.4 Forma correcta de realización del pliegue
 - 3.4 Etapas biológicas especiales**
 - 3.4.1 Niños y adolescentes
 - 3.4.2 Adultos mayores
 - 3.4.3 Embarazo
 - 3.5 Cuidados de las zonas de inyección**
 - 3.5.1 Lipodistrofias
 - 3.5.2 Sangrado y hematomas
 - 3.6 Técnicas de aplicación de glucagón y análogos de GLP1**
 - 3.7 Sitios de inyección**
 - 3.7.1 Momento de la inyección
 - 3.8 Tratamiento del material descartable**
 - 3.9 Almacenamiento de la insulina**
 - 3.10 Situaciones especiales**
 - 3.10.1 Viajes
 - 3.10.2 Situaciones de catástrofe
 - 3.11 Clasificación de las insulinas**
 - 3.11.1 Clasificación de las insulinas según el tiempo de duración de su acción
 - 3.12 Titulación**
 - 3.12.1 Objetivos de control glucémico en adultos
 - 3.12.2 Ajuste de dosis. Autotitulación
 - 3.12.3 Autocontrol
- 4 CONCLUSIONES**
- 5 REFERENCIAS**
- 6 ANEXOS**

1 INTRODUCCIÓN

La evidencia ha demostrado que la variabilidad de la glucosa puede conducir a resultados fuera de los objetivos de control glucémico o metabólico en las personas con diabetes mellitus (DM), y esta observación es común entre los que usan terapias inyectables. Con el avance de la tecnología, nuevos estudios identificaron temas importantes e influyentes relacionados con la técnica de inyección de agujas como: la longitud y el calibre de la aguja a utilizar, el índice de masa corporal de la persona con DM, el espesor del tejido celular subcutáneo, la suspensión de la insulina a utilizar, la elección del lugar de la inyección y la rotación, la existencia de complicaciones por la aplicación o lipodistrofias, entre otros. Éstas y otras observaciones pueden interferir y generar dolor, hematomas, alteraciones en la absorción de insulina o mayores fluctuaciones de los niveles glucemia¹. Fue a partir del año 2009, con la presentación del estudio TITAN², que surgieron revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con este tema. Hasta ese momento la evidencia, posiblemente por la poca relevancia asignada o el desconocimiento en el área de investigación, no reflejó estudios convincentes, consistentes y representativos que demostraran seguridad, eficacia o recomendaciones claras³.

El propósito de estas recomendaciones es revisar la información existente y adaptarla culturalmente a nuestra región. Esta evidencia se vincula a las técnicas de inyección de insulina, las formas de titulación de la misma y el uso de otros fármacos inyectables como el glucagón y los análogos de GLP1, incluso conocer las barreras terapéuticas en el tratamiento con insulina y enfatizar el rol que ocupa la educación sobre el tema en el equipo de salud tratante. Las mencionadas están dirigidas al equipo de salud que trabaja con personas con DM con necesidad de inyección de insulina y/o aplicación de glucagón o análogos de GLP1. Se debe destacar que estas recomendaciones se aplican a la mayoría de los pacientes con necesidad de inyección pero es inevitable que haya excepciones para lo cual se deberán ajustar a cada individuo.

2 METODOLOGÍA

Las recomendaciones se realizaron con un grupo de especialistas integrantes de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), quienes se basaron en los últimos estudios y publicaciones existentes y las clasificaron según nivel de evidencia

descriptos en las Tablas 1 y 2. Se analizó que cumplieran con criterios de pertinencia y se evaluó el nivel de la recomendación; asimismo se adaptó culturalmente. Para cada contenido se redactaron antecedentes y fundamentos como información introductoria, seguido por la recomendación propiamente dicha en texto sombreado y resaltado.

Nivel de evidencia	
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de diagnóstico de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de diagnóstico con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de diagnóstico bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de diagnósticos con alto riesgo de sesgo
3	Estudios de informe de casos o serie de casos
4	Opinión de expertos

Tabla 1: Niveles de evidencia utilizados para la conformación de las recomendaciones. Fuente: adaptado SIGN 50⁴.

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Evidencia compuesta por estudio clasificado 2++ directamente aplicable a la población diana de la guía o que demuestra gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados 2+
C	Evidencia compuesta por estudio clasificado 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía o que demuestra gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados 1++ ó 1+
D	Evidencia de nivel 3 ó 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+
E	Consenso del equipo redactor

Tabla 2: Grados de recomendaciones utilizados para la conformación de las recomendaciones. Fuente: adaptado SIGN 50⁴.

3 CONTENIDOS

3.1 Barreras e importancia de la educación

3.1.1 Barreras

Uno de los principales retos en la aplicación de las técnicas de inyección de insulina lo constituyen las barreras, las cuales pueden ser psicosociales, físicas, culturales o pertenecientes al equipo de salud. Las barreras psicosociales incluyen: los miedos a la insulina propiamente dicha por considerarla el último recurso o el fracaso al tratamiento en la DM2, testimonios negativos, percepción de empeoramiento de la enfermedad en DM2, riesgo de sufrir hipoglucemias, temor al pinchazo, ansiedad a la inyección, condicionamiento al estilo de vida, inseguridad ante la complejidad del tratamiento o la edad, las limitaciones, el aislamiento, el estigma social y la sensación de dependencia. Por su parte, las barreras físicas se refieren a: las limitaciones en la movilidad ya sea por la edad biológica o por limitaciones visuales, motrices y/o neurológicas. Las barreras culturales comprenden la presencia de analfabetismo, la falta de comprensión oral o escrita, culturas o creencias diferentes a las del equipo de salud o la incomprensión de una conducta que pareciera invasiva como la acción de pincharse. Por último, las barreras propias del equipo de salud tratante se refieren a: dudas acerca de la eficacia del tipo de tratamiento, aumento de la demanda asistencial por la complejidad del tratamiento, temor a la negación del paciente, sensación de fracaso terapéutico, temor a la no adherencia, riesgo de hipoglucemia y aumento de peso, entre otras⁵.

3.1.2 Educación y desafíos

Es fundamental que el equipo de salud resalte las ventajas que aportará el nuevo tratamiento y asigne dedicación a la instrucción sobre la técnica de inyección, la conservación y el cuidado del material (A3).

Para el desempeño de la enseñanza, lograr una buena gestión, reducir la variabilidad de absorción y optimizar el efecto farmacológico se debe tener en cuenta la necesidad de: conocer la anatomía de las zonas de inyección y los diferentes perfiles de absorción de los distintos agentes en los tejidos; contar con la aceptación y el convencimiento por parte del paciente; la educación siempre debe ser individualizada según las características de cada uno; las sesiones educativas no deben prolongarse más de 30 minutos; dejar que el paciente se expre-

se y preguntarle sobre lo que sabe o conoce del tema; en lo posible disponer de la colaboración de algún familiar o persona del entorno del enfermo; contemplar el rechazo inicial como una reacción normal y por consiguiente dar apoyo emocional al paciente; intentar la autonomía del paciente en la administración del tratamiento pues esto redundará positivamente en su calidad de vida.

Las decisiones relacionadas a la inyección deben realizarse en un contexto de discusión donde el paciente interactúe con el equipo de salud.

La evidencia demuestra que educar complementando actividades en un ambiente grupal favorece el cumplimiento y la adherencia. Autores como Menéndez proponen como método de educación en la técnica de insulinización una sistemática de aprendizaje desarrollada en tres días:

- *Primer día:* aclarar y eliminar conceptos erróneos; detallar en qué consiste el tratamiento con insulina, su preparación, conservación y precauciones; asignar pautas y los horarios o momentos de aplicación; desarrollar como tema la hipoglucemia; las causas, signos, síntomas y conducta a seguir (incluyendo el uso de glucagón); consensuar con el paciente los objetivos de su glucemia capilar; determinar la glucemia capilar; inyectar la primera dosis.

- *Segundo día:* valorar el estado de ánimo, las posibles limitaciones y resolver dudas; revisar técnica y zonas de inyección; controlar la forma de automonitoreo glucémico y el registro del mismo.

- *Tercer día:* revisar los conocimientos y habilidades; dar las recomendaciones en forma conjunta sobre el plan de tratamiento, la alimentación y el ejercicio, complicaciones de la inyección y cómo evitarlas; ajustar, de ser necesario, la dosis de insulina; instruir sobre situaciones especiales (viajes, excursiones, infecciones, etc.); transmitir siempre una actitud positiva; establecer criterios de urgencia y consulta inmediata o concurrencia a una guardia; entregar material educativo en forma escrita⁶ (A3).

Es importante conocer los retos o desafíos psicológicos más frecuentes según el grupo etario al que pertenezca el paciente⁷. Para ampliar las nociones sobre los mencionados, los dividimos en niños, adolescentes y adultos:

- *Niños:* la infancia abarca desde el nacimiento hasta el comienzo de la pubertad. En esta etapa los niños y sus padres suelen estar muy ansiosos. El miedo y la ansiedad se pueden aliviar al practicar inyectarse respectivamente los padres y el niño con una inyección de solución salina. A me-

nudo se sorprenden de lo relativamente fácil de la inyección (B3).

En los más pequeños ayudan las técnicas de distracción o terapias por medio del juego, sin implicar engaños (por ejemplo, la inyección en un animal de peluche), mientras que los niños mayores responden mejor a las terapias cognitivo-conductuales (secuencia de imágenes, ensayos, el uso de incentivos) (B3).

El educador debe preguntar sobre el dolor que percibe el paciente ya que éste puede incomodarlo y no suele ser tema de abordaje en forma espontánea.

Si bien no es frecuente en nuestro país, el uso de catéteres o dispositivos de inyección puede ayudar al comienzo para reducir el temor a las inyecciones y mejorar la adherencia^{2,3}.

- *Adolescentes:* comprende desde la pubertad hasta los 18 años. En esta etapa muchos pacientes son reacios a la inyección y omiten las aplicaciones de insulina, algunas veces por olvido y otras para evitar presiones de otras personas, dolores, por simple rebeldía o por asociar la insulino-terapia con la posibilidad de aumento de peso. Es importante enseñar que un olvido o un desliz no es sinónimo de fracaso terapéutico siempre que no se torne cotidiano; incluso flexibilizar horarios de aplicación de insulina acorde a determinadas situaciones (fiestas, salidas, vacaciones, etc.) puede favorecer la adherencia al tratamiento.

