

Valoración de la tolerancia y ventajas en la administración subcutánea de una nueva presentación de r-HuEPO en jeringas precargadas

B. Ramos, A. Ruiz Fernández, J. Fernández Gallego, E. Sola y E. López de Novales
Servicio de Nefrología. Hospital Regional de Málaga.

RESUMEN

Se ha diseñado un estudio multicéntrico, abierto, aleatorio y comparativo para evaluar las posibles ventajas en la administración de la nueva presentación de eritropoyetina humana recombinante alfa en forma de jeringas precargadas (Eprex, epoetinum alfa) frente a los viales (Erantin, epoetinum beta), así como valorar la tolerancia local de ambos preparados.

Se incluyeron 347 pacientes de 38 centros hospitalarios de toda España, a los que se les administraban 6 inyecciones consecutivas (3 dosis de cada preparado en orden aleatorio). El producto lo preparaba la misma persona que posteriormente lo administraría y una segunda persona interrogaba al paciente acerca de la posible sensación dolorosa. Esta persona no conocía cuál de los dos preparados se había administrado al paciente. Por otro lado, la persona que preparaba y administraba el fármaco contestaba a un cuestionario para medir las posibles diferencias en la preparación y administración entre los viales de eritropoyetina humana recombinante beta y las jeringas precargadas.

En ninguna de las escalas utilizadas (analógica visual y verbal) se observaron diferencias significativas en la percepción del dolor entre los dos preparados. El personal de enfermería valoró más positivamente la presentación de jeringas precargadas por permitir un ahorro de tiempo y material y por suponer una mayor comodidad y seguridad.

Palabras clave: **Dolor. Eritropoyetina humana recombinante. Jeringas precargadas**

PAIN PRODUCED AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION OF PREFILLED SYNRINGES OF r-HuEPO AND EVALUATION OF THE ADVANTAGES OF THIS NEW PREPARATION

SUMMARY

An open, multicenter, randomized, comparative study was undertaken to evaluate the advantages in the administration of the new preparation of recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) alfa in prefilled syringes versus r-HuEPO beta in vials and also to compare the pain produced after the injection of both preparations.

Recibido: 21-XI-96.
En versión definitiva: 17-VI-97.
Aceptado: 21-VI-97.

Correspondencia:
Dra. D.^a Blanca Ramos
S. de Nefrología
Hospital Regional de Málaga.

Three hundred and forty seven patients with chronic renal failure under hemodialysis treatment who were receiving subcutaneous r-HuEPO during at least two months were enrolled in this study. Two different preparations were used (Eprex® [epoetin alfa] in prefilled syringes and Erantin® [epoetin beta] in vials). All the patients received 6 consecutive subcutaneous injections (3 of each preparation in a random order) using always the same injection technique. One nurse prepared the prefilled syringe or the vial, she also injected the r-HuEPO and finally she answered a questionnaire to assess the differences in the preparation and administration between both preparations. Ten minutes after the administration, a second nurse asked patients about the pain produced by injections. Pain was measured with two scales (visual analogue scale and verbal descriptive scale). This nurse did not know which preparation had been injected.

No significant difference was observed in the perception of pain on any scale in this study. The analysis of this questionnaire shows that prefilled syringes resulted in reduced time of preparation and that nurses found prefilled syringes safer and more convenient to use.

Key words: **Recombinant human erythropoietin. Local pain. Prefilled syringes**

INTRODUCCION

Desde 1989 se dispone en España de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) para el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal. La r-HuEPO es idéntica a la eritropoyetina humana y, al igual que ésta, estimula la eritropoyesis en pacientes anémicos con IRC¹. El primer estudio clínico sobre el efecto de r-HuEPO en el tratamiento de la IRC se publicó por Eschbach en 1987² y desde entonces se han publicado numerosos trabajos demostrando su gran utilidad en las situaciones de IRC con anemia, independientemente de la etiopatogenia y de la modalidad de tratamiento, hemodiálisis, diálisis peritoneal, prediálisis o trasplante renal.

