

Enfermería Neurológica

www.elsevier.es/rcsedene



ORIGINAL BREVE

Tratamiento de las reacciones en el punto de la inyección en pacientes tratados con acetato de glatiramer[☆]

Delia Rubio Fernández^a, Clara Rodríguez del Canto^b, Virginia Marcos Galán^b, Natalia Falcón^b, Héctor Edreira^b, Lidia Sevane Fernández^b, Pablo Francoli Martínez^{c,*} y Rainel Sánchez de la Rosa^c

^aDepartamento de Neurología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^bQuintiles SL, Madrid, España

^cDepartamento Médico, TEVA Pharma SLU, Madrid, España

Recibido el 5 de diciembre de 2011; aceptado el 2 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Endermología;
Acetato de
glatiramer;
Induración;
Lipoatrofia;
Esclerosis múltiple;
Paniculitis

Resumen

Introducción: El acetato de glatiramer (AG) es un inmunomodulador utilizado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR). El AG se administra por vía subcutánea. El AG presenta un buen perfil de seguridad y los efectos adversos más comunes (20-60% de la población) son: dolor, inflamación, induración en el sitio de inyección (transitorios la mayoría) y paniculitis seguida de lipoatrofia localizada en el sitio de inyección (50% de los pacientes), efecto común a otros fármacos administrados por vía subcutánea.

Métodos: Experiencia piloto en pacientes con EMRR tratados con AG de acuerdo con la práctica clínica habitual, que presentaron induraciones y/o paniculitis/lipoatrofia en el lugar de la inyección. Los pacientes recibieron tratamiento con la técnica estética de endermología en una clínica de cirugía estética especializada. El parámetro primario de evaluación fue el cambio en las induraciones y/o paniculitis/lipoatrofia después de 12 sesiones de endermología.

Resultados: Se presentan datos de 13 pacientes evaluables. Once pacientes (84,6%) presentaban induraciones locales y 6 (46,2%), áreas de paniculitis/lipoatrofia. Las pacientes con induraciones experimentaron una reducción en el tamaño y el número de las induraciones. La paniculitis/lipoatrofia no desapareció completamente, pero todas las pacientes experimentaron una mejora. El 60% de las pacientes toleraron mejor el AG.

Conclusión: Esta experiencia piloto indica que el tratamiento endermológico puede contribuir a mejorar las induraciones y la paniculitis/lipoatrofia en el lugar de la inyección del AG, así como permitir la recuperación de las áreas de la inyección y mejorar la tolerabilidad del tratamiento.

© 2011 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

[☆]Premio concedido por el público al mejor póster en la XVIII Reunión Anual de la SEDENE. Barcelona 2011.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablo.francoli@tevaes.com (P. Francoli Martínez).

KEYWORDS

Endermology;
Glatiramer acetate;
Induration;
Lipoatrophy;
Multiple sclerosis;
Panniculitis

Treatment of glatiramer acetate injection- site reactions**Abstract**

Introduction: Glatiramer acetate (GA) is an immunomodulatory drug, with an excellent safety profile, that is currently used for treatment of multiple sclerosis and is administered as daily subcutaneous injections. The most common adverse effects, which occur in approximately 20% to 60% of the patients, include pain, inflammation and induration at the injection sites (most of them transient), and panniculitis followed by localized lipoatrophy at the injection sites (50% of the patients), which is an adverse event common to other drugs administered subcutaneously. **Methods:** This is a report of a pilot study carried out in MS patients treated with glatiramer acetate who showed indurations and/or panniculitis/lipoatrophy at the injection site. Patients underwent endermology and glatiramer acetate treatment according to clinical practice. The primary endpoint was the change in indurations and/or panniculitis/lipoatrophy after 12 endermology sessions.

Results: Between April 2011 and July 2011, a total of 13 evaluable patients were included. Eleven (84.6%) patients showed local indurations and areas of panniculitis/lipoatrophy. After 12 endermology sessions, patients with indurations reported having experienced a reduction in size and number of indurations. Even though panniculitis/lipoatrophy did not completely disappear, all patients reported it had improved. Additionally, endermology enabled glatiramer acetate tolerance to be improved in most patients (60.0%).

Conclusion: Endermology may contribute to improve indurations and panniculitis/lipoatrophy at the subcutaneous glatiramer acetate injection site of in MS patients, enabling areas of injection to be recovered, and to increase tolerance to treatment.