La presencia de discordancia entre la dosis de insulina y los valores glucémicos o la pérdida de peso significativa sin fundamento, es motivo para pensar en omisiones de aplicación de insulina (B3). A su vez se requiere permitir espacios donde expresar sus sentimientos, en especial temores, frustraciones y luchas^{2,3}.

- *Adultos:* se observa una resistencia psicológica a la inyección con insulina tanto en el paciente como en algunos profesionales de la salud. La fobia o aversión a la inyección en el adulto está descrita por el temor a la aguja como también por la ansiedad a la situación en sí.

Se debe educar a los pacientes desde el comienzo que la insulino-terapia es una opción más del tratamiento de la diabetes posible de ser necesaria en situaciones específicas, desde el inicio o a futuro, combinada o no con otro tipo de medicación, sin considerar esto como un fracaso.

Hacer uso de imágenes, contar anécdotas y testimonios sirven como herramientas de educación para fundamentar experiencias que mejoran la

calidad de vida. Se aconseja enfatizar en las metas de objetivos metabólicos y la importancia del control glucémico a corto y largo plazo, incluso atender a la forma de expresarse y evitar el uso de términos que se asemejen a un castigo o amenaza^{2,3} (A3).

3.2 Descripción de los dispositivos de aplicación de insulina

3.2.1 Jeringas

Las jeringas para la aplicación de insulina han resultado instrumentos probados y seguros, que evolucionaron a través del tiempo desde las antiguas de vidrio, adaptadas a este fin luego del descubrimiento de la insulina en 1921, a las actuales, pequeñas, descartables, precisas, seguras y confiables, incorporadas al mercado por Becton & Dickinson en 1961. En países como Estados Unidos, un gran porcentaje de usuarios emplea este método, dado que la cobertura de salud no cubre en forma directa las lapiceras. Constituyen el sistema más común para la inyección de insulina por diferentes motivos:

- Resultan muy económicas.
- Pueden mezclarse dos insulinas para ser inyectadas en la misma aplicación.
- Están disponibles en diferentes tamaños y con diferentes opciones de agujas.
- Tienen amplia disponibilidad en el mercado.
- Son compatibles con todas las insulinas existentes⁸.

Actualmente existen diferentes empresas que fabrican y comercializan jeringas de insulina con una amplia gama de productos; algunas las hacen con agujas incorporadas, que ahora son más cortas y delgadas, con un afilado adecuado y lubricadas con el objeto de hacer la penetración más suave y amigable. La concentración habitual de la inmensa mayoría de las insulinas provistas en el mercado es de 100 U de insulina en 1 ml y esto obviamente se traslada a los dispositivos de aplicación, aunque aún se comercializan jeringas de 80 y 40 U en 1 ml. Como se puede observar en los catálogos de una de las marcas presentes en el país, existen muchas opciones:

- Escala de 0,5 en 0,5, de 1 en 1, y de 2 en 2 unidades.
- De 0,3, 0,5 y 1,0 ml, que se eligen de acuerdo a la dosis habitual.
- Con agujas incorporadas de 6 mm/31G (0,226 mm) y 8 mm/30G (0,255 mm).
- Con sistema de cobertura de la aguja de seguridad para evitar pinchazos accidentales de 1,0 ml con aguja de 12,7mm/29G (0,286 mm).

3.2.2 Lapiceras

Una de las barreras más importantes para la insulino terapia es su aplicación, dado que las tradicionales jeringas y agujas, a pesar de su notable evolución en los últimos años, consumen más tiempo, son más incómodas, se asocian con mayor probabilidad de errores de dosificación⁹ y se relacionan en general a procedimientos más dolorosos. La incorporación de las lapiceras para la aplicación de insulina (LAI) en sus diferentes versiones demostró una precisión y exactitud que las hace sumamente confiables en la práctica clínica.

Las LAI presentan diferentes atractivos tanto en sus versiones prellenadas descartables para la aplicación de insulina (LDAI), como en las reutilizables con cartucho reemplazable (LRAI):

- Se comercializan con todas las formulaciones disponibles de insulina.
- En su mayoría sólo tienen la posibilidad de aumentar la dosis de unidad en unidad, aunque también existen opciones que van de 0,5 en 0,5 de unidad y de 2 en 2 unidades.
- Presentan funciones de memoria para recordar la dosis previa, disponibles sólo en sus versiones LRAI, aunque este avance no haya demostrado mejoría del control glucémico¹⁰.
- Están disponibles en diferentes colores para facilitar su diferenciación visual.
- Cuentan con sistemas donde la presión ejercida para la aplicación es variable o fija, a través de un botón en la parte superior o de un gatillo lateral.

Aunque todas las LAI tienen muchos elementos en común, es importante que cada usuario se familiarice con la que usa en particular con el objeto de minimizar la posibilidad de cometer errores por las diferencias entre métodos. Para la elección de las LAI, es preciso evaluar las diferentes aptitudes de las mismas, como la facilidad en la colocación de los cartuchos o la disponibilidad de botones de aplicación que no hagan necesarias destrezas extra para aplicar la dosis; esto es importante a tener en cuenta en personas con dificultades motoras como las secundarias a neuropatía o artritis. Otro aspecto interesante es disponer de *clicks* audibles para que aquellas personas con problemas visuales puedan percibirlos, tanto para la carga como para detectar que la dosis se ha inyectado completamente. Por todo lo expuesto, resultan de gran ayuda para que muchos pacientes con DM alcancen los objetivos terapéuticos propuestos¹¹.

Para una mejor elección del dispositivo, en lo que respecta a la administración de insulina, sería conveniente evaluarlo junto al paciente en relación a las posibilidades y limitaciones que éste presente. Son ejemplo las limitaciones visuales, la disminución de la movilidad en las manos o la reducción de la destreza secundaria al túnel carpiano, etc. (A3). Deberíamos tener en cuenta que no todas las lapiceras son idénticas: existen diferentes trabajos que analizan la precisión y la exactitud de los aplicadores, la fuerza necesaria para infundir la dosis elegida, tanto si ésta es baja, mediana o alta, y si esto finalmente influye significativamente para facilitar la inyección y la adherencia al plan de insulización¹². Las ventajas de las lapiceras son (B2):

- Permiten una dosificación más exacta.
- Producen menos molestias durante la aplicación por utilizar agujas más pequeñas.
- Brindan mejor calidad de vida por parte del usuario.
- Son de uso más simple para poblaciones específicas como ancianos, niños, adolescentes o embarazadas.
- Son más aceptadas socialmente.
- Permiten mayor flexibilidad y facilidad de uso en la vida diaria.

Para evaluar la precisión y exactitud de las LAI, la International Organization for Standardization (ISO) a la norma ISO 11608-1:2000 establece los parámetros de confiabilidad en tres niveles de dosificación (bajas, medias y altas) que varían según los límites de administración del dispositivo en estudio.

Entre las lapiceras que existen en el mercado, se deben evaluar diferentes aspectos que hacen al confort del paciente dentro del marco de la efectividad clínica establecida por las normas ISO que regulan a estos aplicadores (Ver Anexo 1). Podríamos inferir que dentro de nuestra práctica clínica los utilizables en el mercado a la fecha son seguros. Con la posible excepción de los niños pequeños, en los que su uso es controversial dado que a bajas dosis, el rango de lo aplicado muestra una dispersión cercana a 0,5 U, lo que nos inclinaría a elegir aplicadores *junior* que permiten utilizar de a media unidad.

3.2.3 Agujas para lapiceras

Desde la introducción de las LAI a mediados de la década de 1980, el diseño de las agujas para estos aplicadores mejoró con el objeto de satisfacer las necesidades de los usuarios; de esta manera se han vuelto cada vez más cortas, de diámetros

menores y paredes más delgadas. Con el objeto de profundizar este proceso, se desarrollaron agujas de paredes extra finas, manteniendo el mismo diámetro exterior, similar calibre con paredes más finas, lo cual resulta en un diámetro interior un 30% mayor.

La International Organization for Standardization standard 9626 1991-09-01 especifica los diámetros interiores mínimos admisibles para agujas 31G de paredes habituales y de paredes delgadas (0,114 y 0,125 mm respectivamente) y para agujas 32G (0,089 y 0,105 mm respectivamente). Esto debe tenerse en cuenta porque pequeños cambios en el diámetro interno incrementan substancialmente el flujo y reducen, de acuerdo a la ley de Poiseuille, la presión ejercida sobre el dispositivo necesaria para mantenerlo¹⁶.

Las agujas de paredes extra delgadas se estudiaron en relación a las preferencias de los usuarios por medio de diferentes test con los que se evaluaron distintos aspectos como la fuerza que realiza el pulgar, el tiempo de inyección, el dolor, la facilidad para inyectarse y el tiempo hasta completar la aplicación¹⁶.

Otros factores a analizar son aquellos que afectan la percepción del dolor durante las inyecciones subcutáneas:

- En relación a la droga inyectada: volumen, temperatura, sus conservantes, el solvente, etc.
- En relación a las agujas: diámetro, largo, suavidad, lubricación, filo, diseño de su bisel en relación a sus ángulos y facetas, etc.

Actualmente la mayoría de las agujas tiene tres facetas, pero existen en el mercado modelos de cinco, las que reducirían considerablemente la percepción dolorosa y la fuerza de inserción. Estas diferencias entre agujas de tres y cinco biseles fueron demostradas en voluntarios sanos y en pacientes (ver Anexo 2)¹⁷.

La manipulación rutinaria de las LAI con sus respectivas agujas no está libre de riesgos; sorprendentemente se considera en algunos trabajos como la causa más frecuente de punciones accidentales entre enfermeras y cuidadores de ancianos, muy por encima de la manipulación de jeringas con agujas, tanto al usarlas como al intentar colocar nuevamente el capuchón¹⁸. Estos resultados son controversiales porque existe otro trabajo que aporta a favor de la satisfacción de las enfermeras que atienden a pacientes internados durante la utilización de LAI, no habiendo reportes en este informe respecto a que el uso de estos dispositivos aumente el riesgo de

punciones accidentales por parte de los usuarios¹⁹.

Afortunadamente en la actualidad existen múltiples opciones seguras de agujas lo que permite adaptar la elección a los diferentes usuarios, aumentar el confort y consecuentemente la adhesión al tratamiento instituido (B3).

