

## ORIGINALES

# *Estudio comparativo del dolor entre las inyecciones subcutáneas de la nueva formulación de la eritropoyetina alfa y de la eritropoyetina beta*

J. L. Teruel, F. J. López Sánchez\* y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. \*Unidad de Estadística Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### RESUMEN

*El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la sensación dolorosa producida por la inyección subcutánea de la nueva formulación de la eritropoyetina humana recombinante alfa y analizar la posible influencia de la coexistencia o no de la fístula arteriovenosa en el brazo utilizado para la inyección. Para ello hemos diseñado un estudio doble ciego, cruzado y aleatorizado, en el que se ha comparado el dolor provocado por la inyección subcutánea de los siguientes preparados: nueva formulación de la eritropoyetina alfa (preparado A), eritropoyetina beta (preparado B) y suero salino fisiológico (preparado C).*

*El estudio se ha realizado en 21 enfermos en hemodiálisis periódica tratados previamente con eritropoyetina por vía subcutánea. Al final de tres sesiones consecutivas de hemodiálisis se administraron dos inyecciones subcutáneas del mismo preparado (una en cada brazo) según el orden establecido de forma aleatorizada. La sensación dolorosa se valoró con dos escalas: verbal descriptiva y lineal analógica. Para el análisis estadístico se empleó la prueba no paramétrica de Friedman, con el test de Bonferroni para las múltiples comparaciones de medias. Los resultados obtenidos con ambas escalas fueron idénticos. Con independencia de la preparación administrada, la sensación dolorosa fue mayor en el brazo de la fístula, pero la diferencia de dolor sólo fue estadísticamente significativa con el preparado A. Se observó la existencia de una interacción entre los factores fístula y preparación, motivo por el cual la comparación entre los diferentes preparados hubo que hacerla de forma independiente en cada brazo. Cuando la inyección subcutánea se realizó en el brazo de la fístula, la prueba de Friedman mostró la existencia de relación entre dolor y preparación, siendo la sensación dolorosa provocada por el preparado A mayor que la producida por el preparado B; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los preparados A y C ni entre los preparados B y C. Cuando se utilizó el brazo contralateral no hubo relación entre dolor y preparación, no existiendo diferencia con significación estadística entre las sensaciones dolorosas producidas por la nueva formulación de la eritropoyetina alfa, por la eritropoyetina beta o por el suero salino fisiológico.*

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

Recibido: 8-XI-96.  
Aceptado: 10-II-97.

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

**PAIN AFTER SUBCUTANEOUS INJECTION OF ERYTHROPOIETIN:  
COMPARISON BETWEEN THE NEW FORMULATION OF ALPHA  
ERYTHROPOIETIN AND BETA ERYTHROPOIETIN**

**SUMMARY**

*We assessed the pain produced by the new formulation of alpha recombinant human erythropoietin given subcutaneously. We also analysed the possible influence of the arteriovenous fistula in the arm caused for injection. In a double-blind, randomized, crossover study we compared the pain produced by subcutaneous injection of the following preparations. Preparation A: new formulation of alpha erythropoietin; preparation B: beta erythropoietin, and preparation C: saline 0.9%.*

*This study was carried out in 21 patients on regular haemodialysis who were previously receiving subcutaneously erythropoietin. Two subcutaneous injections of the same preparation were administered, one in each arm, at the end of three consecutive hemodialysis sessions. The study involved pain assessment by a visual analogue scale and a verbal descriptive scale. A non parametric Friedman test was used with the Bonferroni correction for multiple comparison. The results obtained with both scales were identical. The pain was always worse in the arm carrying the fistula, independently of the preparation administered. However, the difference between the two arms was only statistically significant with preparation A. An interaction between preparation and fistula was observed. As a consequence, the three preparations had to be compared independently in each arm. When the subcutaneous injection was administered in the arm carrying the fistula, the Friedman test showed a statistically significant relationship between pain and preparation; the Bonferroni test showed that preparation A produced more pain than preparations B and C. On the contrary when the subcutaneous injection was administered in the other arm no relation between pain and preparation was observed. In this arm no differences between the pain produced by the new formulation of alpha erythropoietin, beta erythropoietin or saline 0.9% were seen.*