En el mercado existen tres preparados comerciales de r-HuEPO: Eprex® (Epoetinum alfa), Epopen® (Epoetinum alfa) y Erantin® (Epoetinum beta). Las formas alfa y beta presentan diferencias en el excipiente y en sus presentaciones, aunque la eficacia de las tres es similar³. Sin embargo se publicaron algunos datos⁴⁻⁷ indicando que la administración subcutánea de r-HuEPO alfa producía más molestias en el lugar de la inyección en comparación con r-HuEPO beta. Estas diferencias se atribuyen al excipiente. Concretamente, Frenken y cols.⁸ identificaron el tampón citrato del excipiente de r-HuEPO alfa como el principal causante del dolor. Ni la presencia de albúmina⁹ ni la propia eritropoyetina⁸ tendrían ninguna importancia en este sentido. Existen otros factores que pueden contribuir a la sensación de dolor además de la naturaleza del propio preparado, como

son el tipo de aguja utilizada, el volumen inyectado y la técnica utilizada por el personal de enfermería.

Recientemente se ha comercializado una nueva presentación de r-HuEPO alfa en jeringas precargadas listas para su uso en la que se ha sustituido el componente citrato y cítrico del excipiente por fosfato sódico monobásico y fosfato sódico dibásico para minimizar la sensación de discomfort. Además, y con el mismo objetivo, esta nueva presentación acopla a la jeringa desechable una aguja microfina 27 G 1/2" de acero inoxidable inerte. Así mismo la presentación de jeringas precargadas pretende ahorrar tiempo en la preparación y administración y aumentar la comodidad y la seguridad para el personal de enfermería.

En base a estos datos nos planteamos estudiar si con el cambio en el excipiente de epoetinum alfa y la nueva aguja se eliminan las diferencias respecto a la forma beta en cuanto a la sensación dolorosa de la inyección subcutánea, y a la vez valorar las posibles ventajas en la administración de las jeringas precargadas.

MATERIAL Y METODOS

En un estudio multicéntrico en el que participaron 38 centros de toda España se incluyeron 347 pacientes mayores de 18 años con anemia por insuficiencia renal crónica, bajo tratamiento con hemodiálisis. Todos ellos estaban recibiendo r-HuEPO por vía s.c. durante al menos los dos meses previos

a la inclusión y como mínimo con una frecuencia de 2 veces por semana. Se excluyeron los pacientes en otras formas de tratamiento dialítico, pacientes con neuropatías o dificultades psicológicas o con alguna otra patología grave. Se informó a los pacientes del objeto del estudio y éstos dieron su consentimiento.

En el estudio se utilizaron dos preparados diferentes:

– Eprex® (Epoetinum alfa) en una presentación de jeringa precargada que contiene una solución proteica estéril tamponada con fosfato. La jeringa incorpora una aguja microfina 27 G 1/2”.

– Erantin® (Epoetinum beta) en presentación de viales que contiene un polvo liofilizado que se disuelve en agua para inyección.

No hubo cambios en las dosis de r-HuEPO utilizadas en el período del estudio en relación con las que ya se les administraba previamente al mismo. La inyección subcutánea de cualquiera de los dos preparados se realizó inmediatamente después de finalizar la sesión de hemodiálisis, eligiendo el brazo contrario al de la fístula arteriovenosa y empleando la misma técnica de inyección en todos los pacientes. A cada paciente se le administraban 3 dosis de cada preparado en orden aleatorio. Las dosis variaban de un paciente a otro según sus necesidades, por lo que se utilizaron presentaciones diferentes y, por tanto, volúmenes de inyección diferentes. Diez minutos después de la inyección, otra persona diferente a la que administraba el tratamiento interrogaba al paciente sobre la posible sensación dolorosa producida por la inyección, que se evaluaba en base a dos escalas: la escala de valoración verbal y la escala analógica visual. La escala de valoración verbal se trata de un cuestionario según el cual el paciente valora el dolor como uno de estos cinco grados: no dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso y dolor insoportable. La escala analógica visual se basa en una línea continua de 10 cm de longitud y sin puntos de referencia intermedios, donde el paciente debe señalar, en una escala de 0 a 100, el dolor producido por la inyección. El paciente evaluaba conjuntamente la sensación de introducción de la aguja y la sensación al introducir el líquido. La persona que interrogaba al paciente desconocía qué tipo de preparado se había administrado al paciente (evaluación ciega).