© 2011 Sociedad Española de Enfermería Neurológica. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Introducción

El acetato de glatiramero (AG) es una mezcla de polipéptidos sintéticos que modulan las vías inmunológicas que participan en la patogénesis de la esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) y estimula la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro, en el sistema nervioso central^{1,2}. El fármaco está indicado para el tratamiento de pacientes con EMRR y se administra una vez al día en forma de inyección subcutánea. La administración del AG es bien tolerada; las reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, inflamación o induraciones, son los efectos adversos que se observan con más frecuencia³. Estas reacciones suelen ser transitorias y desaparecen al cabo de unas horas o unos cuantos días. No obstante, la paniculitis persistente en el lugar de la inyección podría dar lugar potencialmente a una lipoatrofia localizada^{4,5}. Actualmente no se conoce ningún tratamiento eficaz para la lipoatrofia y la única manera de disminuirla parece ser la utilización de técnicas de inyección apropiadas³. A pesar de no ser grave, este efecto adverso suele causar angustia y preocupación, y puede obligar al paciente a interrumpir el tratamiento con AG, a pesar de tratarse de un tratamiento eficaz en la EMRR.

La endermología es un tratamiento no invasivo que consiste en un masaje intenso y profundo de la piel y del tejido subcutáneo, realizado mediante un cabezal que aspira la superficie cutánea y que, además, está compuesto de dos rodillos motorizados. El mecanismo de acción subyacente parece basarse en el estiramiento de los tejidos conectivos verticales y el estímulo del flujo linfático, como resultado de la diferencia de presión y del movimiento de balanceo⁶.

Además, se cree que la presión positiva de los rodillos y la presión negativa de la succión causan un daño subletal de los adipocitos subcutáneos, que posteriormente siguen un proceso de curación que se traduce en una mejor distribución de la grasa subcutánea y del contorno corporal⁶. En un estudio publicado recientemente⁷, se indica su posible efecto beneficioso en la lipoatrofia inducida tras la inyección de AG en pacientes con EM, en los cuales no sólo podría mejorar las áreas de lipoatrofia, la apariencia de la piel y el contorno corporal, sino que también podría contribuir a que los pacientes no interrumpieran el tratamiento.

Nuestro objetivo fue ampliar la información disponible respecto al uso de la endermología en pacientes con EM, así como evaluar su acción en los efectos secundarios cutáneos, como las induraciones locales y la paniculitis/lipoatrofia, asociadas a la administración subcutánea de AG.

Material y métodos

Experiencia piloto llevada a cabo en 10 clínicas de cirugía estética de España. Se seleccionó a pacientes entre 18 y 65 años, diagnosticados de EMRR, en tratamiento con AG subcutáneo e induraciones locales, paniculitis o lipoatrofia asociadas a la administración subcutánea de AG. Los criterios de exclusión comprendían a pacientes con cualquier enfermedad neoplásica maligna activa y aquellos con insuficiencia venosa periférica.

Los pacientes que aceptaron participar fueron sometidos a una sesión de endermología durante 30-40 min, 1-2 veces por semana. En las sesiones de endermología, se utilizó el

módulo Louis Paul Guitay (LPG) cellu M6 keymodule (LPG Systems, Valence [Francia]). Se evaluó a los pacientes al inicio del tratamiento (basal) y después de haber recibido 12/18 sesiones (final). La determinación de los cambios en las induraciones y la paniculitis/lipoatrofia se realizó mediante exploración clínica y fotografía digital. La satisfacción del paciente y la utilidad del tratamiento se evaluaron de acuerdo con escalas ad hoc de 3 puntos, que iban desde muy satisfecho/útil hasta no satisfecho/inútil. También se evaluó la mejoría de las lesiones cutáneas mediante los cambios notificados por los pacientes en las reacciones en el lugar de la inyección.

El parámetro primario de eficacia fue el cambio en las induraciones locales o paniculitis/lipoatrofia asociadas a la administración subcutánea del AG desde la evaluación basal y final. Los parámetros secundarios fueron la satisfacción del paciente y la utilidad percibida de la técnica en el momento de la evaluación final, así como la mejoría en la tolerabilidad al AG. Se realizaron análisis descriptivos de estos parámetros.