3.2.4 Sistemas de inyección subcutánea sin aguja (no existentes en Argentina)

Existen otros sistemas de aplicación de insulina que funcionan al inyectarla en el tejido celular subcutáneo por medio de un sistema de aire comprimido sin utilizar agujas. Este método no es nuevo, dado que años atrás se comercializaron productos que empleaban el mismo principio y luego se discontinuaron. Si bien está aprobado por la FDA, habiéndose presentado trabajos en los que se demuestra su no inferioridad respecto a la aplicación con LAI²⁰, el sistema impresiona por su utilización laboriosa y no queda claro cómo lo debería manejar un paciente con múltiples dosis de insulina. El aspecto más relevante en cuanto a su uso clínico es que luego de la administración de análogos ultrarápidos, comparado contra una LAI, se demostró un acortamiento del tiempo hasta el pico de acción ($51,3 \pm 6,4$ vs $91,9 \pm 10,2$ min; $p=0,003$) y una disminución de la hiperglucemia durante la primera hora ($154,3 \pm 20,8$ vs $196,3 \pm 18,4$ mmol/min; $p=0,041$); esta mejoría temprana postprandial podría ser beneficiosa para limitar estas excursiones glucémicas pero se requieren aún más estudios para evaluar la seguridad del sistema²¹.

3.2.5 Infusores

La Sociedad Argentina de Diabetes, a través de un Comité de Expertos, ha redactado documentos respecto de las recomendaciones para el uso de estos dispositivos y las indicaciones de los métodos disponibles en la página web^{22,23}.

3.3 Técnicas de inyección de insulina

En el tratamiento crónico, la forma de administración de insulina es la subcutánea ya sea a través de jeringas específicas (1 cc) para insulina o lapiceras con cartuchos descartables o prellenadas. Las manos y el sitio de inyección deberán estar perfectamente limpios. Si el paciente utiliza insulina NPH o bifásica se deberá homogeneizar la mezcla por método de "rolado" (*rolling* o movimiento de frotación del cartucho colocado entre las palmas de ambas manos enfrentadas) hasta que se observe uniforme a través del vidrio

transparente del cartucho, jeringa o vial²⁴⁻²⁸ (A2).

Para evitar el espacio muerto, se debe asegurar que haya una gota de insulina en el extremo de la aguja y verificar que no existan burbujas de aire que modifiquen la dosis total requerida²⁹⁻³⁰ (A3).

Cuando se utilizan lapiceras prellenadas, el paciente no puede controlar (sobre todo si se trata de cantidades pequeñas de insulina) si la insulina realmente fluyó hacia el tejido, por lo tanto, conviene asegurarse, previo a la inyección, que el flujo no esté obstruido.

3.3.1 ¿Por qué se elige el tejido celular subcutáneo (SC) para la inyección?

El tejido intradérmico presenta un flujo sanguíneo altamente variable y el muscular tiene una elevada vascularización que aumenta aún más luego del ejercicio. Por el contrario el SC presenta un flujo sanguíneo escaso y estable, lo que asegura una absorción menos errática.

3.3.2 Grosor del tejido celular SC y de la piel

El grosor de la piel, en los sitios de inyección, es de alrededor de 2 mm en promedio y el mismo no varía significativamente con la edad, sexo, IMC ni raza. El SC, en cambio, varía considerablemente, por lo tanto:

- Se debe examinar al paciente para constatar el largo de aguja adecuado al SC de cada paciente.
- Se puede indicar que realice un pliegue, si se considera que el SC es escaso.

En los adultos, la inyección probablemente sea dolorosa con una aguja de 6 mm y la absorción de insulina se realice en forma anómala. Con la aguja de 8 mm la inyección también es dolorosa y la absorción de la insulina es más rápida debido a que es altamente probable que la misma penetre directamente en el tejido muscular.

Las agujas de 4, 5 y 6 mm pueden utilizarse incluso en pacientes obesos. La mayoría de los adultos no requiere pliegue, particularmente con agujas de 4mm. El ángulo de la inyección puede ser de 90°. En el caso que el paciente sea muy delgado puede requerir la realización de un pliegue. No hay razón médica para utilizar agujas >8 mm. Los pacientes que usen agujas ≥ 8 mm deben realizar pliegue o inyectar a 45° (A2).

3.3.3 Largo de aguja en niños y adolescentes

El largo apropiado es crítico en niños y adolescentes para evitar la inyección intramuscular (IM),

la cual puede ser dolorosa, empeorar el manejo y causar hipoglucemias. El tejido SC es casi igual en ambos sexos hasta la pubertad; luego las niñas ganan más masa adiposa que los niños, por lo cual éstos pueden tener más riesgo de inyección IM. No hay razón médica para usar agujas >6 mm.

Si el niño es delgado, puede requerir la realización de un pliegue, sobre todo cuando efectúe la inyección en las extremidades. Si se utilizan agujas de 6 mm, la inyección deberá hacerse a 45° y con pliegue (A1).

Con las agujas de 4 mm se puede inyectar a 90° sin necesidad de pliegue, no obstante los niños muy delgados pueden requerirlo (A1).

Si sólo se cuenta con agujas de 8 mm (los que usan jeringas), debe realizarse pliegue y colocar la aguja a 45° (A1).

3.3.4 Forma correcta de realización del pliegue (Figura 1) (A3)

- Usar el índice y el pulgar (en lo posible ayudar con el dedo medio).
- Utilizar la mano entera pone en riesgo de arrastrar músculo con el SC.
- No debería comprimirse con demasiada fuerza, de manera que no cause dolor.

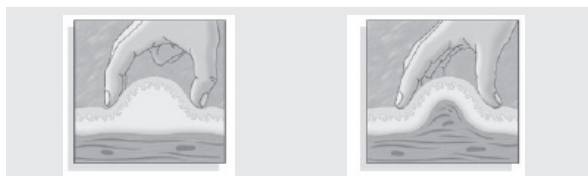


Figura 1a: Forma correcta. Figura 1b: Forma incorrecta.

La secuencia óptima sería:

1. Hacer el pellizco.
2. Pinchar e inyectar la insulina lentamente.
3. Dejar la aguja en el pliegue por 10 segundos.
4. Retirar la aguja de la piel.
5. Soltar el pellizco.

Para que no se produzca dolor por la inyección, se aconseja:

- Administrar la insulina a temperatura ambiente³¹⁻³².
- Asegurar la ausencia de burbujas en la jeringa.
- Aguardar que el alcohol tópico se evapore.
- Relajar el músculo de la zona.
- Penetrar rápidamente la piel³³.
- Mantener la dirección de la aguja.

3.4 Etapas biológicas especiales

3.4.1 Niños y adolescentes

Los niños presentan más disconfort con las inyecciones de insulina que los adultos y varias veces se niegan a rotar los sitios de inyección. La distracción puede ser una herramienta útil (A2).

El grosor de la piel es discretamente menor en los niños que en los adultos³⁴ y virtualmente igual en ambos sexos hasta la pubertad, después de la cual, los varones ganan más masa muscular, por lo tanto tienen más riesgo de recibir inyecciones en el tejido muscular³⁵⁻³⁶.

3.4.2 Adultos mayores

Los adultos mayores tienen mayor riesgo de presentar menor destreza, alteraciones visuales, de audición y cognitivas. Es posible que la lapicera prellenada sea un método más fácil para este grupo etario³⁷⁻³⁹ (B2).

Si están a cargo de un cuidador, éste debe ser entrenado en la aplicación de la insulina así como en el tratamiento y prevención de las hipoglucemias.

En los pacientes con dificultades visuales se debe instruir en escuchar los *clicks* de la lapicera de insulina para contar las unidades.

3.4.3 Embarazo

Las mujeres que continúan aplicando la insulina en el abdomen deben ser instruidas en la correcta realización del pliegue⁴⁰ (B2). Deben evitar la inyección alrededor de la zona umbilical, sobre todo en el tercer trimestre (C3).

3.5 Cuidados de la zona de inyección

Cambiar la zona ante signos de lipohipertrofia, inflamación o infección; a su vez, desinfectarla previa a la inyección.

La inyección a través de la ropa (utilizada circunstancialmente por los pacientes para los bollos) no se asoció a resultados adversos, pero cabe recordar que no admite realización de pellizco o visualizar el sitio de inyección⁴¹ (B3).

Es importante señalar que sólo un 36% de los pacientes manifestó que se les examinaba la piel en cada visita y que el 28% ni siquiera recuerda que le hayan examinado las zonas por lo menos en una ocasión⁴²⁻⁴³ (A3).

3.5.1 Lipodistrofias

No se debe inyectar sobre lipodistrofias dado que la absorción es muy variable, no obstante va-

rios pacientes lo hacen, especialmente porque la inyección en esta zona se percibe menos.

La detección de la lipohipertrofia requiere de la visualización de la misma, pero también de palpación, ya que algunas lesiones se palpan pero no son objetivables visualmente⁴⁴.

La inyección de insulina en un sitio con lipohipertrofia puede retrasar la absorción de la misma o hacerla errática, lo cual empeoraría el control metabólico⁴⁵⁻⁴⁶. Por ende, se recomienda:

- Inspeccionar los sitios de inyección, al menos una vez al año (preferentemente en cada visita si se trata de población pediátrica). Se debe entrenar al paciente sobre la autoinspección⁴⁷ (A2).
- Demarcar con tinta los extremos de la lesión es útil para controlar su evolución; también fotografiarla, si es visible.
- No se debe inyectar en el área de lipohipertrofia hasta que el sitio haya retornado a la normalidad (puede demorar meses o años)⁴⁸⁻⁴⁹ (A2).
- Si se pasa la inyección de insulina de un sitio con lipohipertrofia a un sitio normal, recordar disminuir la dosis de insulina⁴⁹ (A2).
- Para prevención: usar insulinas humanas purificadas, rotar los lugares de inyección y no reutilizar agujas⁵⁰⁻⁵¹ (A2).

3.5.2 Sangrado y hematomas

Al entrar la aguja en el tejido SC, puede romperse un vaso y producir sangrado local o un hematoma. Cambiar el largo de la aguja puede ser una solución para estas situaciones⁵² (A2).