Por otro lado, la persona que preparaba la medicación e inyectaba el fármaco contestaba a un cuestionario para medir las posibles diferencias en la preparación y administración entre los viales de r-HuEPO beta y las jeringas precargadas de r-HuEPO alfa. En dicho cuestionario se interrogaba acerca de:

– Tiempo de preparación de un vial de r-HuEPO beta desde que se saca del envase hasta estar preparado para la inyección, incluyendo el tiempo de reconstitución del producto y de limpiar el lugar de inyección.

– Tiempo de preparación de una jeringa precargada de r-HuEPO alfa desde que se saca del envase hasta estar preparada para la inyección (sacar la jeringa del blíster, retirar el capuchón y limpiar el lugar de inyección).

– Ventajas en la administración de las jeringas precargadas frente a los viales:

- Ahorro de tiempo (sí/no).
- Ahorro de material (sí/no).
- Mayor exactitud en la dosificación (sí/no).
- Mayor seguridad para el personal al no manipular la aguja (sí/no).
- Mayor comodidad (sí/no).
- Otras (especificar).

– Desventajas en la administración de las jeringas precargadas frente a los viales.

En el análisis estadístico se utilizaron los métodos de la estadística descriptiva. Se realizaron pruebas (Kolmogorov-Smirnov) para determinar el ajuste a distribuciones normales de las escalas verbal y visual, hallándose que dichas escalas no se ajustaban a los parámetros de una distribución normal, por lo que se emplearon métodos estadísticos no paramétricos («U» de Mann-Whitney) para determinar las diferencias entre las medias de los dos tratamientos en estudio.

RESULTADOS

De los 347 pacientes reclutados hubo 20 interrupciones anticipadas (5,7%). Dos pacientes (0,6%) se negaron a continuar con la alternancia de formas inyectables y en los otros 18 casos (5,1%) no se valoró la inyección final por ninguna de las dos escalas, sin especificar motivo alguno para ello. Las inyecciones sí valoradas de estos casos (7 inyecciones de los dos casos que no continuaron y 90 de los 18 casos que no valoraron la última inyección) se han tenido en cuenta en el análisis final, puesto que se entendió que cada inyección era una observación independiente de las otras.

La [tabla I](#) muestra las características demográficas de los pacientes que no son globalmente distintas de la población general en diálisis, y en las [tablas II](#) y [III](#) se describen la nefropatía de base y los principales parámetros analíticos de los pacientes.

Se administraron un total de 2.059 inyecciones. En 32 de estas inyecciones se omitió la escala vi-

Tabla I. Características de los pacientes.

	Media	DE	Rango
Edad (años)	54,7	13,7	19-70
Peso (kg)	64,2	12,2	34-105
Talla (cm)	163,1	9,0	140-190
Tiempo en diálisis (meses)	53,2	50,5	1-246
Sexo	Varones	Mujeres	No espec.
n	185	156	6
%	53,3%	44,9%	1,7%

Tabla II. Diagnóstico.

	n	%
No filiados	77	22,2
Nefroangiosclerosis	52	15,0
Glomerulonefritis crónicas	53	15,3
Nefropatías intersticiales	31	9,0
Nefropatía diabética	25	7,2
Poliquistosis renal.....	24	6,9
Uropatía obstructiva	14	4,0
Amilosis	9	2,6
Lupus eritematoso	8	2,3
Otras	35	10,1
No especificado	19	5,4

Tabla III. Analítica.

