

Estudio del dolor tras la administración subcutánea de diferentes preparaciones de eritropoyetina humana recombinante

J. L. Teruel, A. Aguilera y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Hemos diseñado un estudio doble ciego, cruzado y aleatorio para intentar averiguar si la aparición de dolor local tras la inyección de eritropoyetina humana recombinante por vía subcutánea está relacionada con la preparación de eritropoyetina empleada. Quince pacientes tratados con hemodiálisis han recibido dos inyecciones subcutáneas de cada uno de los siguientes preparados: preparado A (Erantin, Boehringer Mannheim), preparado B (Eprex, Cilag), preparado C (Epopen, Pensa) y preparado D (suero fisiológico). Todos los preparados tenían el mismo volumen (1 ml), y los preparados de eritropoyetina la misma dosis (2.000 UI). En cada paciente, los ocho preparados fueron administrados tras la sesión de hemodiálisis, de forma sucesiva según orden establecido por azar, por una misma persona que desconocía la preparación administrada y el contenido de la misma. La incidencia de dolor fue del 26,6 % con la preparación A, del 86,6 % con las preparaciones B y C y del 19,9 % con la preparación D. Hemos observado una relación entre la aparición de dolor y el tipo de preparado administrado ($p < 0,001$). La sensación dolorosa con las preparaciones B y C es mayor que con las preparaciones A o D ($p < 0,01$ en todas las combinaciones), sin haber objetivado diferencias entre B y C ni entre A y D. El dolor producido por la inyección subcutánea de eritropoyetina debe ser atribuido más a la composición de los excipientes que a la eritropoyetina en sí misma.

Palabras clave: **Dolor. Eritropoyetina subcutánea.**

PAIN AFTER THREE PREPARATIONS OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

To assess whether local pain developed after subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) is related to the pharmacological preparation itself, we have undertaken a double-blind, randomized crossover study in 15 patients on hemodialysis. Each patient received two subcutaneous injections of the following preparations: Preparation A (Erantin, Boehringer Mannheim), Preparation B (Eprex, Cilag), preparation C (Epopen, Pensa) and preparation D (saline 0,9 %). The three erythropoietin preparations had de same dose (2,000 u.i.) and all of them the same volume (1 ml). The eight doses administrated to each patient were given after the hemodialysis session, using a consecutive and randomized schedule. The incidence of local pain was 26.6 % for prepara-

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km 9,100.
28034 Madrid.

tion A, 86.6 % for preparations B and C, and 19.9 % for preparation D. A relationship between local pain and the type of preparation was observed ($p < 0,0001$). A relationship between local pain and the type preparation was observed ($p < 0,001$). Preparations B and C were more painful than preparations A or D ($p < 0,01$ for all combinations). There were no differences in pain sensation between B and C, or A and D preparations. This suggests that formulation excipients are the cause of the local pain after subcutaneous administration of erythropoietin.

Key words: **Pain. Subcutaneous erythropoietin.**

Introducción

La vía inicial de administración de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en pacientes dializados fue la intravenosa. Posteriormente se utilizó la vía subcutánea^{1,2}, sobre todo para pacientes tratados con diálisis peritoneal continua ambulatoria o con insuficiencia renal crónica en fase de prediálisis. Al constatar que la dosis de rHuEPO necesaria para alcanzar y mantener una cifra determinada de hematócrito es menor cuando se utiliza la vía subcutánea³⁻⁶, algunos autores consideran que esa debe ser la vía de elección en todo tipo de situaciones clínicas.

Algunos pacientes 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 con hemodiálisis. La referencia a esta pequeña complicación difiere entre diferentes series^{3,7,8}, 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 métodos

El estudio ha sido realizado en 15 pacientes adultos con insuficiencia renal crónica, tratados con hemodiálisis periódicas. Se trataba de siete varones y ocho mujeres con edades comprendidas entre dieciocho y sesenta y siete años (42 ± 17 , media \pm DS). El tiempo de permanencia en hemodiálisis oscilaba entre diecinueve y ciento setenta y cinco meses (72 ± 58 , media \pm DS). Los pacientes se dializaban tres veces a la semana y la pauta de hemodiálisis no fue variada mientras duró el estudio. Todos los pacientes estaban siendo tratados con rHuEPO por vía subcutánea durante un mínimo de dos meses antes de ini-

ciarse 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 (Erantin): Preparación consistente en un liofilizado con 2.000 UI de rHuEPO que se disuelve con 1 ml de agua para inyección.

