

**ESTUDIO DEL DOLOR TRAS LA ADMINISTRACION POR VIA S.C.
DE DIFERENTES PREPARADOS DE ERITROPOYETINA
HUMANA RECOMBINANTE (rHuEpo)**

F Rabano, A.L. Parra, C. Palero, R. Rodríguez, P. Lozano, L. García

Unidad de Hemodiálisis Hospital Ramón y Cajal, Madrid

INTRODUCCION

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo), es una glicoproteína que tiene como fin estimular la eritropoyesis de la médula ósea. Constituye un descubrimiento definitivo en el tratamiento de la anemia de origen renal. Puede corregir la anemia, abolir la necesidad de posteriores transfusiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia renal en estado terminal.

La vía inicial de administración de la rHuEpo en pacientes dializados fue intravenosa. Posteriormente se utilizó la vía subcutánea sobre todo para enfermos tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria o con insuficiencia renal crónica en fase de prediálisis. Al constatarse que la dosis de rHuEpo necesaria para alcanzar y mantener una cifra determinada de hemocrito es menor cuando se utiliza la vía subcutánea, algunos autores consideran que esa debe ser la vía de elección en todo tipo de situaciones clínicas.

Constatamos que algunos enfermos se quejan de dolor local tras la inyección subcutánea de rHuEpo. Este efecto secundario puede suponer un inconveniente, sobre todo si el acceso a la vía intravenosa es fácil como sucede durante el tratamiento de hemodiálisis. La referencia a esta pequeña complicación difiere entre diferentes series, lo cual hace pensar que su incidencia sea distinta según la marca de rHuEpo utilizada.

En estos momentos disponemos de tres preparados comerciales de rHuEpo. Dos contienen epoetina alfa: EPREX (Cilag) y EPOPEN (Pensa), y el tercero, epoetina beta: ERANTIN (Boehringer Mannheim). Hemos diseñado un estudio doble ciego, cruzado y aleatorio para averiguar la incidencia de dolor con cada una de las diferentes formas de presentación de la rHuEpo, utilizando como placebo la administración de un volumen equivalente de suero fisiológico.

MATERIAL Y METODOS

El estudio ha sido realizado en 15 enfermos adultos con insuficiencia renal crónica, tratados con hemodiálisis periódicas. Se trataba de siete varones y ocho hembras con edades comprendidas entre 18 y 67 años (42 + 17, media + DS). El tiempo de permanencia en hemodiálisis oscilaba entre 19 y 175 meses (72 + 58, media + DS). Los enfermos se dializaban tres veces a la semana y la pauta de hemodiálisis no fue variada mientras duró el estudio. Todos los enfermos estaban siendo tratados con rHuEpo por vía subcutánea durante un mínimo de dos meses antes de iniciarse el estudio. Se les informó previamente de la finalidad y contenido de la prueba y dieron su consentimiento para participar en la misma.

Los tratamientos administrados fueron clasificados como sigue:

- Tratamiento A (Eranтин): Preparación consistente en un liofilizado con 2.000 U. i. de rHuEpo que se disuelve con 1 ml. de agua para inyección.

- Tratamiento B (Eprex): Preparación consistente en un ml. de solución que contiene 2.000 U.I. de rHuEpo, 2,5 mg de albúmina humana citrato, sodio y cloro.

- Tratamiento C (Epopen): Preparación consistente en un ml. de solución que contiene 2.000 U.I. de rHuEpo, 2,5 mg. de albúmina humana, citrato, sodio y cloro.

- Tratamiento D (Placebo): Preparación consistente en un ml. de suero fisiológico.

A cada enfermo se le administraron dos inyecciones subcutáneas de cada preparación. El orden de administración de las ocho preparaciones se estableció de forma aleatoria en cada caso, y fueron administradas sucesivamente. Todas las preparaciones fueron inyectadas por dos A.T.S. (uno para los 11 enfermos que se dializaban en turno de mañana y otro para los cuatro enfermos que se dializaban en el turno de la tarde), y que fueron los mismos a lo largo del estudio. A cada enfermo le fueron administradas las ocho inyecciones por el mismo A.T.S.; ambos desconocían tanto la preparación administrada como el contenido de la misma. Las soluciones a inyectar fueron preparadas por otra persona, de acuerdo con el orden establecido para cada enfermo. Tanto el aspecto externo como el volumen (1 ml.) era idéntico en las cuatro preparaciones.