Resultados

Entre abril y julio de 2011, se preseleccionó a un total de 16 pacientes: se rechazó a 2 pacientes por cumplir los criterios de exclusión de la técnica, hubo un abandono antes de iniciar el tratamiento y otro antes de acabarlo. En la tabla 1 se describen las características basales de las 13 pacientes evaluables. Once pacientes (84,6%) mostraron induraciones locales y 5 pacientes (38,5%) mostraron áreas de paniculitis/lipoatrofia en el lugar de la inyección. El primer subgrupo de pacientes presentó una media \pm desviación estándar (DE) de 9 ± 1 induraciones, con un diámetro medio \pm DE de $3,4 \pm 0,5$, localizadas fundamentalmente en brazos y muslos (9 pacientes [82%]), seguido de abdomen

(8 pacientes [73%]) y glúteos (5 pacientes [45%]). El segundo subgrupo mostró una media \pm DE de $5,0 \pm 1,1$ áreas de paniculitis/lipoatrofia, localizadas fundamentalmente en muslos (4 pacientes [80%]), pero también apareció en abdomen (2 pacientes, 40%), glúteos (2 pacientes, [40%]) y brazos (un paciente [20%]) (fig. 1). Después de las 12 evaluaciones, las pacientes refirieron reducciones en el tamaño de las induraciones (10 pacientes [90,9%]) y en el número (9 pacientes [81,8%]), llegando a una media estadísticamente significativa \pm DE menor de tamaño de induraciones de $0,1 \pm 0,05$ cm ($p < 0,001$) y una media \pm DE de $2,3 \pm 1,1$ induraciones ($p < 0,005$). De hecho, se observó la desaparición completa de las induraciones en los brazos y en las piernas en 6 pacientes (75%), en los glúteos en 2 pacientes (50%), en el abdomen en 3 pacientes (42,9%) y una recuperación completa de todas las induraciones en 3 pacientes (27,3%). Aunque la paniculitis/lipoatrofia no desapareció completamente, todas las pacientes mostraron mejoría después del tratamiento endermológico (fig. 1).

La mayoría de las pacientes con induraciones se mostró muy satisfecha con los resultados alcanzados (7 pacientes [63,6%]) y también reconoció su utilidad en la reducción de las induraciones relacionadas con la administración de AG (7 pacientes [63,6%]). Además, todas las pacientes que presentaban paniculitis/lipoatrofia se sintieron satisfechas con la endermología y reconocieron su utilidad. La endermología también mejoró la tolerabilidad del AG en 6 (60,0%)

Tabla 1 Características basales de los pacientes evaluables (n = 13)

Características de los pacientes	Valores
Media de edad, años (media \pm DE)	40,7 \pm 3,1
Mujeres, n (%)	13 (100)
Raza caucásica, n (%)	13 (100)
Duración media de la esclerosis múltiple, años (media \pm DE)	10,1 \pm 2,3
Pacientes con tratamiento previo para la esclerosis múltiple, n (%)	6 (46,2)
Tratamientos previos para la esclerosis múltiple, n (%)*:	
Interferón beta-1a sc	4 (30,8)
Interferón beta-1b sc	2 (15,4)
Interferón beta-1a im	1 (7,7)
Duración media del tratamiento con acetato de glatiramero, meses (media \pm DE)	27,3 \pm 9,5
Pacientes con induraciones, n (%)	11 (84,6)
Pacientes con paniculitis/lipoatrofia, n (%)	6 (46,2)

DE: desviación estándar; im: intramuscular; sc: subcutáneo.
*Variable multirrespuesta.