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

**INTRODUCCION**

La vía de administración inicial de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) fue la intravenosa. Esta vía era muy cómoda para los enfermos tratados con hemodiálisis, pero su utilización prolongada planteaba problemas en diálisis peritoneal crónica, en prediálisis y en las otras indicaciones terapéuticas de la rHuEPO en enfermos sin insuficiencia renal crónica. Poco tiempo después del comienzo de su uso se comprobó que la rHuEPO también se podía administrar por vía subcutánea. Numerosos estudios comparativos han observado que la eficacia de la rHuEPO es superior, o como mínimo igual, cuando se utiliza la vía subcutánea. Nosotros comprobamos además que el aumento de la tensión arterial (el principal efecto secundario de la rHuEPO) era menor cuando se utilizaba la vía subcutánea<sup>1</sup>. En estos momentos se considera que la vía subcutánea es la vía de elección para la administración de rHuEPO<sup>2, 3</sup>.

Hay dos tipos disponibles de rHuEPO: la rHuEPO alfa y la rHuEPO beta. Sus formas galénicas iniciales de presentación farmacológica eran diferentes: la rHuEPO alfa era una solución proteica tamponada que contenía albúmina sérica humana, cloruro sódico y un tampón constituido por citrato sódico y ácido cítrico; la rHuEPO beta se presenta en forma de polvo liofilizado que debe disolverse en agua destilada inmediatamente antes de su administración.

La respuesta clínica obtenida con las dos formas disponibles (rHuEPO alfa y rHuEPO beta) es la misma; sin embargo, pronto se pudo constatar que en algunos enfermos la sensación dolorosa secundaria a la administración subcutánea era mayor cuando se administraba rHuEPO alfa<sup>4</sup>.

Tres estudios realizados con protocolo a doble ciego, cruzado, aleatorizado y utilizando suero salino fisiológico como placebo<sup>5-7</sup> obtuvieron idénticas conclusiones: la inyección subcutánea de rHuEPO alfa causaba más dolor que la rHuEPO beta o el suero salino fisiológico.

El dolor local es transitorio, dura menos de 15 minutos y en general es poco relevante. Sin embargo, en algunos enfermos puede representar un inconveniente para la utilización de rHuEPO alfa por vía subcutánea.

Se han realizado varios intentos para disminuir la sensación dolorosa provocada por la rHuEPO alfa. La aplicación local en el sitio de punción de una crema anestésica conteniendo lignocaína y prilocaína, crema utilizada para disminuir el dolor producido por venopunción y punción lumbar, disminuyó en general la sensación dolorosa provocada por la inyección de rHuEPO subcutánea, pero la molestia dolorosa seguía siendo superior con la rHuEPO alfa con respecto a la beta<sup>8</sup>. En algunos protocolos se ha aconsejado añadir lidocaína a la preparación farmacológica de la rHuEPO alfa<sup>9</sup> e incluso se ha llegado a sugerir la sustitución de la vía de administración subcutánea por la vía intramuscular<sup>10</sup>.

Otros estudios se han encaminado a descubrir el componente responsable del dolor. El mayor dolor provocado por la inyección subcutánea de rHuEPO alfa ha sido relacionado con las características del vehículo utilizado para disolver el producto activo. La solución es ligeramente hipertónica con respecto al plasma; sin embargo, la sensación dolorosa no disminuía al reducir la osmolaridad del mismo, pero sí lo hacía cuando se reducía el volumen de vehículo administrado<sup>11</sup>. La rHuEPO alfa contiene albúmina e inicialmente se consideró que podría ser la causa del dolor. Esta posibilidad quedó descartada al demostrarse que la inyección subcutánea de una solución de albúmina a idéntica concentración era menos dolorosa que la rHuEPO alfa<sup>12</sup>. Frenken<sup>13</sup> estudió la sensación dolorosa que producía cada uno de los componentes de la rHuEPO alfa y llegó a la conclusión que el dolor era debido al tampón citrato. Por este motivo se ha modificado la composición de la forma galénica de la rHuEPO, utilizándose un tampón de fosfato sódico en lugar del tampón citrato. También se ha cambiado la forma de presentación, sustituyéndose el vial por una jeringa precargada de fácil utilización.