3.6 Técnicas de aplicación de glucagón y análogos de GLP1

Para la inyección de los análogos de GLP1 se deben seguir las mismas recomendaciones que para la aplicación de insulina⁵³ (A2). Los mismos pueden inyectarse en cualquiera de los sitios indicados para la insulina, ya que su velocidad de absorción no parece depender del lugar de su aplicación⁵⁴ (A1).

El glucagón liofilizado debe ser disuelto utilizando el diluyente que se proporciona y no deberá usarse a concentraciones superiores a 1 mg (1 unidad/ml). Para su preparación: disolver el glucagón liofilizado inyectando el contenido completo de la jeringa con diluyente dentro del frasco; agitar el frasco con suavidad hasta que el glucagón se disuelva completamente y recargar la jeringa con la suspensión obtenida. La solución de glucagón a emplearse debe ser transparente y de consis-

tencia semejante al agua. Se puede inyectar en forma subcutánea, intramuscular o intravenosa⁵⁵.

3.7 Sitios de inyección

Los sitios para la administración subcutánea de insulina incluyen: la parte superior de los brazos, la región superior de los glúteos, el abdomen y los muslos.

Los sitios de inyección deben inspeccionarse antes de la aplicación para evaluar la presencia de edema, inflamación, infección o lipodistrofia. Las inyecciones deben realizarse previo lavado de manos y se debe desinfectar el sitio si no estuviera limpio o si la inyección se realiza en ambientes con altas tasas de diseminación de infecciones (por ejemplo, en un hospital).

Estudios demostraron que la mejor manera de resguardar el tejido subcutáneo es la adecuada rotación de los sitios de inyección para evitar la lipohipertrofia que resulta en casi el 50% de los pacientes que usa insulina (A2). La absorción de la insulina puede verse reducida en un 25% de los sitios de lipohipertrofia y resultar en un inadecuado control metabólico. Aunque la hipertrofia es la forma más frecuente de distrofia con el uso de las insulinas más purificadas, algunos informes actuales señalan la reaparición de lesiones atróficas⁵⁶.

La rotación se realiza inicialmente dentro de la misma área de inyección (brazo, pierna) previo a comenzar el uso de un nuevo sitio (Figura 2).

Se debe evitar la aplicación de insulina en lunares y cicatrices, así como respetar una distancia de al menos 5 cm alrededor del ombligo. En cada consulta se debe realizar la inspección de los sitios de aplicación para evaluar la presencia de lipodistrofia (A3). El paciente debe ser educado para inspeccionar sus sitios de aplicación y detectar la hipertrofia del tejido subcutáneo⁵⁷⁻⁵⁸. También se debe seleccionar adecuadamente el tamaño de las agujas para garantizar la administración en el tejido subcutáneo con una profundidad adecuada⁵⁹.

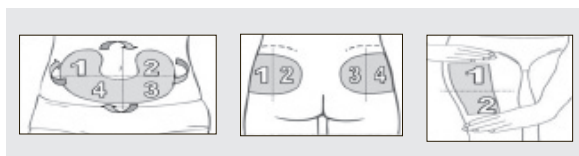


Figura 2: Sitios de inyección.

3.7.1 Momento de la inyección

Para lograr un reemplazo con insulina que re-

produzca la secreción fisiológica normal se requiere una insulina de acción basal continua con el agregado de bolos de insulina durante los períodos prandiales. Hasta hace poco tiempo, el régimen basal consistía en la administración de insulina NPH dos a tres veces al día, con la adición prandial de insulina regular. Luego del desarrollo de los análogos de insulina, este reemplazo se ha hecho más viable, con ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre las insulinas humanas.

Varios estudios demostraron que los análogos de acción rápida (aspártica, lispro, glulisina) se absorben más rápidamente que la insulina regular, lo que provee un comienzo de acción más rápido con una duración metabólica más breve. De este modo, el control de la excursión prandial de la glucemia es menor. Pueden ser administrados inmediatamente antes de comer y aún después del comienzo de la comida. Por la brevedad de la acción metabólica, también con los análogos rápidos se reduce el riesgo de hipoglucemia postprandial.

Los análogos de acción prolongada (glargina, detemir y degludec) han sido diseñados para cubrir la secreción basal, con un perfil más plano que la NPH. De esta manera, su uso se asocia con un menor número de hipoglucemias, sobre todo nocturnas. Su efecto metabólico es equivalente, dosis dependiente y puede durar hasta 24 horas. Es importante que por su perfil de acción y duración, la dosis (que puede realizarse a cualquier hora del día) se administre cada día en el mismo horario⁶⁰⁻⁶², a excepción de degludec que ofrece la posibilidad de aplicarla en un horario diferente, mientras se respete un mínimo de 8 horas y un máximo de 32 horas entre inyecciones.

En relación a la insulina regular, su uso prandial era habitual antes de la aparición de los análogos rápidos. Su absorción desde el sitio de inyección es más lenta comparada con la tasa de aparición de glucosa en la circulación después de las comidas, lo que resulta en hiperglucemia postprandial por su lenta tasa de descenso de los niveles de glucemia plasmáticos circulantes; al mismo tiempo se incrementan los riesgos de hipoglucemia postprandial tardía. Por lo tanto se debe inyectar 30 a 45 minutos antes de la comida.

Los análogos rápidos (lispro, aspártica y glulisina) tienen la capacidad de disociarse rápidamente en dímeros y monómeros en el sitio de inyección, por lo que resultan en una rápida y alta actividad máxima de insulina. Su administración puede ha-

cerse 5 minutos antes de la comida; no obstante, por su rápida absorción, pueden aplicarse incluso hasta inmediatamente al finalizar la comida⁶³.

Las insulinas premezcladas permiten en una sola inyección cobertura basal y postprandial a dosis fijas y representan un método relativamente simple y accesible de aplicación de insulina. Habitualmente se recomiendan dos a tres aplicaciones al día antes de las comidas principales.

- NPH/regular 70/30: las limitaciones de esta presentación son un pico de acción más prolongado (2-5 horas) y una mayor duración de acción del componente de insulina rápida (6-10 horas), lo que hacen que esta formulación no resulte fisiológicamente ideal para cubrir los picos glucémicos postprandiales y se puede asociar a un mayor riesgo de hipoglucemia. Se recomienda aplicarla 30 minutos antes de la ingesta de los alimentos⁶⁴.

- NPH-lispro-75/25 y aspártica/protamina-aspártica cristalizada mezclada-30 (30% aspártica, libre-70% aspártica-protamina cristalizada): ambos análogos premezclados deben administrarse entre 5 y 15 minutos antes de la ingesta de los alimentos⁶⁵.

3.8 Tratamiento del material descartable

Se considera material descartable a las jeringas, agujas, lancetas, tiras reactivas, cartuchos y lapiceras de insulina. En caso de emplear jeringas para inyectar insulina, se recomienda no reutilizarlas. La reutilización no garantiza su esterilidad (A2).

- *Desecho de jeringas y agujas*: se debe hacer de manera segura, cortando la aguja de la jeringa para que no sea reutilizada. Es aconsejable comprar un dispositivo que corta, atrapa y encierra la aguja. No se debe cortar la aguja con tijeras. Si no destruyen las agujas, deben descartarse con la tapa. Colocar la aguja o toda la jeringa en una botella resistente de plástico opaco (no transparente) y con tapa a rosca o en una caja de metal o plástico. No usar un recipiente que la aguja pueda perforar ni reciclar su recipiente de jeringas⁶⁶ (A3).

En cada región hay diferentes medidas para adoptar con el material médico descartable. Se debe consultar a la entidad encargada de la basura en la ciudad correspondiente sobre el método para cumplir con las normas.

En caso de viajes se aconseja regresar a casa las jeringas usadas. Para transportarlas, se deben colocar en un recipiente resistente, como una caja plástica y dura⁶⁷. Las lapiceras de insulina sin agujas pueden descartarse como el resto de la basura (B3).

3.9 Almacenamiento de insulina

Los viales de insulina, ya sean abiertos o cerrados, generalmente duran un mes cuando se almacenan a temperatura ambiente (23-26°C). Un vial se considera abierto si el sello de aluminio se remueve y el caucho se perfora.

Si el vial o cartucho de insulina se almacenan en la heladera, se consideran en buen estado hasta la fecha de caducidad; un vial abierto, aún en la heladera, se debe utilizar antes del mes (A2).

Para el almacenamiento de la insulina se recomienda guardarla en la heladera, excepto el frasco o lapicera de insulina que está en uso, el cual puede quedar a temperatura ambiente, dado que inyectarse insulina fría puede causar más dolor. Para evitarlo se sugiere guardar, sin exposición al sol o altas temperaturas, el frasco de insulina en uso, por ejemplo, en un cajón. La insulina que se guarda a temperatura ambiente dura aproximadamente un mes. Los frascos adicionales deben almacenarse en la heladera.

La insulina no debe guardarse cerca de fuentes de mucho calor o frío, ni en el congelador, bajo la luz directa del sol o en la guantera de un auto. Se debe tener en cuenta su fecha de vencimiento.

Se debe examinar que la insulina regular no tenga partículas ni color inusual. En caso de insulina NPH, no deberían encontrarse cristales, partículas pequeñas o aglomeraciones en el cartucho o la lapicera. Con la insulina NPH se deben realizar movimientos suaves hasta lograr que los cristales se conviertan en una solución⁶⁸ (A2). Algunos consejos a tener en cuenta son:

- Proteger la insulina (cartuchos, viales, lapiceras) de temperaturas extremas.
- No dejarla a la luz del sol.
- No guardar en el congelador porque se inactiva.
- No guardarla cerca de radiadores, estufas, calentadores o aires acondicionados.
- No dejarla en el vehículo durante días calurosos o muy fríos.

3.10 Situaciones especiales

3.10.1 Viajes

En caso de viajes, las personas con diabetes deben llevar un informe médico y placa o tarjeta que las identifique como diabéticas, además de la medicación (pastillas, insulinas, glucagón, azúcar, jeringas, lapiceras, medidor de glucemia, tiras de sangre y orina, lancetas) siempre en el equipaje de

mano y en mayor cantidad de la necesaria. En caso de viajar en avión, no debe despacharse la insulina debido a las bajas temperaturas de la bodega.

