

DOLOR PRODUCIDO POR TRES TIPOS DE ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ADMINISTRADAS POR VÍA SUBCUTÁNEA: ALEATORIZADO, CRUZADO Y CON TRIPLE ENMASCARAMIENTO

S. Puccini Cabeza, Kathy Crespo Rivera

Hospital de Cabueñes, Servicio Nefrología. Hemodiálisis. Gijón.

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) es una hormona glicoproteica con un 33% de componente glucídico y una cadena proteica de 165 aminoácidos.

Conocida desde principios de siglo fue obtenida por recombinación genética en el laboratorio en 1985, a partir de este momento comenzó a utilizarse clínicamente.

Es de todos conocido el cambio que ha supuesto el empleo de la EPO en las unidades de diálisis y en la calidad de vida del enfermo renal aumento del hematócrito y hemoglobina con notable mejora de toda la clínica que esto conlleva, disminución del número de transfusiones, etc.

Actualmente es la terapia de elección en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica (IRC).

La vía de administración de la rHuEPO puede ser intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). En un principio se utilizó la vía i.v. para los pacientes en hemodiálisis (HD) y la vía s.c. para los pacientes en CAPD por carecer éstos de acceso vascular.

Así comenzaron a realizarse estudios sobre la eficacia de la rHuEPO con las dos vías de administración, constatándose según diversos autores que con la vía subcutánea la dosis puede ser menor para una determinada cifra de hematócrito que con la vía intravenosa. Actualmente la vía subcutánea se ha convertido en la vía de elección dada la relación dosis-eficacia.

El principal inconveniente de la vía subcutánea es la necesidad de realizar otra punción con las consiguientes molestias para el paciente, además del dolor asociado a la inyección. Esto se hace especialmente problemático en pacientes de hemodiálisis, en los que la vía intravenosa es de fácil acceso por estar ya preparada y no es dolorosa; para obtener por tanto la colaboración de estos enfermos es necesario que la rHuEPO administrada por vía subcutánea sea lo menos dolorosa posible.

Actualmente existen en el mercado tres tipos de EPO:

- a) Epoetín α en viales.
- b) Epoetín β en viales.
- c) Epoetín α en jeringa precargada.

Se diseñó el presente estudio con el objetivo de determinar cual de la rHuEPO existentes en el mercado producía menos dolor al administrarse por vía subcutánea.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio clínico aleatorizado, cruzado y con triple enmascaramiento realizado a pacientes en tratamiento de hemodiálisis periódica. Se seleccionaron para el estudio la totalidad de pacientes en HD de nuestra unidad que se encontrasen en tratamiento con rHuEPO por vía

subcutánea que eran 14 personas.

Se excluyó del estudio a aquellos que presentasen alteraciones en la percepción del dolor, bien fuese por toma concomitante de analgésicos, alteraciones neurológicas sensitivas o dificultades psíquicas (mala tolerancia a la manipulación externa).

Todos los pacientes se dializaban 3 veces por semana y la pauta de HD fue constante mientras duró el estudio que se realizó durante los meses de febrero y marzo de 1996.

Los 3 tipos de rHuEPO que se administraron fueron:

Epoetín β viales. EPO A: Preparación consistente en epoetín α , albúmina humana, citrato, sodio y cloro.

Epoetín α viales. EPO B: Liofificado con epoetín β , fosfato de sodio, cloruro sódico, aminoácidos y Tween 20.

Epoetín β jeringa precargada. EPO C: Su composición es epoetín α , albúmina humana, cloruro sódico y fosfato sódico.

Se dividió aleatoriamente a los pacientes en 3 grupos que recibieron las distintas entropoyetinas en el siguiente orden:

Grupo 1: EPO A, EPO B, EPO C

Grupo 2: EPO C, EPO A, EPO B

Grupo 3: EPO B, EPO C, EPO A.

Para cada paciente se mantuvo el mismo tipo de rHuEPO durante 2 semanas (4 administraciones), al cabo de las cuales se cambiaba al siguiente tipo de rHuEPO hasta completar la secuencia.