El sitio de inyección suele ser la cara lateral del brazo. Sin embargo, no se ha analizado la influencia de la fístula arteriovenosa sobre la sensación dolorosa. En nuestro estudio inicial, el brazo seleccionado en todos los enfermos fue el contrario a la fístula<sup>7</sup>. En algunos estudios sobre el dolor se han utilizado ambos brazos de forma simultánea<sup>8</sup> o sucesiva<sup>13</sup>. En otros trabajos no se indica cuál ha sido el brazo utilizado<sup>5,6</sup>. En ninguno de estos estudios se ha analizado el efecto fístula sobre la sensación dolorosa provocada por la administración subcutánea de rHuEPO. En teoría, la coexistencia por una fístu-

la arteriovenosa en el brazo en el que se administra la rHuEPO podría tener un efecto ambivalente sobre la sensación dolorosa. Las punciones repetidas sobre la fístula podrían atenuar la percepción de dolor en dicho brazo. Por el contrario, la mayor vascularización existente en el brazo de la fístula podría aumentar la sensibilidad al dolor.

El objetivo del presente estudio es doble. Por una parte, analizar si el cambio de composición del vehículo de la rHuEPO alfa ha sido eficaz para solucionar el problema del dolor. Por otra parte, hemos querido analizar el efecto fístula arteriovenosa sobre la percepción del dolor. Para ello hemos diseñado un estudio similar al que realizamos en 1992: doble ciego, cruzado, aleatorizado y utilizando suero salino fisiológico como control, con inyecciones simultáneas en ambos brazos.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio ha sido realizado en enfermos con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis. Se seleccionaron inicialmente todos los enfermos de nuestra unidad de hemodiálisis hospitalaria que estuvieran siendo tratados con rHuEPO por vía subcutánea por un período de tiempo superior a dos meses. De un total de 23 enfermos que reunían las anteriores condiciones, uno de ellos fue descartado inicialmente por dificultad de colaboración. A los 22 enfermos restantes se les informó de la finalidad y contenido del estudio y dieron su consentimiento para participar en el mismo. Un enfermo decidió abandonar el estudio tras la primera inyección. El estudio final ha sido realizado, pues, en 21 enfermos.

Teniendo en cuenta que la sensación de dolor aumenta con el volumen administrado<sup>11</sup> se han utilizado tres preparaciones diferentes con idéntico volumen:

**Preparación A:** Eritropoyetina humana recombinante alfa (Epopen 2.000 en jeringa precargada, Esteve).

Principio activo: rHuEPO alfa, 2.000 UI. (16,8 mcg).

Ingredientes inactivos:

Albúmina humana: 1,25 mg

Cloruro sódico: 2,92 mg

Fosfato sódico monobásico dihidratado: 0,582 mg.

Fosfato sódico dibásico dihidratado: 1,1125 mg.

Volumen total: 0,5 ml.

Presentación: Jeringa precargada.

**Preparación B:** Eritropoyetina humana recombinante beta (Erantin 2000, Boehringer Mannheim).

Principio activo: rHuEPO beta anhidra, 2.000 UI. (16,6 mcg).

Disolvente: 0,5 ml de agua para inyección.

**Preparación C:** Suero salino fisiológico 0,9%: 0,5 ml.

La preparación A se administró en su jeringa precargada tal como es proporcionada por el laboratorio suministrador. Las preparaciones B y C fueron administradas con una jeringa idéntica a la utilizada en la preparación A. Todas las jeringas fueron recubiertas con papel adhesivo opaco para que no pudiera identificarse ni la existencia de etiqueta adherida a la jeringa, lo cual permitiría identificar que se trata de una jeringa precargada de rHuEPO alfa, ni la mayor transparencia de la preparación a inyectar, lo cual permitiría identificar que se trata de una jeringa con suero salino fisiológico. Todas las jeringas fueron preparadas diariamente por una sola persona ajena a la unidad de hemodiálisis, según un orden establecido de forma aleatorizada para cada enfermo. Una vez preparadas las jeringas eran guardadas en nevera a 4° C.