	Media	DE	Rango
Hemoglobina (g/dl)	10,4	1,6	5,3-15,1
Hematócrito (%)	31,4	4,5	15,6-44,8
Plaquetas (10 ⁶ /mm ³)	203,8	65,3	93,0-511,0
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	6,7	2,1	1,2-13,7
Urea (mg/dL)	165,0	38,9	55,9-284,0
Creatinina (mg/dL)	10,3	2,4	4,3-20,0

sual y en 28 no se cumplimentó la escala verbal. En la figura 1 se analiza el grado de dolor reflejado por los pacientes en la escala verbal. Se observa cómo prácticamente ningún paciente manifestó haber sufrido un dolor insoportable con ninguno de los dos preparados y que más del 96% de las inyecciones fueron calificadas como de dolor moderado, dolor leve o no dolor. En la figura 2 se hace el mismo análisis con los valores obtenidos con la escala analógica visual. Ni en el análisis de la escala verbal ni en la visual se observan diferencias significativas en la sensación dolorosa producida por ambos preparados.

También se evaluó el resultado del cuestionario sobre las posibles diferencias entre las dos presentaciones. Como se observa en la figura 3, el tiempo medio empleado para la preparación de la inyección fue notablemente inferior por las jeringas pre-

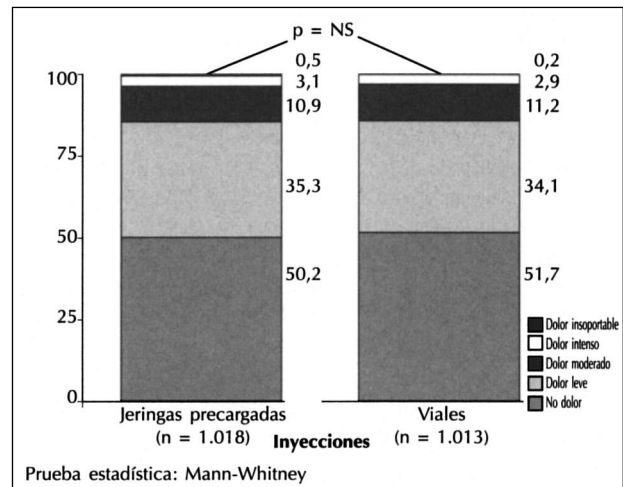


Fig. 1.—Calificación final de la escala verbal.

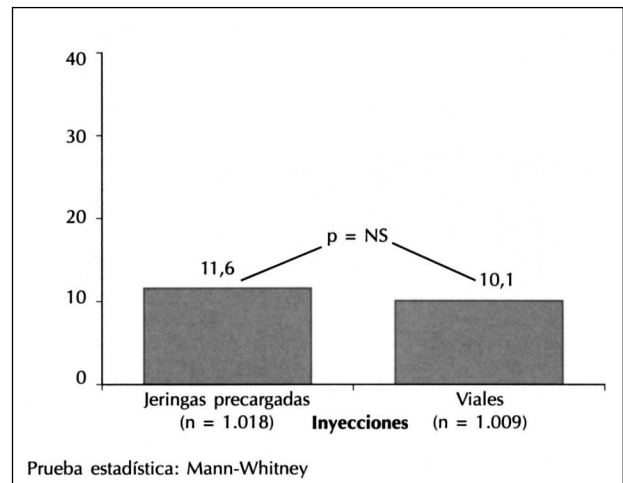


Fig. 2.—Calificación final de la escala visual.