— Tratamiento B (Eprex): Preparación consistente en 1 ml de solución que contiene 2.000 UI de rHuEPO, 2,5 mg de albúmina humana, citrato, sodio y cloro.

— Tratamiento C (Epopen): Preparación consistente en 1 ml de solución que contiene 2.000 UI de rHuEPO, 2,5 mg de albúmina humana, citrato, sodio y cloro.

— Tratamiento D (placebo): Preparación consistente en 1 ml de suero fisiológico.

A cada paciente 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 ATS (uno para los 11 pacientes que se dializaban en turno de mañana y otro para los cuatro pacientes que se dializaban en el turno de tarde), y que fueron los mismos a lo largo del estudio. A cada paciente le fueron administradas las ocho inyecciones por el mismo ATS; 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 paciente. Los viales, una vez preparados, eran marcados con el nombre del paciente. 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 brazo contrario al de la fístula arteriovenosa y se puso un especial cuidado en emplear la misma técnica de inyección en cada paciente.

Diez minutos después de cada inyección, el ATS que la había administrado interrogaba al paciente 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 pacientes para que diferenciaron entre las molestias propias de la introducción de la aguja y las posibles molestias secundarias a la inyec-

ción 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.

Para el análisis estadístico se han empleado pruebas no paramétricas. Para determinar la relación entre dolor y tipo de tratamiento se ha utilizado un análisis de la varianza por rangos de Friedman de doble vía. La comparación entre las diferentes preparaciones se ha realizado mediante una correlación de rango de Spearman y un test de rango de Wilcoxon.

Resultados

Los 15 pacientes completaron el protocolo de estudio, recibiendo un total de 120 inyecciones. En ninguna ocasión se detectó hematoma local.

En la tabla I 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 pacientes, se seleccionó la que había provocado una mayor sensación dolorosa. Ningún paciente refirió haber tenido un dolor de grado severo con alguna de las ocho inyecciones subcutáneas administradas. El análisis de Friedman de dos vías objetivó una relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre grado de dolor y tipo de tratamiento.

Hemos comparado los cuatro grupos de tratamiento entre sí mediante una correlación de rango de Spearman. Los resultados están reseñados en la tabla II. Únicamente los grupos B y C produjeron una respuesta correlacionada entre sí.

También hemos comparado la sensación dolorosa provocada por los cuatro grupos de tratamiento mediante un test de rango de Wilcoxon. El resultado está representado en la tabla III. La sensación dolorosa provocada por las preparaciones B (Eporex) 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 pacientes recibieron dos inyecciones de cada preparación. El grado de coincidencia entre ambas fue

Tabla I. Graduación de la sensación de dolor con cada una de las cuatro preparaciones administradas por vía subcutánea

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: Erantin; preparación B: Eporex; preparación C: Epopen; preparación D: placebo.

Tabla II. Comparación de la sensación dolorosa producida por los cuatro grupos de tratamiento. Correlación de rango de Spearman (r = coeficiente de correlación)

Grupos comparados	r	p
A con B.....	-0,0225	NS
A con C.....	-0,0968	NS
A con D.....	0,1249	NS
B con C.....	0,5470	$p < 0,05$
B con D.....	0,2963	NS
C con D.....	0,1887	NS

Grupo A: Erantin; grupo B: Eporex; grupo C: Epopen; grupo D: placebo.