Una enfermera adiestrada preparaba la medicación correspondiente, etiquetando la jeringuilla con el nombre del paciente y de forma que no existieran marcas externas que permitieran identificar el tipo de EPO. Se cuidó especialmente que el volumen a inyectar fuese el mismo para cada paciente y tipo de EPO.

Otra enfermera distinta experimentada en punciones subcutáneas, administraba la EPO correspondiente a cada paciente, ignorando tanto éste como aquélla el tipo de preparado que se inyectaba,

La inyección subcutánea de rHuEPO se realizaba después de finalizar la sesión de hemodiálisis, en el brazo contrario al de la fístula arteriovenosa.

El dolor producido por la rHuEPO al ser inyectada era valorado por el propio paciente mediante una escala analógica visual, medida en mm, y en la que 0 significaba ningún dolor y 100 era dolor insoportable. Se pidió a los pacientes que procurasen valorar el dolor de la infusión y no el del pinchazo propiamente dicho.

La escala era cumplimentada por cada paciente inmediatamente después de la administración de la rHuEPO y en la siguiente sesión de hemodiálisis se valoraban las reacciones o molestias presentadas en el brazo de la inyección.

Para calcular el dolor producido por cada tipo de rHuEPO, en cada paciente se realizó la media aritmética de la puntuación asignada en las 4 punciones correspondientes.

El estudio de los datos obtenidos fue realizado por un analista que desconocía el tipo de rHuEPO empleado en cada grupo de pacientes.

El tratamiento estadístico se realizó mediante el test no paramétrico de Friedman y la comparación del dolor producido por las diferentes preparaciones se realizó mediante el test de Wilcoxon. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos mediante el programa Dbase III plus y las pruebas estadísticas se realizaron con SPSS/PC+ v 4.0.

RESULTADOS

De los 14 pacientes seleccionados se excluyó a uno por toma concomitante de analgésicos quedando la muestra constituida por 13 pacientes.

Tras asignarlos aleatoriamente, el grupo 1 quedó constituido por 4 pacientes, el grupo 2 por otros 4 y finalmente el grupo 3 por 5 pacientes.

Las características de los pacientes incluidos en el estudio pueden verse en la Tabla 1.

TABLA 1

Edad	Sexo	Diagnóstico	Enfermedades asociadas
Rango de 39-78	6 M	• IRCT no filiada (6)	• HTA (5)
Media edad: 60 años	7 V	• Nefropatía diabética (2)	• Ca vesical (1)
		• Glomerulonefritis (4)	• Hiperparatiroidismo 2- (1)
		• Pielonefritis (1)	

(N = 13)

La media de dolor producido por la EPO A fue de 33,94 mm, mientras que para la EPO B fue de 9,38 mm y para la EPO C fue de 26,63 mm.

El test de Friedman mostró que existían diferencias significativas entre el dolor producido por los 3 tipos de preparaciones ($p = 0.03$), mientras que los resultados obtenidos mediante el test de Wilcoxon (Tabla 2) mostró que la EPO B era significativamente menos dolorosa que la EPO A y que la EPO C, sin que entre estas 2 últimas pudieran detectarse diferencias significativas.

TABLA 2

Grupos comparados	Z	P
A con B	-2,9810	0,0029
B con C	-2,4111	0,0159
A con C	-0,9435	0,3454

En cuanto a las reacciones locales registradas, de un total de 156 inyecciones se observaron 4 pequeños hematomas en el lugar de la punción que aparecieron tras la administración de EPO B, y 1 reacción dolorosa en el brazo durante las 5 horas siguientes a la administración de la EPO A; este dolor se localizó en el brazo sin irradiarse a antebrazo ni hombro y sin alterar la funcionalidad del miembro afecto.

No se objetivo ningún otro tipo de reacciones locales ni generales.

DISCUSIÓN

En los resultados de nuestro trabajo se observa que la EPO E3 (epoetín β + fosfato + aminoácidos + Tween 20) es la que menos dolor produce en la administración subcutánea.