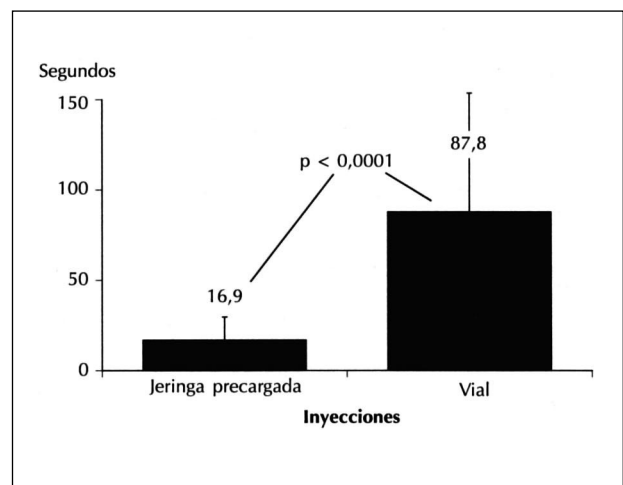


Fig. 3.—Tiempo de preparación de la inyección.

cargadas (16,9 segundos; DE: 17,3) que para los viales (87,8 segundos; DE: 104,4), siendo la diferencia altamente significativa por la prueba de Mann-Whitney ($p < 0,0001$). Además la totalidad de los encuestados se refirió al ahorro de tiempo con las jeringas precargadas, el 97,4% mencionó el ahorro de material y la comodidad con dicha presentación, el 91,9% una mayor precisión en la dosificación y el 86,8% una mayor seguridad personal (fig. 4). Los aspectos negativos en la nueva preparación se refirieron a la excesiva debilidad de la aguja (3 casos, 7,9%), la circunstancia de tener que desperdiciar sustancia para dosificar con exactitud la cantidad prescrita (3 casos, 7,9%) y el mayor volumen de nevera que ocupa (1 caso, 2,6%).

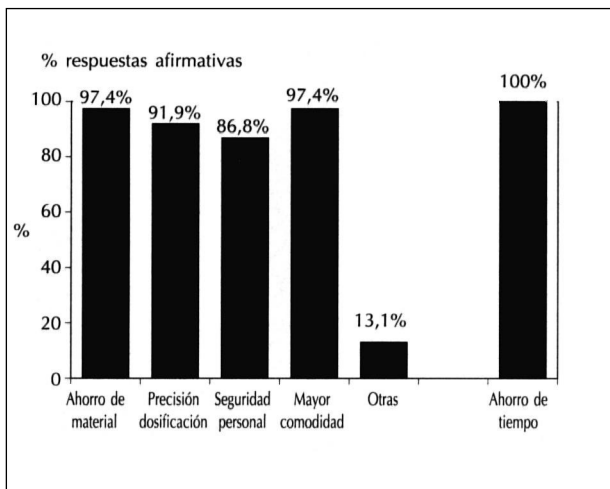


Fig. 4.—Respuestas a las preguntas de la encuesta.

DISCUSION

En estudios anteriores⁴⁻⁷ en los que se comparaba el dolor producido por la administración subcutánea de r-HuEPO alfa y de r-HuEPO beta en viales se asoció la forma alfa a una mayor sensación dolorosa. Sin embargo, en este estudio se pone de manifiesto que la nueva presentación de r-HuEPO alfa en jeringas precargadas no presenta ninguna diferencia frente a los viales de r-HuEPO beta en lo que respecta a la

percepción del dolor. En la valoración global no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dos escalas de valoración (verbal y visual). Hay que tener en cuenta que se registró la sensación dolorosa en su conjunto en la que intervienen diferentes estímulos dolorosos, tanto los derivados de la introducción de la aguja como los dependientes de la calidad y el volumen de la sustancia inyectada^{9,10}. De ellos no se controlaron el dependiente de la aguja ni las diferencias de volumen, ya que los pacientes recibían dosis diferentes. A pesar de ello creemos que las diferencias son debidas fundamentalmente al cambio de excipiente de r-HuEPO alfa y quizás en parte al tipo de aguja que incorporan las jeringas precargadas. Lo importante de la casuística de pacientes da a estos resultados un valor estadístico importante. También debemos resaltar que en ambos grupos hay muy pocos pacientes que refieran dolor intenso, dato también corroborado por Teruel y cols.⁶, por lo que la vía subcutánea parece estar perfectamente indicada en estos pacientes.