Se deben ajustar los esquemas de insulina de acuerdo a los horarios del viaje y considerar las diferencias horarias en el país al cual se viaja (C3). En principio lo más recomendable es mantener el reloj con la hora del lugar de salida y colocar la insulina y comer de acuerdo a esa hora. Al comenzar el día en el lugar de destino, inyectar la dosis matinal habitual. Aumentar los autocontroles los primeros días. Las dosis de insulinas para bolos o correcciones antes de las comidas se deben mantener o incluso aumentar⁶⁸.

3.10.2 Situaciones de catástrofe

Las personas con diabetes deben estar preparadas para cualquier emergencia. Es necesario tener suministros adicionales para asegurarse que puede continuar su tratamiento para conservar su salud.

- Medicamentos y suministros: las personas con diabetes que requieren medicamentos y suministros deben estar preparadas como para afrontar un período de dos semanas con las reservas disponibles. Los insumos básicos incluyen insulina, jeringas o lapiceras, medidores, tiras, lancetas y toallitas con alcohol. Si el tratamiento es con insulina, asegurarse de que hay suficiente glucosa en tabletas o geles, jeringas, desinfectante de manos, un recipiente para jeringas usadas, un paquete frío y kit de glucagón de emergencia. Si se utiliza la bomba de insulina, tener baterías de repuesto, equipos de infusión, dispositivos de inserción y cinta adhesiva.

- Alimentos: disponer de suficientes alimentos no perecederos para al menos tres días.

- Documentación: para tener en cuenta ante cualquier evacuación. Los medicamentos en una lista con las dosis y las prescripciones adicionales para cada uno firmado por un médico. La información de contacto como el nombre de los médicos con sus números de teléfono junto con la tarjeta de seguro. Los registros personales de salud deben estar a mano como una copia del plan de tratamiento de la diabetes, con la medicación, las dosis y los horarios de las comidas, junto con el registro de automonitoreo glucémico. Tan pronto como se produce la emergencia, las personas con diabetes deberían dar conocer su condición a las autoridades⁶⁸.

3.11 Clasificación de las insulinas

Se distinguen dos grandes grupos dentro de la familia de las insulinas: nativas y análogos de insulina. Dentro de las primeras existen aquellas que se obtienen por tres procedimientos:

- Elaboración desde el páncreas de origen animal (bovino o porcino).
- Transpeptidación de insulina porcina (insulina semisintética).
- Técnica de ADN recombinante que permite obtener una insulina con la misma secuencia aminoacídica que la hormona producida por el páncreas humano.

Las dos primeras prácticamente no se utilizan en la actualidad, pero todavía se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico. Dentro del grupo de insulinas nativas existen diferencias básicas en la estructura dadas por los diferentes orígenes de las mismas⁷⁴ (Tabla 3).

Insulina	Cadena A aa 8	Cadena A aa 10	Cadena B aa 30
Humana	Treonina	Isoleucina	Treonina
Porcina	Treonina	Isoleucina	Alanina
Bovina	Alanina	Treonina	Alanina

Tabla 3: Diferencias en las cadenas de insulina, según su origen.

Las insulinas humanas son producidas por tecnología ADN recombinante; uno de los métodos utilizados es la introducción del gen de proinsulina en la *Escherichia coli*, que recibe la información necesaria para la producción de la misma, realizándose posteriormente la separación del péptido C⁷⁵. Si bien existen otros métodos, todos tienen el mismo fundamento.

Los análogos de insulina se han desarrollado por la variación de la secuencia de aminoácidos en la molécula de la hormona y agregados de ácidos grasos de cadena larga, lo que permitió lograr formulaciones con modificaciones farmacocinéticas (comienzo de acción, duración de la actividad de la hormona) con el objetivo de mejorar las respuestas glucémicas de los pacientes.

3.11.1 Clasificación de las insulinas según el tiempo de duración de su acción

De acuerdo a la duración de su acción, las insulinas se clasifican en:

- Ultra rápidas.
- Rápidas.
- Intermedias.

- Prolongadas.
- Ultraprolongadas.
- Bifásicas.

- *Insulinas de acción ultra rápida o prandial*

Estos análogos de insulina se encuentran en los dispositivos en forma de hexámeros, pero al ser inyectados por vía subcutánea se disocian rápidamente en monómeros lo que determina que se eleve su concentración en sangre a los pocos minutos de aplicados. De este modo se alcanza un pico insulinémico mayor que con la insulina rápida; su máximo de acción se manifiesta a la hora de inyectadas, desapareciendo su efecto antes de las 4 horas de la aplicación. Esta propiedad permite distinguirlas de la insulina de acción rápida en tres aspectos: a) su acción se inicia casi inmediatamente; b) la insulinemia es más elevada; c) su efecto desaparece más rápidamente⁷⁶⁻⁷⁷ (Figura 3).

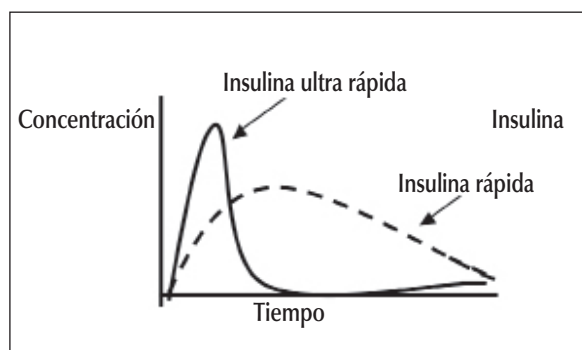


Figura 3: Características cinéticas de la insulina ultra rápida.

La última formulación de acción ultra rápida que se obtuvo en la práctica diabetológica fue glulisina, en la que se sustituyó el aminoácido asparagina por lisina en B3 y de lisina por ácido glutámico en B29 (Tabla 4).

Denominación	Acción	Modificaciones estructurales
Lispro	Ultra rápida	Translocación de aminoácidos 28-29 en la cadena B (prolina-lisina, cambia a lisina-prolina)
Aspártica	Ultra rápida	Sustitución de aminoácido prolina por ácido aspártico en posición B28
Glulisina	Ultra rápida	Sustitución del aminoácido asparagina por lisina en B3 y de lisina por ácido glutámico en B29

Tabla 4: Análogos de insulina de acción prandial.

Glulisina se caracteriza por no contener zinc en la molécula (es la única insulina que no lo tiene) lo cual favorece una absorción más rápida que los otros análogos de acción prandial⁷⁸. Todos pueden

mezclarse con insulinas de acción intermedia sin que pierdan o modifiquen las cualidades mencionadas anteriormente.

- Insulinas de acción rápida

Se denomina también insulina regular o corriente, es de pH neutro, con un contenido de 0,04 mg% de zinc como aditivo para mantener la estabilidad de las moléculas (que se encuentran asociadas como hexámeros). Al ser inyectada en el tejido celular subcutáneo persiste en su formato hexamérico, con una separación en dímeros y luego en monómeros progresiva. Esta cinética determina que el pasaje al torrente circulatorio sea más lento que la de los análogos de acción ultra rápida. Por lo tanto, la insulina de acción rápida comienza a actuar entre los 20 y 30 minutos luego de inyectada, alcanza su pico máximo de acción entre las 2 y 3 horas, y finaliza su efecto hacia las 6 a 8 horas de la administración. Debe tenerse en cuenta que la dosis modifica este perfil de actividad, ya que cuando es elevada retrasa el efecto máximo y extiende la duración de la acción⁷⁹. La insulina regular inyectada por vía intravenosa tiene una vida media de 5 minutos, y es la indicada para el tratamiento de las emergencias hiperglucémicas cetoacidóticas donde puede administrarse en perfusión venosa continua. Las características cinéticas de la insulina regular hacen que sea necesario aplicarla por lo menos 30 minutos antes de las comidas, lo que dificulta la vida diaria de los pacientes. A pesar de esta limitación, en la actualidad aún se usan. Cabe destacar que pueden mezclarse con insulinas de acción intermedia conservando cada una de sus propiedades. También pueden adicionarse a diversas soluciones como: isotónica, glucosada o de bicarbonato. Su absorción es más rápida cuando se inyecta en la zona peri umbilical.

- Insulinas de acción intermedia

Son las más frecuentemente utilizadas para el tratamiento de todas las formas clínicas de la DM. La más empleada es la NPH (Neutral Protamin Hagedorn), también conocida como insulina isofane; cristaliza en forma tetragonal y en su formulación (de pH neutro) contiene 0,04 mg de zinc y 0,4 mg de protamina por cada 100 UI. La protamina es una proteína básica de carga positiva constituida en su mayor parte por arginina y se obtiene del esperma de peces (salmón o trucha). La adición de la protamina es la que produce la prolongación de la duración de acción de la insulina NPH. La misma es de 12 a 15 horas con su máxima actividad luego de 5 a 7

horas, y un comienzo de acción entre los 60 y 90 minutos luego de aplicada por vía subcutánea. Debido a su cinética, esta insulina no consigue con una sola inyección obtener una insulinemia basal adecuada; esta situación se mejora con la utilización de dos o tres dosis diarias de NPH, aunque aún con estos esquemas es muy difícil que se obtenga un perfil insulinémico semejante al fisiológico⁸⁰. A pesar de estas limitaciones, la insulina NPH continúa siendo de gran utilidad en la práctica diabetológica.

Otra formulación de acción intermedia es la insulina lenta, con una duración de acción muy similar a la insulina NPH. Se caracteriza por tener un elevado contenido de zinc (aproximadamente 0,2 mg/100UI), no contiene protamina, es una mezcla de cristales de insulina (70%) con insulina amorfa (30%). Tanto la insulina NPH como la lenta pueden mezclarse con análogos de acción ultra rápida o con insulina rápida, manteniendo cada una en los componentes de la mezcla sus características individuales. Si a esta insulina se le incrementa el contenido de zinc a 2 mg/100UI y se le agrega protamina, se obtiene la insulina zinc protamina que se ha usado durante mucho tiempo, aunque actualmente su empleo prácticamente ha desaparecido; se caracteriza por una duración de acción mayor que las intermedias referidas anteriormente, por lo que presenta el inconveniente de que cuando se inyecta en horas de la mañana puede producir hipoglucemias nocturnas⁸¹.