Debemos reseñar que la subjetividad del dolor puede interferir en la medida del mismo,

pensamos que la metodología empleada por nosotros minimiza este riesgo dado que se valoró la media de cuatro punciones en cada paciente para cada tipo de rHuEPO.

Igualmente al ser la muestra pequeña, y por tanto la potencia estadística baja, no se puede descartar la posibilidad de cometer un error de tipo II (determinar que no hay diferencias cuando éstas realmente existen), lo que debemos considerar en el caso de la comparación entre la EPO A y la EPO C puesto que para la EPO B, a pesar de la baja potencia, se hallaron diferencias significativas.

Posiblemente son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para poder determinar si entre la EPO A y la EPO C existen realmente diferencias.

Diversos estudios han comparado la EPO A con la EPO B y con placebo constatando, al igual que nosotros, un menor dolor con la EPO B; sin embargo no hemos encontrado estudios que comparen las dos anteriores con la EPO C, probablemente por ser ésta de reciente aparición en el mercado.

Las diferencias halladas entre las distintas preparaciones permiten especular con dos posibles explicaciones. Por un lado la posibilidad de que sea la propia EPO la que determine las diferencias en cuanto al dolor (epoetín α se diferencia del epoetín β en una variación de los carbohidratos que forman parte de la porción glucídica de la molécula). Por otro lado es posible que no sea la EPO sino los excipientes utilizados en las distintas preparaciones los que determinen el grado del dolor, Así podemos ver que la EPO B que lleva fosfato y aminoácidos duele menos que la EPO A que lleva citrato más albúmina y que la EPO C que contiene fosfato y albúmina.

En consecuencia podemos pensar que el factor determinante en la sensación dolorosa de la punción subcutánea de la EPO puede ser no el tampón citrato o fosfato sino el estabilizante aminoácidos o albúmina.

Algunos autores han sugerido también que un componente de la EPO B, el Tween 20 puede tener cierto efecto anestésico.

Creemos que los pacientes aceptarán mejor el tratamiento con EPO subcutánea si ésta es del tipo epoetín P viales por ser menos dolorosa, pudiendo así prolongar el tratamiento en el tiempo sin que ello deteriore la calidad de vida en este tipo de pacientes.

Agradecimientos: A los Drs. Julia Mejido Moro y Enrique Cimas Hernando

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilera, J C.; Rengel, M.A.; Valderrábano, F.; Hach y Valderrabano.: Insuficiencia Renal Cróca, Diálisis y Trasplante Renal. Pág.: 315-334. 1993.
2. Hörl, W H.: Optimal Route of Administration in of Erythroporetin Chronic Renal Failure Patients. Intravenous versus Subcutaneous. Acta Hematológica. 1992: 87 (suplle 1) 16-19.
3. Veys, N.; Vamholder, R.; Lameire, N.: Pain at the Injection Site of Subcutaneously Administered Erythroporetin in Maintenance Hemodialysis Patients: A Comparison of Two Brands of Erythropoietin. Am J Nephrol 1992 12 68-72.
4. Bummer, 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 (1989) 441.
5. Mansilla, C.; García, L.; Pérez, R.; Matas, A.; Hurx, R.; Carbonell, T.; Urena, T.; Gradin, C.: Estudio comparativo del tratamiento con rHuEPO por via endovenosa y subcutanea. XVI Congreso Nacional SEDEN Madrid 1991 123-125.
6. Teruel, J.L.; Aguilera, A.; Ortuno, J.: Estudio del dolor tras las administración subcutanea de diferentes preparaciones de rHuEPO. Nefrología. Volumen 12. Suple 1. 1992.
7. Stevens, J.M.; Hughes, RT.; Oliver, D.O.; Strong, C A.; Aver, J.; Pippard M.J.; Cotes. P.M.; Winnearls C.G.: Subcutaneous (sc) recombinant Erythropoietin (rHuEPO) in patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD). Nephrologie Dyalisis Trasplant 4:1989, 476.
8. Granolleras, C.; Leskopf, W.; Shaldon, S.; Fourcade, J.: Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of rHuEPO: a randomizad, double-blind crossover study. Clinical Nefrology. Vol. 36, Nº 6. 1991 (294-298).