En relación a las posibles ventajas de administración de los dos preparados, los resultados fueron favorables a las jeringas precargadas. De los datos de la encuesta se deduce que el personal de enfermería se siente más cómodo (97,4%) y seguro (86,8%) con la presentación de jeringas precargadas, que permiten una dosificación más precisa (91,9%) y que suponen un importante ahorro de tiempo (100%) y material (97,4%). Este ahorro ya fue observado por J. Bonal y B. García en 1987¹¹ en un estudio con jeringas precargadas de diferentes medicamentos.

En definitiva, los resultados de este estudio indican que la inyección subcutánea de r-HuEPO alfa en jeringas precargadas presenta la misma tolerancia local que la inyección subcutánea de la forma beta y que dichas jeringas precargadas ofrecen claras ventajas en su administración.

Agradecimientos

Agradecemos a Janssen-Cilag el apoyo para la realización del estudio y a los investigadores participantes su colaboración en el proyecto.

Relación de centros participantes

H. Universitario San Carlos (Madrid)
 H. del Aire (Madrid)
 H. La Princesa (Madrid)
 H. La Paz (Madrid)
 H. Ramón y Cajal (Madrid)
 H. Virgen de la Salud (Toledo)
 H. Nuestra Sra. del Prado (Talavera de la Reina)
 H. de la Creu Roja (Barcelona)

Nefrólogo

José Antonio Herrero Calvo
 Emilio González Parra
 Guillermina Barril Cuadrado
 José Luis Miguel Alonso
 José Luis Teruel Briones
 Eugenio García Díaz
 Nabil Ajage Nebayeb
 Josep M.^a Mallafre Anduig