Tabla III. Comparación de la sensación dolorosa provocada por los cuatro grupos de tratamiento (test de rango de Wilcoxon)

Grupos comparados	p
A con B.....	$p < 0,002$
A con C.....	$p < 0,004$
A con D.....	NS
B con C.....	NS
B con D.....	$p < 0,002$
C con D.....	$p < 0,003$

Grupo A: Erantin; grupo B: Eporex; grupo C: Epopen; Grupo D: placebo.

alto en general. Con la preparación A (Erantin), cuatro pacientes refirieron dolor de grado leve con una de las inyecciones y no con las otras; los 11 pacientes restantes no tuvieron dolor con ninguna de las dos inyecciones. Con la preparación B (Eporex) hubo tres pacientes 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: 13 pacientes 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 pacientes tuvieron dolor con los dos inyecciones de suero fisiológico, uno se quejó de dolor solamente con una de ellas y los 12 pacientes restantes no tuvieron dolor en ningún momento.

Discusión

En España hay dos formas galénicas de rHuEPO, una de ellas liofilizada (preparado A) y otra en 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 pacientes 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 pacientes. La respuesta dolorosa secundaria al tratamiento A es diferente, con significación estadística, de la producida por los tratamientos B o C (test de rango de Wilcoxon). En cambio, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos A y D ni entre los tratamientos B y C.

Al comparar los cuatro grupos entre sí, se ha visto que únicamente se correlacionaban las respuestas de los tratamientos B y C (correlación de Spearman). Este resultado es totalmente lógico, ya que ambas preparaciones tienen la misma composición.

La diferente sensación dolorosa producida por las dos formas galénicas de rHuEPO disponibles en Europa ya fue observada por Bommer y cols. en 1989⁹ y ha sido confirmada en otros trabajos posteriores^{10, 11}. Los resultados de estos dos últimos estudios, realizados con un 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 del dolor debe atribuirse a los excipientes asociados más que a la rHuEPO en sí misma.

La aparición de molestias locales parece ser diferente según la zona donde se realice la inyección. En este sentido, la región abdominal es preferible al brazo¹¹. Esta posible ventaja puede quedar contrarrestada por la menor disponibilidad biológica de la rHuEPO inyectada en dicha zona¹².

Hay que destacar que en la mayoría de los casos, las molestias locales secundarias a la inyección subcutánea

de rHuEPO representan una complicación poco relevante y que, independientemente de la preparación utilizada, no contrarrestan en absoluto los beneficios evidentes que conlleva esta ruta de administración.

Bibliografía

1. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G y Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet*, 2:406, 1988.
2. Boughton KJ, Abels RI y Rudnick SA: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet*, 2:684, 1988.
3. Bommer J, Samtleben W, Koch KM, Baldamus CA, Grützner P y Scigalla P: Variations of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:149-158, 1989.
4. Granolleras C, Branger B, Beau MC, Deschodt G, Alasadani B y Schaldon S: Experience with daily self-administered subcutaneous erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 76:143-148, 1989.
5. McMahon LP y Drawborn JK: Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol*, 10:404-408, 1990.
6. Ramos B, Ruiz A, Martín G, Fernández J, Valera A y López de Novales E: Mayor eficacia de la vía subcutánea en el tratamiento con eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología*, X:183-186, 1990.
7. Stevens JM, Auer J, Strong CA, Hughes RT, Oliver DO, Winearls CG y Cotes PM: 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*, 6:487-494, 1991.
8. Bamas U, Watzinger U, Peer G, Mayer G y Graf H: Subcutaneous versus intravenous administration of human erythropoietin in patients on chronic hemodialysis. *Nefrología*, X:116-120, 1990.
9. Bommer J, Weinreich T, Ritz E, Zeier M y Bommer G: Efficacy of subcutaneous or intravenous recombinant human erythropoietin therapy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:471, 1989.
10. Frenken LAM, Van Lier HJJ, Gerlag PGG, Den Hartog M y Koene RAP: Assessment of pain after subcutaneous injection of erythropoietin in patients receiving haemodialysis. *Br Med J*, 303:288, 1991.
11. Granolleras C, Leskopf W, Shaldon S y 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.
12. McDougall IC, Jones JM, Robinson MI, Coles GA y Williams JD: Subcutaneous erythropoietin therapy: Comparison of 3 different sites of injection. *Nephrol Dial Transplant*, 5:759, 1990.