- Insulinas análogas de acción prolongada y ultraprolongada

La insulina NPH (que es la de acción intermedia más usada) presenta tres inconvenientes desde el punto de vista farmacocinético: a) su pico de acción es entre las 4 a 6 horas de inyectadas por vía subcutánea; b) la rápida disminución de su actividad ocurre entre las 8 a 10 horas de comenzar su acción; c) la elevada variabilidad de absorción intraindividual condiciona respuestas glucémicas muy oscilantes. Con el objeto de disminuir estas limitantes y especialmente reducir el riesgo de hipoglucemias (fundamentalmente las nocturnas), se desarrollaron análogos de insulina de acción prolongada; en la actualidad están disponibles la glargina, detemir y degludec, considerándose esta última de acción ultraprolongada. Estas formulaciones se obtuvieron por dos principios que cambian la estructura de la insulina humana; el primero de ellos fue la modificación del punto isoeléctrico mediante la sustitución y adición de aminoácidos a la

insulina humana recombinante de lo que resulta un análogo ácido soluble, que precipita en microcristales al ser inyectada en el tejido subcutáneo donde el pH es neutro (glargina). El segundo principio utilizado es la prolongación de la duración de la acción por medio de la unión con ácidos grasos saturados (detemir y degludec)⁸¹⁻⁸² (Tabla 5).

Denominación	Acción	Modificaciones estructurales
Glargina	Prolongada	Sustitución del aminoácido glicina por asparagina en posición A21 y adición de 2 aminoácidos arginina al carbono terminal de cadena B
Detemir	Prolongada	Remoción del aminoácido treonina de B30 y agregado de un ácido graso de 14 carbonos (mirístico) a la lisina en posición B29
Degludec	Ultra-prolongada	Remoción del aminoácido treonina de B30 y agregado de un ácido graso de 16 carbonos (hexadecandioil) a través del ácido glutámico que actúa como "espaciador"

Tabla 5: Modificaciones estructurales de los análogos de duración prolongada y ultraprolongada.

- Insulinas bifásicas

Con el objetivo de conseguir un perfil fisiológico de la acción de la insulina se constituyeron las formulaciones de insulinas premezcladas o análogos de insulina, denominadas bifásicas. Su característica principal es que luego de inyectadas producen un primer pico de acción y luego mantienen su actividad hipoglucemiante durante un tiempo comprendido de entre 4 y 8 horas. En nuestro país se cuenta con la mezcla de insulina NPH (70%) con regular (30%) y también con la combinación del análogo aspártica soluble (30%) más aspártica-protamina (70%). También se dispone de lispro (25 ó 50%) y lispro protaminizada (75 ó 50%), confiriéndole la actividad bifásica correspondiente. La estabilidad de estas mezclas en los frascos o cartuchos es excelente. El análogo protaminizado tiene una acción muy similar a la NPH; algunos estudios demostraron que la mezcla de análogos permite un mejor control de la glucemia postprandial, tanto en personas con DM tipo 1 o tipo 2⁸³⁻⁸⁴, con un esquema más sencillo de aplicación. Debe tenerse en cuenta que cuando es necesario incrementar la dosis de estos componentes bifásicos, se aumentan tanto la fracción de acción rápida u ultra rápida como la protaminizada.

3.12 Titulación

3.12.1 Objetivos de control glucémico en adultos

Uno de los temas que ha generado debate en el campo de la diabetes es la respuesta al siguiente interrogante: ¿cuáles deben ser los parámetros de control glucémico que debemos proponer a nuestros pacientes con DM? En los últimos años se ha logrado una posición con respecto a las cifras planteadas como meta a alcanzar para que el paciente enfoque su tratamiento conociendo las mismas.

En 2010 la Sociedad Argentina de Diabetes publicó la Guía de Tratamiento para pacientes con DM tipo 2⁶⁹ con la propuesta de alcanzar de manera global un valor menor del 7%, pero adecuando esta cifra a la situación biológica y médica que transita el individuo. Se tomó en consideración la edad y los riesgos de presentar episodios de hipoglucemia (especialmente en los pacientes añosos, elevando a 7,5% la HbA1c) y se sugirió un valor menor al 6,5% en aquellas personas con diabetes con larga expectativa de vida y bajo riesgo de hipoglucemia. Según las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) de 2014⁶⁸, lo aconsejable en todos los pacientes con DM (tipo 1 y 2) es reducir la HbA1c por debajo o alrededor del 7%, ya que ha demostrado disminuir las complicaciones microvasculares asociadas a la enfermedad, asimismo con evidencia sobre el impacto en la afectación macrovascular. Se sugieren además objetivos más rigurosos (HbA1c <6,5%) en pacientes que pueden alcanzar estas cifras sin un riesgo exagerado de eventos hipoglucémicos u otros efectos adversos relacionados con el tratamiento. Éstos serían los que cumplen con algunas características, como corta evolución de la enfermedad, esperanza de vida prolongada y ausencia de patología cardiovascular y de disautonomía para evitar la falta de percepción de las hipoglucemias.

Los objetivos menos exigentes (HbA1c <8%) pueden ser apropiados para personas con DM con antecedentes de hipoglucemias severas (dado el impacto negativo sobre miocardio y cerebro), expectativa de vida acotada y complicaciones micro y macrovasculares avanzadas. También debieran considerarse a aquellos pacientes con larga evolución de la enfermedad que a pesar de realizar todas las indicaciones correctamente y con la suficiente educación diabetológica y las dosis adecuadas de la medicación incluyendo la insulina, no consiguen un objetivo glucémico óptimo, probablemente de-

bido a la sumatoria de mecanismos fisiopatológicos que atentan contra una estabilidad glucémica aceptable. En esta situación, es preferible ser más conservador en las metas de control porque prima la seguridad del paciente. Si se consideran los valores de glucosa que se plantean como objetivos, según la ADA, es adecuado que el paciente maneje glucemia de ayunas y preprandiales entre 70-130 mg/dl, y glucemia postprandiales menores a 180 mg/dl (2 horas después de haber empezado a comer). En definitiva el concepto que se sostiene actualmente es que el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente en particular⁶⁸ (A2).

El análisis de estudios tan relevantes como el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁷⁰ en personas con DM tipo 1 y el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁷¹ en el caso de la DM tipo 2 ha demostrado en definitiva que la mejoría del control glucémico se asocia con una disminución de las tasas de complicaciones microangiopáticas. El seguimiento de las cohortes del DCCT en el estudio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)⁷² alientan a la obtención de los niveles glucémicos planteados previamente en pos de la disminución del riesgo de complicaciones vasculares asociadas a la DM. Además se pone énfasis en el concepto de la "memoria metabólica" o "efecto de legado o herencia" que muestra que los beneficios del buen control metabólico en forma precoz pueden tener un efecto prolongado, comprendiendo tanto las complicaciones microvasculares como macrovasculares⁷³.

3.12.2 Ajuste de dosis. Autotitulación

Cuando se decide iniciar tratamiento con insulina en un paciente con diabetes tipo 2 se debe establecer previamente (A3):

- El objetivo del control metabólico, definiendo un determinado valor de HbA1c para ese paciente en particular.
- Revisar el cumplimiento del plan dietoterápico.
- Establecer su adherencia al tratamiento con antidiabéticos orales.

Existen tres tipos de regímenes de insulina que comúnmente pueden utilizarse en el comienzo de la insulinización:

- Basal.
- Premezcla.
- Basal-bolo.

La insulina premezcla y la insulina basal-bolo se asocian con mayor ganancia de peso y riesgo de hi-

poglucemia, sobre todo con la utilización de un régimen de premezcla. Tanto el mayor desarrollo de hipoglucemia como la mayor complejidad de ambos regímenes en cuanto a su aplicación pueden hacer perder la adherencia del paciente al nuevo tratamiento con insulina. También se debe reconocer un mayor descenso de HbA1c con insulina premezcla y basal-bolo con respecto a insulina basal⁸⁵⁻⁸⁶.

Es conveniente, entonces, comenzar la insulinización con una insulina basal dada su mayor simplicidad y su perfil de mayor seguridad.

La terapia con insulina debe decidirla el médico, y la dosis puede titularla el propio paciente con apoyo del médico o del equipo de salud (A3). Un estudio comparó el inicio de la terapia insulínica por un especialista en diabetes o por un médico general entrenado en diabetes, siendo similares los niveles de HbA1c obtenidos así como las tasas de hipoglucemia⁸⁷.

Antes de iniciar la terapia insulínica, el médico clínico debe estar seguro que el paciente es capaz de monitorear su propio nivel de glucosa en sangre, que reconoce los síntomas de hipoglucemia o la define de acuerdo al valor obtenido en el automonitoreo y está entrenado en cómo actuar en consecuencia. Aquí es donde juega un rol fundamental la educación diabetológica del paciente con diabetes. En esta etapa, de inicio de la insulino-terapia, es conveniente que el paciente cuente con un número de teléfono del médico tratante o de un integrante del equipo para contactarlo ante alguna duda o complicación que pueda surgir.

Una vez iniciada la insulino-terapia, también es conveniente que los pacientes que a consideración del médico clínico se encuentren adecuadamente entrenados, inicien su propia titulación de la insulina a partir de protocolos diseñados para este fin. Son varios los trabajos que han demostrado que la autotitulación de las dosis de insulina por el paciente convenientemente entrenado es segura y efectiva para lograr adecuados descensos de la HbA1c⁸⁸⁻⁸⁹.

Los pacientes que utilizaron algoritmos definidos de autotitulación acoplados a esquemas de automonitoreo glucémico diario obtuvieron descensos similares en el nivel de HbA1c que los logrados por los médicos clínicos, entre 1 a 2,5% de A1c de acuerdo a los diferentes trabajos. También la autotitulación de la insulina implementada por los pacientes resultó en tasas de eventos hipoglucémicos semejantes comparada con los médicos clínicos, aunque los pacientes utilizaron mayores

de insulina (0,59 vs 0,40 U/Kg/día)⁹⁰⁻⁹¹.

Algunas consideraciones que deben tenerse en cuenta en el inicio de la insulino-terapia en pacientes con diabetes tipo 2, publicadas en el UKPDS⁹², son: la función de la célula beta declina con la evolución de la enfermedad y el adecuado control metabólico reduce las complicaciones crónicas de la diabetes, fundamentalmente las microangiopáticas.

El objetivo del control glucémico debe definirse en forma individual para cada paciente. Se debe tener en cuenta la actividad física y la alimentación (A3). Nunca titular la dosis de insulina a partir de una sola determinación de automonitoreo. La insulino-terapia es artesanal, las dosis son individuales y no existen regímenes universalmente aplicables, sólo guías de orientación.

