



En una etapa posterior del estudio (V Fase), se le indicó al paciente que valorara, en una escala gráfica dividida del 0 al 100 el dolor que le producía la administración. En este caso, se valoraron 3 inyecciones, siendo todas del preparado que recibían inicialmente y a las dosis y volúmenes utilizados previamente. En este caso, el tiempo de administración también fue de 5 segundos. En un tiempo posterior, se realizó una segunda valoración inyectando la dosis correspondiente en sólo 5 segundos.

Los métodos estadísticos utilizados fueron: Estadística básica descriptiva, chi cuadrado, t de Student y los tests de Wilcoxon y Ricidit.

## RESULTADOS

En 1.2 Fase, se administraron en total 192 inyecciones. Ningún paciente refirió un dolor insoportable, por lo que la valoración (...) de la escala de dolor en esta etapa, fue anulada.

No se encontró asociación desde el punto de vista estadístico entre dolor y sexo. Tampoco se halló asociación entre la ausencia y presencia de dolor y el tipo de preparado administrado. No obstante, en el plano individual, 1 paciente notó dolor al recibir el Preparado A y 5 con el Preparado B. 4 de estos 5, estaban siendo tratados, previamente al estudio, con el Preparado A. Por otra parte, al analizar la edad de los pacientes, se observó que los que presentaron dolor con el Preparado B eran de edad inferior a la de los que no manifestaron dolor con el mismo preparado ( $32.2 \pm 14.9$  vs.  $55.7 + 12.6$  años) ( $p < 0.01$ ) (Figura 1). Del mismo modo, no se observó significación estadística entre los diferentes niveles de dolor y el tipo del producto administrado. En este caso, la intensidad M dolor, en el único paciente que lo había referido con el Preparado A, fue poco importante (+). Entre los 5 pacientes que manifestaron dolor con el Preparado B, en 3 la intensidad fue poco manifiesta (+) y en 2 más acusada (++) (Figura 2). La búsqueda de correlación entre el volumen inyectado y la presencia o ausencia de dolor fue negativa (Figura 3). Finalmente, en esta etapa del estudio, no se encontró significación estadística cuando se analizaron los resultados teniendo en cuenta las administraciones, independientemente de los pacientes que recibían.

En la 2.~ Fase, se obtuvieron los mismos resultados que en la 1.~. De este modo, no se halló significación estadística en la valoración subjetiva del dolor, expresado numéricamente por parte de los pacientes, en relación con los dos preparados empleados.

No obstante, la media del valor numérico alcanzado fue superior para el Preparado B (Figura 4). Igualmente, no se encontró correlación entre el volumen empleado y la valoración subjetiva del dolor, así como tampoco asociación entre dicha valoración y el tiempo de administración.

Cuando se realizó la administración de forma más rápida, en 5 segundos, al analizar el Preparado A no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la intensidad del dolor referida a los 15 segundos (Figura 5). Con el Preparado B, tampoco se observaron diferencias, aunque la media del valor numérico alcanzado a los 5 segundos fue superior (Figura 6).

## DISCUSION

En 1991, Granolieras y cols. realizaron un estudio, para valorar la sensación dolorosa que se produce al inyectar por vía subcutánea dos preparados de eritropoyetina, iguales a los empleados en nuestro estudio (7). Realizado con sólo dos inyecciones de cada uno de ellos, más otras dos de placebo, se observó mayor intensidad dolorosa con el producto equivalente a nuestro Preparado B. Con el que era similar al Preparado A, se obtuvo incluso menos dolor que con el placebo (suero salino, 0.9 %), por lo que dichos autores, postularon la hipótesis de un posible efecto anestésico de uno de los componentes del mismo, en concreto Twen 20, que tiene una estructura química similar a la del polidocanol, un potente anestésico local (8).

En el mismo año, Frenken y cols. publicaron otro trabajo similar empleando los mismos preparados y una sola inyección de cada uno de ellos. Asimismo, se apreció más dolor con el producto equivalente a nuestro Preparado B. Los autores desconocen si estos hallazgos se deben al buffer citrato o a la albumina humana, integrantes de su composición. También en este caso, aunque sin significación estadística, se observaron menos casos con dolor muy discreto o ausente al utilizarse el producto equivalente al Preparado A, en relación con el placebo (9).

En nuestro estudio, se han valorado más inyecciones que en los dos trabajos anteriormente comentados. Es probable que exista un fenómeno de habituación que explique nuestros

resultados. Además, en dichos trabajos no se valoraron factores como la velocidad de inyección y la edad, que en nuestra experiencia parecen tener cierta relevancia, especialmente este último.

En definitiva, aunque el Preparado A parece, ciertamente, algo menos doloroso, en nuestra experiencia no se han observado diferencias, desde el punto de vista estadístico, con el Preparado B. Este, sólo indujo dolor en algunos pacientes, siendo únicamente intenso en 2 casos. Desconocemos la influencia que puede tener la edad en la interpretación de estos resultados.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de dolor producido al administrar subcutáneamente los dos preparados estudiados. Únicamente con el Preparado B, se observó que inducía dolor en los pacientes más jóvenes y una tendencia a incrementar la sensación dolorosa cuando la velocidad de inyección era más rápida.

En resumen, concluimos que, al menos en nuestro trabajo, los dos preparados son aptos para su utilización por la vía subcutánea.

## BIBLIOGRAFIA

1) Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, y cols: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. Lancet 1986. 2: 1175-1178.

2) Besarab A, Vlasses P, Caro J, y cols: Subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin for treatment of ESRD anemia. Kidney Int 1990; 37-236.