Enfermero/a

Isabel de Miguel Montoya
 Carmen Cuixot Prado
 Esther Alvarez Zárate

 Carmen Santiago Robles
 Montserrat Serrano Cosme
 Cristina Gil Gómez

Relación de centros participantes	Nefrólogo	Enfermero/a
Centre de Diàlisi Bonanova (Barcelona)	Bernat de la Torre Sáez	Josefina Mutge Abelló
H. General d'Igualada (Barcelona)	Carmina Puig Marí	M. ^a Antonia Domingo Martí
H. de Figueres (Girona)	Ramón Sans Lorman	M. ^a Angels Pérez García
H. Josep Trueta (Girona)	Pere Torquet Escuder	Carme Muriana Zamudio
Clínica Girona C. de Nefrologia i diàlisi (Girona)	Ramón Pascual Turón	Carme Font Senén
H. Policlínico La Rosaleda (Santiago de Compostela)	Pilar Abad	
H. Xeral de Galicia (Santiago de Compostela)	Domingo Sánchez-Guisado Jack	M. ^a Luz Lago Vázquez
H. El Souto Boo (Santiago de Compostela)	Alejandro Pérez Freiria	
H. Provincial de Pontevedra (Pontevedra)	Luisa Fernández González	
H. del Bierzo (Ponferrada)	José Paniagua de la Riba	Guillermo Tejerina Fernández
Centro Renal Valladolid (Valladolid)	Félix Valentín González	
San Pedro de Alcántara (Cáceres)	Nicolás Mariño	Isabel García
H. Infanta Cristina (Badajoz)	José Luis Pizarro Montero	Virgilio Banegas Sultán
H. Virgen del Rocío (Sevilla)	Carmen Martín Herrera	Lucas Martín Espejo
H. Virgen de la Macarena (Sevilla)	Clotilde Ríos Camacho	Noelia Soria García
Hospital General de Especialidades (Jaén)	Carmen Sánchez Perales	M. ^a José García Cortés
H. Carlos Haya (Málaga)	Blanca Ramos	Ana Rojano
H. Universitario Granada (Granada)	Juan García Valdecasas	Alfonso Gallardo Lara
H. Jerez de la Frontera (Cádiz)	Marisa Alcalá Rueda	Mónica Ramírez Ruiz
H. Reina Sofía (Córdoba)	Sagrario Soriano Cabrera	Dolores Contreras Abad
Centro Médico Jesús (Valencia)	Enrique Garrigós	Milagros Rubio
Clínica Bermúdez Guirado, Pto. Sagunto (Valencia)		Ramón Mestre
H. General Universitari (València)	Alfonso Pérez García	Anna Martí Monrós
H. Marina Alta (Denia)		Juan Oltra Ciscar
J. Virgen de los Lirios (Alcoy)	Carlos del Pozo Fernández	Nancy Jordà Nacher
H. Lluís Alcañís (Xàtiva)	Florencio Sigüenza	Amparo Pérez
H. Sta. M. ^a del Rosell (Cartagena)	Manuel Molina Núñez	M. ^a Angeles Rubio Gambín
H. Galdakao (Vizcaya)	Jesús Montenegro Martínez	Manuel Mayor Iturburuaga
H. Txagorritxu (Vitoria)	Velardo Tudela Garmendia	
H. Ntra. Sra. Covadonga (Oviedo)	Emilio Gago González	Mercedes Miguel Montoya
Cruz Roja de Oviedo (Oviedo)	Servicio médico	Adela Alvarez González
Clínica San Carlos (Sevilla)		
Centre Hospitalari i Cardiològic de Manresa (Barcelona)		
H. Sta. Creu (Tortosa)		

BIBLIOGRAFIA

- Egrie JC, Strickland TW, Lane J y cols.: Characterization and biological effects of recombinant human erythropoietin. *Immunology* 72: 213-224, 1986.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin: result of the phase I and II clinical trial. *New Eng Med J* 316: 73-78, 1987.
- Brockmöller J, Köchling J, Scigalla P, Weber W, Neumayer HH: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin. *Eur J Pharmacol* 183: 2381, 1990.
- Frenken LAM, Van Lier HJJ, Gerlag PGG, Den Hartog M, Koene RAP: Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 303: 288, 1991.
- Bommer J, Weinreich T, Ritz E, Zeier M, Bommer G: Efficacy of subcutaneous or intravenous recombinant human erythropoietin therapy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 4 (5): 471, 1989.
- Teruel JL, Aguilera A, Ortuño J: Estudio del dolor tras la administración subcutánea de diferentes preparaciones de eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología* XII (Supl. 1): 43-46, 1992.
- Granolleras C, Leskopf W, Shaldon S, Fourcade J: Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of recombinant human erythropoietin: a randomized, double blind crossover study. *Clin Nephrol* 36: 294-298, 1991.
- Frenken LAM, Van Lier HJJ, Jordans JGM, Leunissen KML, Van Leusen R, Vestappen VMC, Koene RAP: Identification of the component part in an epoetin alfa preparation that causes pain after subcutaneous injection. *Am J Kidney Dis* 22 (4): 553-556, 1993.
- Veys N, Vanholder R, Lameire N: Pain at the injection site of subcutaneously administered erythropoietin in maintenance hemodialysis patients: a comparison of two brands of erythropoietin. *Am J Nephrol* 12: 68-72, 1992.
- Frenken LAM, Von Lier HJJ, Koene RAP: Analysis of the efficacy to reduce pain after subcutaneous administration of epoetin alpha. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1295-1298, 1994.
- Bonal J, García B: Estudio coste-efectividad de las jeringas precargadas frente a los sistemas clásicos de presentación de los inyectables. *Revista de la AEFH* XI, 2, 69-80, 1987.