Situaciones como hiperglucemia sostenida, poliuria, polidipsia y sobre todo pérdida de peso; una HbA1c persistentemente elevada a pesar del tratamiento con dosis máximas de antidiabéticos orales; presencia de situaciones clínicas intercurrentes (infecciosas, IAM, ACV, traumáticas, etc.) o el inicio de tratamiento con corticoides requieren indicación de insulino-terapia.

Los principios básicos de la titulación de insulina pueden resumirse de la siguiente manera:

- Para la insulina basal (insulina de acción intermedia o insulina análogo de acción prolongada) aplicada antes de dormir (*bed time*). Se debe ajustar la dosis de acuerdo al nivel de glucemia en ayunas hasta obtener el objetivo de control glucémico. Si la decisión es iniciar la insulina en forma diurna, aplicar antes del desayuno y ajustar la dosis de acuerdo a la glucemia antes del almuerzo y la cena (Tabla 6).

- Para la insulina premezcla en el desayuno y la cena. Se debe ajustar la dosis del desayuno de acuerdo al control glucémico de la cena (tener precaución con posibles hipoglucemias en el almuerzo) y se debe ajustar la dosis de la cena de acuerdo al nivel de la glucemia en ayunas (tener precaución con posibles hipoglucemias antes de dormir o durante la madrugada).

- Para el esquema basal plus o basal-bolo (a la basal se agrega insulina cristalina de acción rápida o insulina análogo de acción ultrarrápida). Basal-plus: rápida en la comida principal o en la que presente hiperglucemia postprandial. Basal-bolo: se agregan tres dosis de rápida a cada comida. En el esquema final generalmente el 50-60% de la dosis final corresponde a la insulina basal y el 40-50% a la de acción rápida.

Se debe ajustar la dosis del bolo previo a la

comida de acuerdo al nivel de glucemia obtenido por automonitoreo el día anterior:

- El bolo antes del desayuno de acuerdo a la glucemia 2 horas post desayuno o la glucemia previa al almuerzo.
- El bolo antes del almuerzo de acuerdo a la glucemia 2 horas post almuerzo o la glucemia previa a la merienda.
- El bolo antes de la merienda de acuerdo a la glucemia 2 horas post merienda o la glucemia previa a la cena.
- El bolo antes de la cena de acuerdo a la glucemia 2 horas post cena.

Régimen	Dosis de inicio	Indicador	Ajuste	Frecuencia del ajuste
Basal ⁹⁰	0,1-0,2 U/kg/d ó 10 U una vez diaria. Antes de ir a dormir (<i>bed time</i>)	Promedio de glucemia de tres días en ayunas	< 79 mg%: - 3U 80-110 mg%: sin cambios > 110- 250 mg%: + 2U > 250 mg%: + 4U	Cada 3 días
Basal	0,1-0,2 U/kg/d ó 10 U una vez diarias. En ayunas	Promedio de glucemia de tres días antes del almuerzo y la cena		
Premezcla ⁸⁸	6 U antes del desayuno y la cena	Promedio de glucemia de tres días en ayunas y antes de la cena	< 79 mg%: - 3U 80-110 mg%: sin cambios 111-140 mg%: + 3U 140-180 mg%: + 6U > 180 mg%: 9U	Cada 3-5 días
Basal-bolo ⁹³	Ajustar de acuerdo al objetivo: 160 mg% 2 hs. post-prandial	50% de la dosis diaria (DD), dividida en tres dosis: 50, 25 y 15% en la comida más abundante, media y más pequeña respectivamente	Si los valores de la glucemia 2 hs. post-prandiales < 79 mg%: - 3U 80-160 mg%: sin cambios 161-200 mg%: + 2U 200-250 mg%: + 3U sumar 1 U cada 50 mg% de aumento	Cada 7 días

Tabla 6: Protocolo de titulación de insulina.

3.12.3 Autocontrol

La Asociación Americana de Diabetes recomienda la realización de HbA1c cada tres meses en aquellos pacientes en los que se han realizado

cambios en la terapéutica o en los que no han logrado el objetivo de control propuesto. Cuando el control de la glucemia es estable, la A1c se puede realizar dos veces por año⁹⁴.

Debido a que la HbA1c presenta algunas limitaciones, fundamentalmente por representar la variación promedio de los niveles glucémicos cada tres meses, cobra importancia el automonitoreo glucémico para tomar decisiones en las modificaciones de la titulación en la insulino terapia.

Si se está titulando la dosis de insulina basal, se realiza una determinación de glucemia diaria por automonitoreo en ayunas. Si se está titulando un régimen con insulinas premezclas se deben realizar dos controles diarios por automonitoreo, y si se está titulando un régimen basal-bolo se efectuarán cuatro controles glucémicos diarios, pre o postprandial de las cuatro comidas diarias.

4 CONCLUSIONES

En la actualidad existe una amplia oferta de insulinas y sus análogos. Es responsabilidad del profesional actuante conocer las características de las mismas y realizar las indicaciones más adecuadas para conseguir las metas glucémicas propuestas para cada paciente en particular. El objetivo final es obtener la disminución del riesgo de las complicaciones asociadas a la enfermedad de base junto con la mejor calidad de vida posible para todas las personas con DM que utilicen este tipo de tratamiento.

5 REFERENCIAS

1. Mitchell VD, Porter K, Beatty SJ. Administration technique and storage of disposable insulin pens reported by patients with diabetes. *The Diabetes Educator* 2012 38: 651 originally published online. Citado: 20 June 2012. <http://tde.sagepub.com/content/38/5/651>.
2. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet J-P, Tubiana-Rufi N, Strauss K. The First UK Injection Technique Recommendations 2° Edition. Octubre 2011; p: 9-14.
3. Frida A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugele G, Liersch J, Letondeur C, Sauvaneth JP, Tubiana-Rufii N, Straussj K. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2011; 36.p: S3-S18.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50. First publication: 2008. Review: november 2011. www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/.
5. Federación Española de Asociaciones de Educadores en Diabetes. Guía práctica para educadores en diabetes. Inyección de insulina, 2007. <http://www.guiasalud.es/egpc/diabetes>.
6. Menéndez SA, García Soidán J, Navarro Pérez J, Goday Arno A, Gorgojo Martínez JJ, et al. Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulínización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. REDGEDAPS 2009; p: 11-13. <http://www.redgdps.org/pdf>.
7. Glasgow Diabetes Managed Clinical Network. Guidelines for in-

8. BD cuidados para la diabetes. Jeringas para insulina. Disponible en: <http://www.bd.com/mx/diabetes/main.aspx?cat=3258&id=3323>.
9. Coscelli C, Lostiab S, Lunettac M, et al. Safety, efficacy, acceptability of a pre-filled insulin pen in diabetic patients over 60 years old. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 173-177. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8529495>.
10. Danne T, Forst T, Deinhard J, et al. No effect of insulin pen with memory function on glycemic control in a patient cohort with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized open-label study. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6: 1392-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294785>.
11. Zahn JD. Analysis: desirable attributes of insulin injection pens that drive patient preference and compliance. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2011 Sep 1; 5 (5): 1210-1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208883/pdf/dst-05-1210.pdf>.
12. Pafili K, Papanas N. The importance of patient compliance with insulin pens: how can a new userfriendly pen help? *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014 May 11 (5): 629-32. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/17425247.2014.894505>.
13. Hemmingsen H, Niemyer M, Rye Hansen M, et al. A prefilled insulin pen with a novel injection mechanism and a lower injection force than other prefilled insulin pens. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 13, N° 12, 2011. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hemmingsen+H+2011>.
14. Pafili K, Papanas N. The importance of patient compliance with insulin pens: how can a new user-friendly pen help? *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014 May; 11 (5): 629-32. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/pdf>
15. Liebert MA, Krzywon M. Study on the dosing accuracy of commonly used disposable insulin pens. *Diabetes Technology & Therapeutics*, Vol. 14, N° 9, 2012. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3429299/pdf/dia.2011.0298.pdf>.
16. Aronson R, Gibney M, Oza K, et al. Insulin pen needles: effects of extra-thin wall needle technology on preference, confidence, and other patient ratings. *Clin. Ther.* 2013 Jul; 35 (7): 923-933. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0149291813003081/1-s2.0-S0149291813003081-main.pdf?_tid=6f6637a0-1061-11e4-ac4b-0000aacb362&acdnt=1405897319_20f4f10e1d2560e2a83d9782f6aec0e9.
17. Hirsch L, Gibney M, Berube J, et al. Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference and perceived pain in subjects with diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012 Mar 1; 6 (2): 328-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380774/pdf/dst-06-0328.pdf>.
18. Kiss P, De Meester M, Braeckman L. Needlestick injuries in nursing homes: the prominent role of insulin pens. *Control Hosp. Epidemiol.* 2008 Dec; 29 (12): 1192-4. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/pdfplus/10.1086/592407.pdf?acceptTC=true&jpdConfirm=true>.
19. Davis E, Bebee A, Crawford LA, Destache CH. Nurse satisfaction using insulin pens in hospitalized patients. *The Diabetes Educator*, 2009, 35: 799. Disponible en: <http://tde.sagepub.com/content/35/5/799.full.pdf+html>.
20. Zhou M, Wang Y, Dong Y, Sun Q, Li Y. A comparative study of the effects of needle free (INJEX30) versus insulin pen injection on insulin absorption in diabetic patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2013 Sep; 52 (9): 741-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24314163>.
21. Elsemiek E, Cees J, Bastiaan E. Needle-free jet injection of rapid-acting insulin improves early postprandial glucose control in patients with diabetes. *Diabetes Care.* November 2013, Vol. 36, N° 11 3436-3441. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/11/3436.abstract?sid=2ffac018-d309-4b49-9699-4ab8ecd3adc0>.
22. Costa Gil J, Ferraro M, Ruiz ML, y col. Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina. Disponible en: http://www.diabetes.org.ar/docs/2012_guia_bombas_insulina.pdf.