Se establecieron 3 combinaciones posibles: AA, BB y CC. Al finalizar la sesión de diálisis a cada enfermo se le administraron dos inyecciones correspondientes a una de las anteriores combinaciones, una en cada brazo, separadas por un intervalo de tiempo inferior a 2 minutos. El sitio de inyección seleccionado fue la cara lateral de cada brazo. Cinco minutos después de cada inyección se le preguntaba al enfermo que valorara la sensación dolorosa provocada por cada una de las inyecciones utilizando dos escalas: una escala verbal descriptiva y una escala lineal analógica. La escala verbal descriptiva consta de cinco cuadrados colocados horizontalmente, cada uno con las siguientes leyendas: no dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor severo y dolor insoportable. La escala lineal analógica consiste en una escala no graduada de 10 cm de longitud, uno de cuyos extremos representa la ausencia de dolor (0 cm) y el otro extremo el mayor dolor posible (10 cm). Los valores de la escala analógica están expresados en centímetros. La puntuación de la escala verbal fue la siguiente: no dolor: 0; dolor leve: 1; dolor moderado: 2; dolor severo: 3, dolor insoportable: 4.

El orden de administración de las diferentes preparaciones fue aleatorizado para cada enfermo, de modo que al final todos ellos recibieran las tres combinaciones posibles.

Todas las inyecciones fueron administradas por dos ATS (uno para los enfermos que se dializaban en el turno de mañanas y otro para los enfermos que se dializaban en el turno de tarde) y que fueron los mismos a lo largo del estudio. Se puso es-

pecial cuidado en emplear la misma técnica de inyección en todas las ocasiones. Antes de la inyección se permitió que todas las jeringas se equilibraran a la temperatura ambiente.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un estudio estadístico mediante un modelo de bloques con dos factores (preparación y fístula), siendo el primero de ellos de medidas repetidas. El análisis estadístico de los datos se hizo con los programas estadísticos PRESTA y SAS. Los datos obtenidos para la variable dependiente dolor, usando ambas escalas de dolor separadamente, no se distribuyen normalmente; por lo tanto, se utilizaron pruebas no paramétricas para el contraste de hipótesis. La prueba de Friedman se usó para comprobar si se cumple la hipótesis nula global de igualdad de los efectos en los distintos estratos de las variables. Para los múltiples contrastes de medias se empleó la prueba de Bonferroni. Aunque el uso de la prueba paramétrica ANOVA no es adecuada para el contraste de la hipótesis global, fue utilizada para tener una idea aproximada sobre la posible interacción entre las dos variables independientes del modelo. La significación estadística se ha establecido cuando los valores de  $p$  eran inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

En las figuras 1 y 2 está representada la media de dolor según las escalas verbal y analógica, en función de la preparación y brazo utilizados.

Inicialmente se utilizó un modelo con dos factores (preparación administrada y brazo utilizado). Tanto para la escala de dolor verbal como para la analógica, el modelo analizado fue estadísticamente significativo ( $F$  de Friedman = 27,7638, grados de libertad 5,  $p = 0,00005$ , y  $F$  de Friedman = 30,4690, grados de libertad 5,  $p = 0,00001$ , respectivamente); por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula de que las medias de la sensación dolorosa eran todas iguales.

Con independencia de la escala usada, la sensación de dolor fue más elevada al inyectar cualquiera de las preparaciones en el brazo con fístula arteriovenosa. Al hacer los contrastes de medias mediante la prueba de Bonferroni, se observó que al inyectar el preparado de rHuEPO alfa la sensación de dolor fue significativamente más alta en el brazo con fístula arteriovenosa que en el contralateral (escala verbal:  $z = 3,052$ ,  $p = 0,03409$ ; escala analógica:  $z = 3,057$ ,  $p = 0,03349$ ). La diferencia en la

sensación de dolor entre ambos brazos no fue significativa cuando se administró rHuEPO beta (escala verbal:  $z = 0,589$ ,  $p = 1,00000$ ; escala analógica:  $z = 0,611$ ,  $p = 1,00000$ ) o suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 1,928$ ,  $p = 0,80862$ ; escala analógica:  $z = 2,117$ ,  $p = 0,51439$ ).