En todos los casos la inyección subcutánea se realizó inmediatamente después de finalizar la sesión de hemodiálisis; el sitio elegido fue el dorso del antebrazo contrario al de la fístula arteriovenosa y se puso un especial cuidado en emplear la misma técnica de inyección en cada enfermo.

Diez minutos después de cada inyección, el A.T.S. que la había administrado interrogaba al enfermo acerca de la posible sensación dolorosa y le instaba para que eligiera entre una de estas cuatro posibilidades: 0 (no dolor); 1 (dolor leve); 2 (dolor moderado); 3 (dolor severo). En todos los casos se instruyó a los enfermos para que diferenciaron entre la molestia propia de la introducción de la aguja y las posibles molestias secundarias a la inyección de cada preparación. La respuesta se anotaba en un cuestionario, y se examinaba el sitio de la punción para descartar la posible aparición de un hematoma.

RESULTADOS

Los quince enfermos completaron el protocolo de estudio, recibiendo un total de 120 inyecciones. En ninguna ocasión se detectó hematoma local.

En la Tabla 1 se expresa el grado de dolor referido con cada uno de los cuatro tratamientos estudiados. De las dos inyecciones de cada preparación administradas a cada uno de los enfermos, se seleccionó la que había provocado una mayor sensación dolorosa. Ningún enfermo refirió haber tenido un dolor de grado severo con alguna de las 8 inyecciones subcutáneas administradas.

La sensación dolorosa provocada por las preparaciones B (Eprex) y C (Epopen) es mayor que la provocada por las preparaciones A (Erantin) y D (suero fisiológico), no observándose diferencia estadísticamente significativa entre las preparaciones B y C, ni entre las preparaciones A y D. Todos los enfermos recibieron dos inyecciones de cada preparación. El grado de coincidencias entre ambas fue alto en general. Con la preparación A (Erantin), cuatro enfermos refirieron dolor de grado leve con una de las inyecciones y no con la otra; los once enfermos restantes no tuvieron dolor con ninguna de las dos inyecciones. Con la preparación B (Eprex) hubo tres enfermos que refirieron dolor con una de las inyecciones de dicha preparación y no con la otra; 10 tuvieron dolor con ambas inyecciones y los dos restantes no presentaron molestia alguna. Con la preparación C (Epopen) la concordancia fue total: trece enfermos refirieron dolor con las dos inyecciones y dos no tuvieron sensación de dolor en ninguna de las dos ocasiones. Por último, con la preparación D, dos enfermos tuvieron dolor con las dos inyecciones de suero fisiológico, uno se quejó de dolor solamente con una de ellas, y los doce enfermos restantes no tuvieron dolor en ningún momento.

DISCUSION

En España hay dos formas galénicas de rHuEpo, una de ellas liofilizada (preparado A) y otra solución, con dos preparados comerciales disponibles en el mercado (preparados B y C).

Los resultados observados en el estudio realizado indican que la sensación de dolor provocada por la inyección subcutánea de rHuEpo es diferente según la preparación administrada. El 26.6 % de los enfermos ha presentado dolor en alguna de las dos inyecciones que han recibido del preparado A (Erantin), mientras que el 86.6 % ha referido dolor con el preparado B (Eprex) y el mismo porcentaje lo ha presentado con el preparado C (Epopen). Hay que resaltar que la inyección subcutánea de suero fisiológico (preparado D) provocó sensación dolorosa en un 19.9 % de los enfermos. La respuesta dolorosa secundaria al tratamiento A es diferente, con significación estadística, de la producida por los tratamientos B o C (test de rango Wilcoxon). En cambio no hay diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos A y D ni entre los tratamientos B y C.