- 3) Mac Dougall JC, Roberts DE, Neulbert P, y cols: Pinarmacokinetics of recombinat human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Lancet 1989. 2: 425-427.
- 4) Caridad A, Maduell F, Sigüenza F: Correlación de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con dosis única semanal de eritropoyetina humana recombinante por via subcutánea. Nefrología 1992; 12: 56-59,
- 5) Schaefer RM, H6rl WH, Massry SG: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. Am J Nephrol 1989; 9: 353-362.
- 6) Bommer J, Weinreich T, Ritz E, y cols: Efficacy of subcutaneous or intravenous recombinant human erythropoietin therapy in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1989; 4: 471.
- 7) Granolleras C, Leskopf W, Shaldon S, y cols: Experience of pain after subcutaneous administration of different preparations of recombinant human erythropoietin: a randomized, double-blind crossover study, Clin Nephrol 1991; 294-298.
- 8) Soehring K, Frahm M, Mlezko Ki Beiträge zur pinramakologie der alkypolyaetinyleroxydderivate IV: Lokalanalgistische wirkungen und bermerkungen zur leitungshemmender substanzen Arch Int Pharmacodyn 1952, 91: 112^130.
- 9) Frenken LAM, Van Lier HJJ, Gerlag PGG, y cols: Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis Br Med j 1991 1 303: 288.

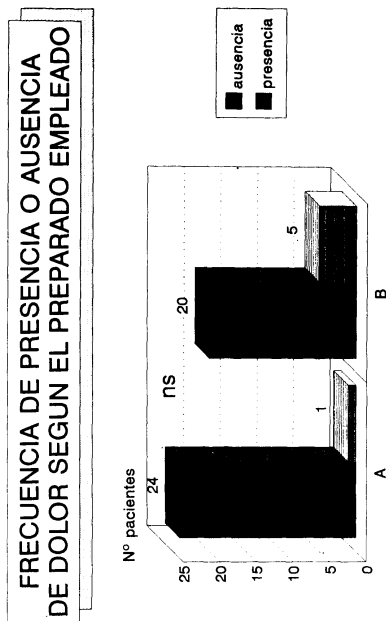


Figura 1

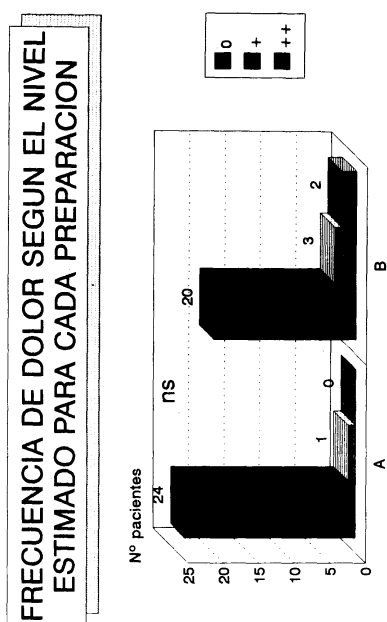


Figura 2

VALORACION SUBJETIVA DEL DOLOR EXPRESADO NUMERICAMENTE PARA LOS 2 PREPARADOS EMPLEADOS

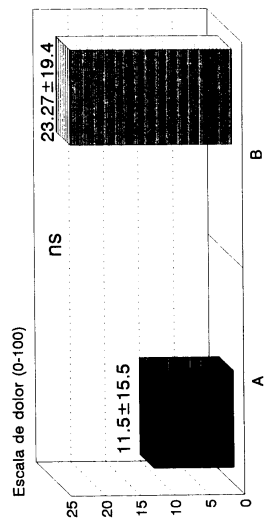


Figura 4

CORRELACION ENTRE EL VOLUMEN EMPLEADO Y LA PRESENCIA-AUSENCIA DE DOLOR PARA LOS 2 PREPARADOS EMPLEADOS

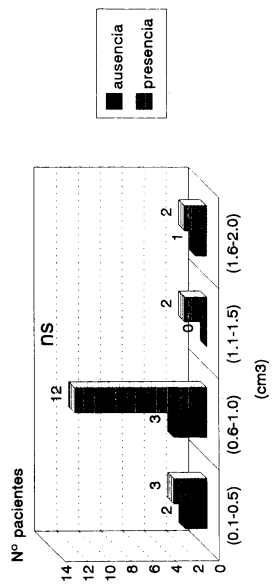


Figura 3

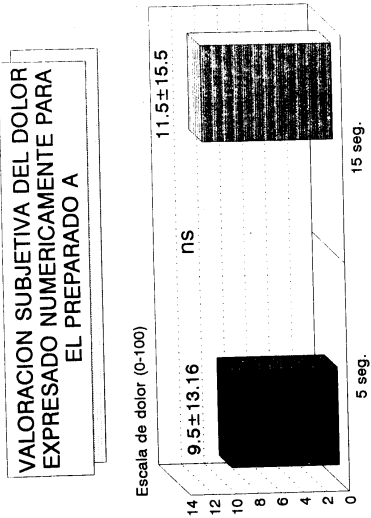


Figura 5

Administrado en 5 y 15 seg.

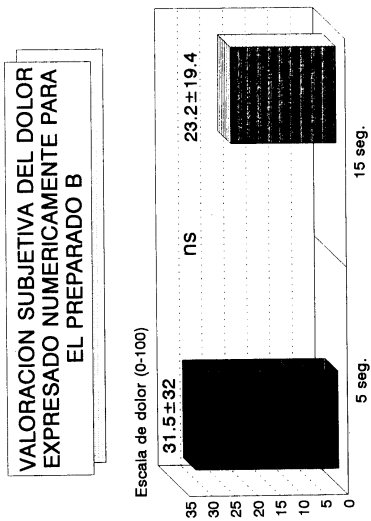


Figura 6