Cuando comparamos las distintas preparaciones entre sí, los efectos de cada preparación fueron distintos según el brazo utilizado, siendo este comportamiento similar con el uso de ambas escalas de dolor. Si la inyección subcutánea se realizó en el brazo de la fístula intravenosa, la sensación dolorosa producida por la administración de rHuEPO alfa fue estadísticamente significativa respecto a rHuEPO beta (escala verbal:  $z = 3,855$ ,  $p = 0,00173$ ; escala analógica:  $z = 3,669$ ,  $p = 0,00365$ ) y no hubo diferencias entre la rHuEPO alfa y el suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 1,392$ ,  $p = 1,00000$ ; escala analógica:  $z = 1,881$ ,  $p = 0,89870$ ) ni entre la rHuEPO beta y el suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 2,463$ ,  $p = 0,20665$ ; escala analógica:  $z = 1,787$ ,  $p = 1,00000$ ). Cuando se inyectaron los preparados en el brazo sin fístula no se observaron diferencias significativas de la sensación de dolor al comparar los efectos entre rHuEPO alfa y suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 0,268$ ,  $p = 1,00000$ ; escala analógica:  $z = 0,941$ ,  $p = 1,00000$ ), ni entre rHuEPO alfa y rHuEPO beta (escala verbal:  $z = 1,392$ ,  $p = 1,00000$ ; escala analógica:  $z = 1,834$ ,  $p = 0,99894$ ), ni entre rHuEPO beta y suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 1,124$ ,  $p = 1,00000$ ; escala analógica:  $z = 0,894$ ,  $p = 1,00000$ ) (prueba de Bonferroni).

Como puede observarse en las figuras, la diferencia entre las distintas preparaciones administradas no se mantiene constante entre el brazo que tiene la fístula y el que no la tiene, indicando que hay interacción entre fístula y tratamiento. Contrastando esta interacción con métodos paramétricos, se observó que era significativa ( $p = 0,0175$ ).

Como hay interacción entre los factores preparación y fístula, se repitió el análisis eliminando el factor fístula. Para ello se utilizaron dos modelos (uno para el brazo de la fístula y otro para el brazo contralateral), de un solo factor cada uno (preparación administrada) con medidas repetidas.

Cuando los diferentes preparados fueron inyectados en el brazo de la fístula, el modelo estadístico utilizado mostró, con ambas escalas de dolor, una relación significativa entre preparado y dolor (escala verbal:  $F$  de Friedman = 13,3191, grados de libertad 2,  $p = 0,00083$ ). Por tanto, se rechaza la hipótesis nula de igualdad de la sensación de dolor en el brazo de la fístula con independencia del preparado inyectado. La sensación de dolor al inyectar

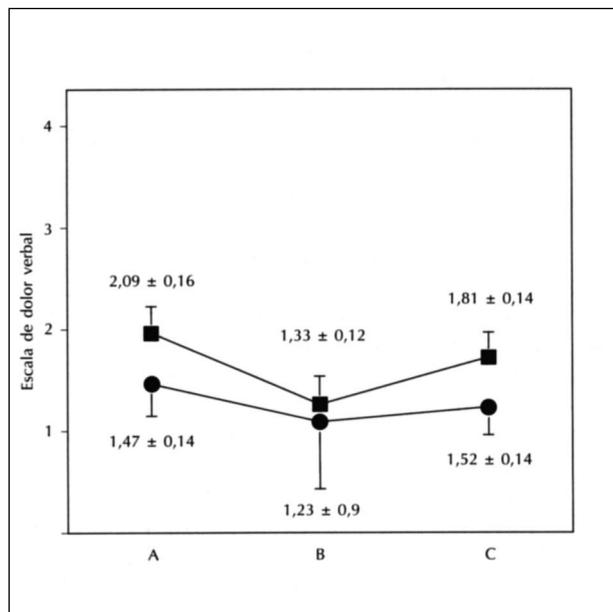


Fig. 1.—Comparación de las medias de la escala de dolor verbal entre el brazo que tiene la fístula arteriovenosa (cuadrados) y el que no la tiene (círculos). Preparado A: nueva presentación de la rHuEPO alfa. Preparado B: rHuEPO beta. Preparado C: Suero salino fisiológico. Los valores están expresados como media ± ES.