La diferente sensación dolorosa producida por las dos formas galénicas de rHuEpo disponibles en Europa ya fue observada por Bommer y Cois en 1989 y ha sido confirmada en otros trabajos posteriores. Los resultados de estos dos últimos estudios, realizados con protocolo similar al nuestro (doble ciego, cruzado, aleatorio, con placebo), son idénticos a los del presente trabajo. Hay pues, una total coincidencia en señalar que la aparición de dolor local tras la inyección subcutánea de rHuEpo parece ser una complicación más frecuente con la epoetina alfa. La incidencia de dolor con la rHuEpo liofilizada es similar a la producida por la inyección de suero fisiológico. De todos estos datos se puede deducir que la causa M dolor debe atribuirse a los excipientes asociados más a la rHuEpo en sí misma.

Hay que destacar que en la mayoría de los casos, las molestias locales secundarias a la inyección subcutánea de rHuEpo representa una complicación poco relevante y que, independientemente de la preparación utilizada, no contrarrestan en absoluto los beneficios evidentes que conlleva esta vía de administración.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bommer J, Ritz E., Weinreich T., Bommer G., Ziegler T.: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1988; 2: 406.
- 2) Boughton K.J., Abeis R.L., Rucinick S.A.: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1988 2: 684.
- 3) Bommer J., Samtleben W., Koch K.M., Baldamus C.A., Grützmaciner P., Scigalla p.: Variations of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol* 1989, 76: 149-158.
- 4) Granolleras C., Branger B., Beau M.C., Deschoet G., Alsadani B., Shaldon S.: Experience with caily self administered subcutaneous erythropoietin. *Contrib Nephrol* 1989, 143-148.
- 5) McMahon L.P., Dawborn J.K.: Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1990, 10: 404-408.
- 6) Ramos B., Ruiz A., Martín G., Fernández J., Valera A., López de Novalés E.: Moya eficacia de la vía subcutánea en el tratamiento con entropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* 1990; X: 183-186.
- 7) Stevens J.M., Auer J., Strong C.A., Hughes R.T., Oliver D.O., Vinearis C.G., Cotes P.M.: Stepwise correction of anaemia by subcutaneous administration of human recombinant erythropoietin in patients with chronic renal failure maintained by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1991 ' 6: 487-494.
- 8) Barnas U., Watzinger J., Peer G., Mayere G., Grat H.: Subcutaneous versus intravenous administration of human Erythropoietin in patients on chronic hemodialysis. *Nefrología* 1990; X: 116-120.
- 9) Bommer J., Weinreich T., Ritz E., Zeier M., Bommer G.: Efficacy of subcutaneous or intravenous recombinant human erythropoietin therapy in dialysis in patients.
- 10) Frenken L.A.M., Van Lier H.J.J., Gerlg P.G.G. Den Hartog M., Koene R.A.P.: Erythropoietin in patients receiving hemodialysis. *Br Med J* 1991; 303: 208.
- 11) Granolleras C., Leskopf W., Shaldon S., Four J.: Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of recombinant human erythropoietin: a randomized double-blind crossover study. *Clin Nephrol* 1991; 36: 294-298.
- 12) Ms Dougall I.C., Jones J.M., Robinson M.I. Coles G.A. Williams J.D.: Subcutaneous Erythropoietin Therapy: Comparison of 3 different sites of injection. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 759.

TABLA 1.- GRADUACION DE LA SENSACION DE DOLOR CON CADA UNA DE LAS CUATRO PREPARACIONES ADMINISTRADAS POR VIA SUBCUTANEA.

GRADO DE DOLOR	GRUPOS DE TRATAMIENTO			
	A	B	C	D
0	11 (73.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	12 (80%)
1	4 (26.6%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	2 (13.3%)
2	0	11 (73 .3%)	8 (53.3%)	1 (6.6%)

Grado de dolor: 0 = No dolor; 1= Dolor leve; 2 = Dolor moderado

Preparación A: Eranfín; Preparación B: Eporex; Preparación C: Epopen; Preparación D: Placebo.