23. Sociedad Argentina de Diabetes. Comité de bombas de insulina. Tratamiento con infusión continua de insulina subcutánea <http://www.diabetes.org.ar/docs/recomendaciones.pdf>.
24. King L. Subcutaneous insulin injection technique. *Nurs Stand* 2003; 17:45-52.
25. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354: 1604-7.
26. Brown A, Steel JM, Duncan C, Duncun A, Mc Bain AM. An assessment of the adequacy of suspension of insulin in pen injectors. *Diabet Med.* 2004; 21:604-608.
27. Nath C. Mixing insulin: shake, rattle or roll? *Nursing* 2002; 32:10.
28. Springs MH. Shake, rattle, or roll? Challenging traditional insulin injection practices *Am. J. Nurs.* 1999; 99:14.
29. Bohannon NJ. Insulin delivery using pen devices. Simple-to-use tools may help young and old alike. *Postgrad Med.* 1999; 106:57-8.
30. Dejgaard A, Murmann C. Air bubbles in insulin pens. *Lancet* 1989; 334: 871.
31. Ahern J, Mazur ML. Site rotation. *Diabetes Forecast* 2001;54:66-68.
32. Perriello G, Torlone E, Di Santo S, Fanelli C, De Feo P, Santusano F, Brunetti P, Bolli GB. Effect of storage temperature on pharmacokinetics and pharmacodynamics of injectable therapy mixtures injected subcutaneously in subjects with type 1 (injectable therapy-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988; 31:811-815.
33. Ginsberg BH, Parkes JL, Sparacino C. The kinetics of injectable therapy administration by injectable therapy pen devices. *Horm. Metab. Research.* 1994; 26:584-587.
34. Seidenari S, Giusti G, Bertoni L, Magnoni C, Pellacani G. Thickness and echogenicity of the skin in children as assessed by 20-MHz ultrasound. *Dermatology* 2000; 201:218-22.
35. Frid A. Fat thickness and insulin administration, what do we know? *Infusystems Int.* 2006; 5: 17-9.
36. 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; 31:395-402.
37. Yakushiji F, Fujita H, Terayama Y, et al. The best insulin injection pen device for caregivers: results of injection trials using five insulin injection devices. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12:143-148.
38. Williams AS, Schnarrenberger PA. A comparison of dosing accuracy: visually impaired and sighted people using insulin pens. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2010; 4:514-521.
39. Masuda K, Aoki K, Kikuchi K, et al. Self-injection of insulin using appropriate support devices in handicapped subjects with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2010; 12:483-490.
40. Engström L, Jinnerot H, Jonasson E. Thickness of subcutaneous fat tissue where pregnant diabetics inject their insulin. An ultrasound study. *IDF Meeting Mexico City, 2000.*
41. Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care.* 1997; 20:244-247.
42. Joy SV. Clinical pearls and strategies to optimize patient outcomes. *Diabetes Educ.* 2008; 34:54S-59S.
43. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of injectable therapy injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct.* 1996; 26:159-161.
44. Seyoum B, Abdulkadir J. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique. *Trop Doct* 1996; 26:159-61.
45. Johansson UB. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005; 28:2025-7.
46. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, et al. Lipohypertrophy: Does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Obes. Metab.* 2009; 11:460-3.
47. Teft G. Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice. *J. Diab. Nursing* 2002; 6:20-3
48. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br. J. Nurs.* 2007; 16:520-4.
49. Jansá M, Colungo C, Vidal M. Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (II). [Update on insulin administration techniques and devices (II)]. *Av. Diabetol.* 2008; 24:255-69.
50. De Villiers FP. Lipohypertrophy a complication of insulin injections. *S. Afr. Med. J.* 2005; 95: 858-9.
51. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 104:106-10.
52. Kreugel G, Beter HJM, Kerstens MN, Maaten ter JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size on metabolic control and patient acceptance. *Europ. Diab. Nursing* 2007; 4:51-5.
53. Byetta Pen User Manual. Eli Lilly and Company, 2007.
54. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr EM, Wintle M, Fineman M. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic extendin-4) *Clin. Ther.* 2005; 27:210-5.
55. Prospecto Glucagen Hypokit. Disponible en: http://www.novonordisk.es/media/Prospectos/Diabetes/GlucaGen_Hypokit1_mg.pdf.
56. Rosenbloom A L. Insulin injection lipotrophy recidivus. *Pediatric. Diabetes* 2014; 15(1):73-74.
57. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet JP, Tubiana-Rufi N, Strauss K. Scientific advisory board for the third injection technique workshop. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2010 Sep; 36. Suppl 2:S3-1.
58. Siminerio L, Pearson T, Kulkarni K, et al. Strategies for insulin injection therapy in diabetes self-management. *The American Association of Diabetes Educators.* 2011.
59. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection. *Pediatric Diabetes* 2012, Vol. 13(7):525-33.
60. Hompesch M, Morrow L, Watkins E, Roepstorff C, Thomsen HF, Haahr H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses of insulin degludec in African American, white, and hispanic/latino patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2014. Apr 1; 36(4):507-15.
61. Roach P. New insulin analogues and routes of delivery: pharmacodynamic and clinical considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 2008; (9):595-610.
62. Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Søndergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2014 Feb; 15(1):27-33.
63. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clin. Ther.* 2007; 29 Suppl D:S145-52.
64. Wolnik B, Hak L. Multicenter, open-label, non-randomized, non-interventional observational study of safety of treatment initiation with a biphasic insulin aspart. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013 Mar; 12(2):137-44.
65. Liebl A, Prusty V, Valensi P, Kawamori R, Christiansen JS, Palmer AJ, Balschmidt P, Ligthelm R, Mohan V. Ten years of experience with biphasic insulin aspart 30: from drug development to the latest clinical findings. *Drugs.* 2012 Jul 30; 72(11):1495-520.
66. Workman B. Safe injection techniques. *Primary Health Care,* 2000; 10:43-50.
67. Bain A, Graham A. How do patients dispose of syringes? *Pract. Diabetes Int.* 1998; 15:19-21.
68. American Diabetes Association. Recommendation 2014. *Diabetes Care* January 2014; 37(1):S14-S80. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full
69. Guía de tratamiento para la diabetes tipo 2. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2010, 44(5), 358-384.

70. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:977-86.
71. UK Prospective Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352:837-853.
72. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC.) *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(25), December 22.
73. Murray P, Chune GW, Raghavan VA. Legacy effects from DCCT and UKPDS: what they mean and implications for future diabetes trials. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2010 Nov; 12(6):432-9.
74. Opiniones y recomendaciones. Tratamiento de la diabetes mellitus con insulina. Actualización año 2007. Sociedad Argentina de Diabetes. Integrantes: Costa Gil JE, Fuente G, Cagide AK, Salzberg S, Buso CJ, Tonietti M, Ozuna B.
75. Chance RE, Frank BH. Research, development, production and safety of biosynthetic insulin. *Diabetes Care* 1993; 16 (Suppl. 3): 133-42.
76. Kang S, Creagh FM, Peters JR, et al. Comparison of subcutaneous soluble insulin and insulin analogues. *Diabetes Care* 1991, 14:571-77.
77. Radzuk JM, Davis JC, Pye WS, et al. Bioavailability and bioeffectiveness of subcutaneous human insulin and two of its analogues. *Diabetes* 1997, 46:548-556.
78. Barlocco D. Insulin glulisine. *Aventis Pharma. Curr. Op. Investig. Drugs* 2003, Oct; 4(10):1240-4.
79. Pickup JC. An introduction to the problems of insulin delivery. In Pickup JC. Ed. *Biotechnology of Insulin Therapy*. Oxford Blackwell Scientific Publications 1991:1-13.
80. Starke AAR, Heinemann L, Hohmann A, et al. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabetic Med* 1989; 6:239-44.
81. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long acting human insulin, glargin, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetologia* 2000; 49:2142-48.
83. Bohem B, Home P, Behren C, Kamp N. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 2002 May; 19(5):393-9.
84. Rolla AR, Rakel RE. Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin. Ther.* 2005 Aug; 27(8):1113.
85. Kann PH, Wascher T, Zackova V, et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2006; 114:527-32.
86. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1073-84.
87. Harris S, Yale JF, Dempsey E, et al. Can family physicians help patients initiate basal insulin therapy successfully? Randomized trial of patient-titrated insulin glargine compared with standard oral therapy: lessons for family practice from the Canadian INSIGHT trial. *Can Fam. Physician* 2008; 54:550-8.
88. Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, et al. A (1c) control in a primary care setting: self-titrating an insulin analog pre-mix (INITIATE plus trial). *Am. J. Med.* 2009; 122:1043-9.
89. Davies M, Storms F, Shutler S, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28:1282-8.
90. Selam JL, Koenen C, Weng W, et al. Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 algorithm in insulin naive patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PRE-DICTIVE 303 study. *Curr. Med. Res. Opin* 2008; 24:11-20.
91. Yki-Järvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007; 30:1364-9.
92. Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Survey (UKPDS) 35. *BMJ* 321; 405-412, 2000.
93. Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008; 31:1305-10.
94. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes e 2013. *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 1):S11-S66.

6 ANEXOS

6.1 Precisión y exactitud de las lapiceras

Existen numerosos estudios que comparan la precisión en la dosis aplicada de insulina al confrontar tres de las LDAI presentes en el mercado, FT, KP y SS, durante la administración de 1, 40 y 80 U para FT y SS, y 1, 30, y 60 U para KP de acuerdo a lo establecido por la International Organization for Standardization (ISO) 11608-1:2000. Analizando los resultados no se encontraron diferencias significativas con dosis media y alta ($p=0,155$ y $p=0,071$ respectivamente). También en este campo hallamos estudios que comparan LRAI, SS, KP, FT y Flex Pen (FP) en las tres dosis estipuladas por la ISO 11608-1:2000 (1 ± 1 U, $30 \pm 1,5$ U y 60 ± 3 U respectivamente) que demuestran que todas se encuadran dentro de los requerimientos, dándonos tranquilidad respecto a que no existen diferencias clínicamente relevantes entre ellos^{13,14,15}.

6.2 Opciones de agujas disponibles en nuestro país

En nuestro país hay una variada oferta dentro de las tendencias actuales orientadas a que las agujas sean cortas, de tres o cinco biseles y de paredes finas o ultrafinas las cuales se adecuan a las necesidades del usuario:

- 4 mm/32G (0,200 mm) de tres biseles.
- 5 mm/31G (0,226 mm) de tres biseles.
- 8 mm/31G (0,226 mm) de tres biseles.
- 4 mm/32G (0,200 mm) PentaPoint TM, de cinco biseles.