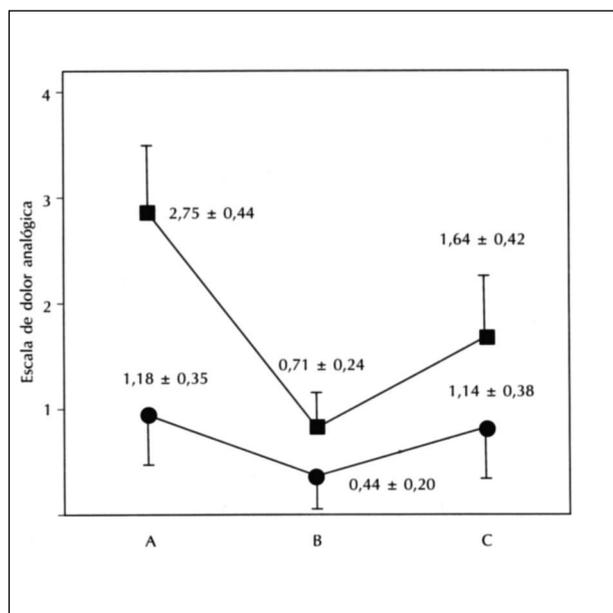


Fig. 2.—Comparación de las medias de la escala de dolor analógica entre el brazo que tiene la fístula arteriovenosa (cuadrados) y el que no la tiene (círculos). Preparado A: nueva presentación de la rHuEPO alfa. Preparado B: nueva presentación de la rHuEPO beta. Preparado C: Suero salino fisiológico. Los valores están expresados como media ± ES.

el preparado de rHuEPO alfa en el brazo de la fístula fue significativamente mayor que la producida por la inyección del preparado de rHuEPO beta (escala verbal:  $z = 3,610$ ,  $p = 0,00091$ ; escala analógica:  $z = 3,801$ ,  $p = 0,00043$ ). En el brazo portador de la fístula no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los preparados de rHuEPO alfa y suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 1,341$ ,  $p = 0,53993$ ; escala analógica:  $z = 2,160$ ,  $p = 0,09239$ ) ni entre rHuEPO beta y suero salino fisiológico (escala verbal:  $z = 2,269$ ,  $p = 0,06978$ ; escala analógica:  $z = 1,641$ ,  $p = 0,30218$ ) (prueba de Bonferroni).

Cuando se inyectaron los preparados en el brazo contralateral al de la fístula arteriovenosa, el modelo no fue estadísticamente significativo para ninguna de las dos escalas (escala verbal:  $F$  de Friedman =  $2,9756$ ; grados de libertad 2,  $p = 0,22419$ ; escala analógica:  $F$  de Friedman =  $3,8462$ ; grados de libertad 2,  $p = 0,14367$ ). Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula de igualdad de dolor en el brazo no portador de la fístula con independencia del preparado inyectado.

## DISCUSION

El presente trabajo contiene dos novedades. Por una parte es el primer estudio, en nuestro conocimiento, que analiza la sensación dolorosa provocada por la nueva forma de presentación de la rHuEPO alfa según un diseño a doble ciego, cruzado, aleatorizado y utilizando suero salino fisiológico como control. También es el primer trabajo en el que se analiza el efecto fístula arteriovenosa sobre la sensación dolorosa producida por una inyección subcutánea de rHuEPO o placebo.

Resulta sorprendente que el efecto fístula no haya sido valorado en trabajos previos. En algunos estudios publicados sobre rHuEPO y dolor realizados en enfermos tratados con hemodiálisis periódicas se especifica que las inyecciones han sido administradas en ambos brazos<sup>8, 13</sup>. En otros estudios no se especifica el brazo utilizado<sup>5, 6</sup>. Nuestros resultados actuales demuestran un efecto fístula sobre la sensación dolorosa, que puede haber condicionado los resultados de trabajos anteriores.

En nuestro estudio previo<sup>7</sup>, el brazo utilizado fue el que no tenía la fístula arteriovenosa, y en el trabajo de Veys<sup>12</sup> la inyección subcutánea se realizó en el muslo. En ambos trabajos se eliminó el efecto fístula y las conclusiones fueron similares: la administración subcutánea de rHuEPO alfa en su formulación original era más dolorosa que la inyección de rHuEPO beta.

Los resultados actuales en los que se ha analizado la sensación dolorosa provocada por la administración subcutánea de la nueva formulación de la rHuEPO alfa son diferentes. En este estudio se ha valorado el efecto preparación administrada y el efecto fístula sobre la sensación dolorosa, y se ha observado la existencia de una interacción entre ambos fenómenos. Cuando se realizan inyecciones subcutáneas simultáneas en ambos brazos, la diferencia de sensación dolorosa es mayor en el lado de la fístula, con diferencia estadísticamente significativa solamente cuando se administra rHuEPO alfa. Si se administra rHuEPO beta o suero salino fisiológico no hay diferencias con significación estadística entre ambos brazos. Al analizar el efecto preparación se ha observado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre la sensación dolorosa producida por la rHuEPO alfa y la del suero salino fisiológico, ni entre la rHuEPO beta y el suero salino fisiológico, con independencia del brazo en el que se administre la preparación. Entre la sensación dolorosa de la rHuEPO alfa y la rHuEPO beta sólo hay diferencia con significación estadística cuando la inyección se hace en el brazo de la fístula.

En todas las comparaciones realizadas se han observado resultados similares con las dos escalas de dolor (analógica y verbal).

Estos datos confirman los resultados de Frenken<sup>13</sup> que demostró que el dolor producido por la inyección subcutánea de la rHuEPO alfa era debido al tampón citrato. La sustitución del tampón citrato en la nueva fórmula ha eliminado de forma importante el problema del dolor.

Podemos resumir todos los datos previos de la siguiente forma. La nueva preparación de rHuEPO alfa al ser administrada por vía subcutánea produce una ligera sensación dolorosa, que no tiene significación estadística con la producida por la inyección de un volumen similar de suero salino fisiológico, tanto si se inyecta en el brazo de la fístula como en el brazo contralateral. Con respecto a la rHuEPO beta, la nueva forma de presentación de la rHuEPO alfa produce una mayor sensación dolorosa, con significación estadística solamente cuando la inyección se realiza en el brazo de la fístula, pero no hay diferencias entre ambas formulaciones de rHuEPO si la inyección se hace en el brazo que no tiene fístula arteriovenosa. La sensación dolorosa de la inyección subcutánea de cualquiera de los preparados utilizados siempre es mayor en el brazo de la fístula, aunque la significación estadística sólo se consigue cuando se administra rHuEPO alfa. Es, pues, aconsejable utilizar siempre el brazo contralateral a la fístula para la administración de rHuEPO subcutánea.

## Agradecimiento

El Dr. Francisco Javier López Sánchez es beneficiario de la beca BISC 96/4782.

## BIBLIOGRAFIA

1. Navarro JF, Teruel JL, Marcén R, Ortuño J: Improvement of erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients changing the administration route. *Scand J Urol Nephrol* 29: 11-14, 1995.
2. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P: Evidence-based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 26 (Suppl. 1): S1-S24, 1995.
3. Canaud B, Bennhold I, Delons S, Donnadieu P, Foret M, Franz H, Hoerl W, Koesters W, Kreusser W, Ton That H, Polito-Bouloux CH, Mion Ch, Poisson D: What is the optimum frequency of administration of rHuEPO for correcting anemia in hemodialysis patients? *Dialysis and Transplantation* 24: 306-329, 1995.
4. Bommer J, Weinreich T, Ritz E, Zeier M, Bommer G: Efficacy of subcutaneous or intravenous recombinant human erythropoietin therapy in dialysis patients (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 4: 471, 1989.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Morris KP, Hughes C, Hardy SP, Matthews JNS, Coulthard MG: Pain after subcutaneous injection of recombinant human erythropoietin: does Emla cream help? *Nephrol Dial Transplant* 9: 1299-1301, 1994.
9. Alon US, Allen S, Rameriz Z, Warady BA, Kaplan RA, Harris DJ: Lidocaine for the alleviation of pain associated with subcutaneous erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 5: 1161-1162, 1994.
10. Abreo K, Lubom JA, Collier L, Fleming D, Work J: Comparison of intramuscular versus subcutaneous erythropoietin for the treatment of anemia in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 10: 124-128, 1994.
11. Frenken LAM, Van Lier HJJ, Koene RAP: Analysis of the efficacy of measures to reduce pain after subcutaneous administration of epoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1295-1298, 1994.
12. Veys N, Vanholder R, Lameire N: Pain at the injection site of subcutaneous administered erythropoietin in maintenance hemodialysis patients: A comparison of two brands of erythropoietin. *Am J Nephrol* 12: 68-72, 1992.
13. Frenken LAM, Van Lier HJJ, Jordans JGM: Identification of the component part in an epoetin alpha preparation which causes pain after subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 22: 553-556, 1993.