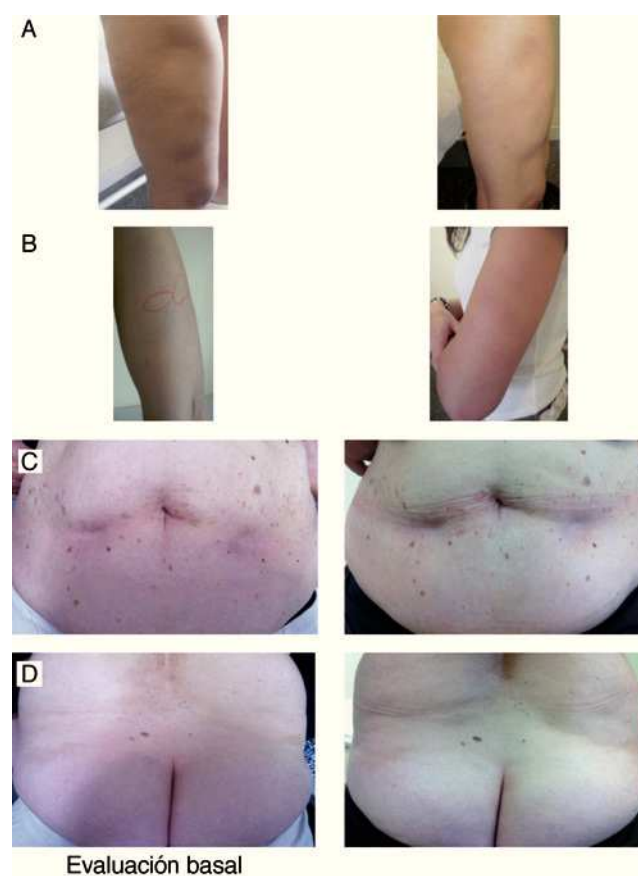


Figura 1 Paniculitis/lipoatrofia en muslos (A), brazos (B), abdomen (C) y glúteos (D).

pacientes en la evaluación final, considerando la administración del fármaco menos dolorosa y con menos reacciones cutáneas.

Discusión

Los resultados de esta experiencia piloto muestran que la endermología puede contribuir a mejorar las induraciones y la paniculitis/lipoatrofia asociadas a la administración subcutánea del AG en pacientes con EMRR. De hecho, se observaron reducciones en el tamaño y el número de las induraciones en la mayoría de las pacientes, lo que ha permitido la desaparición de las induraciones de los lugares de inyección. Aunque las áreas de paniculitis/lipoatrofia no desaparecieron, la endermología contribuyó a su mejoría. Por consiguiente, la recuperación o la mejoría de las induraciones y la paniculitis/lipoatrofia lograda con la endermología también permitió la recuperación de las áreas de inyección, y la gran mayoría de las pacientes se sintió satisfecha con los resultados alcanzados. Estos resultados concuerdan con los descritos en el único estudio realizado previamente para evaluar el efecto de la endermología en pacientes con EM⁷. Este efecto beneficioso de la endermología en las reacciones cutáneas podría estar asociado a cambios en la arquitectura derivados de la acumulación de bandas de colágeno en la capa de tejido subdérmico⁸, a la modificación de la actividad fisiológica y metabólica del tejido adiposo⁸ o a una mayor perfusión⁹ y drenaje linfático⁹. No obstante, su mecanismo de acción no está del todo claro y también podrían influir muchos otros factores, como las concentraciones plasmáticas de estradiol o la expresión de genes que participan en vías metabólicas¹⁰.

La endermología contribuyó a mejorar la tolerabilidad al AG en dos terceras partes de nuestros pacientes. Esta mejoría de la tolerabilidad es especialmente relevante en los pacientes con EMRR, porque las reacciones cutáneas causan angustia que puede ocasionar la interrupción de tratamientos eficaces frente a la EM. Por tanto, cualquier mejora en las reacciones relacionadas con el tratamiento también podría mejorar la adherencia terapéutica del paciente al tratamiento. Esto está en consonancia con un único informe previo sobre el uso de la endermología en pacientes con EM, en el que se llegó a la conclusión de que la endermología facilitó que los pacientes continuaran el tratamiento con AG¹⁰. En cualquier caso, aún se necesitan estudios adicionales.

En la interpretación de nuestros resultados, hay que considerar diversas limitaciones. Entre ellas, se incluyen un tamaño pequeño de la muestra y la falta de un grupo comparador. Además, tampoco se pueden descartar posibles sesgos derivados del diseño abierto. A pesar de que nuestros resultados deberían interpretarse con cautela, los autores creen que puede suponer una información útil para investigaciones futuras sobre el efecto de la endermología en el tratamiento de las reacciones locales asociados a la administración subcutánea de AG en pacientes con EMRR.

En conclusión, nuestros resultados indican la utilidad de la endermología en la mejoría de las induraciones y la paniculitis/lipoatrofia asociadas a la administración subcutánea del AG en pacientes con EMRR. La endermología permitió recuperar áreas de inyección para la administración posterior de múltiples tratamientos para la EM, e incluso mejorar la tolerabilidad a la administración subcutánea del AG. No obstante, nuestros resultados deberían considerarse aún preliminares, los cuales deben confirmarse en estudios posteriores realizados con poblaciones de pacientes más numerosas.

Conflicto de intereses

Los autores Rainel Sánchez de la Rosa y Pablo Francoli trabajan en el Departamento Médico de TEVA Pharma SLU de Madrid (España).

Bibliografía

1. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:14157-62.
2. Blanchette F, Neuhaus O. Glatiramer acetate: evidence for a dual mechanism of action. *J Neurol*. 2008;255 (Suppl 1):26-36.
3. Carter NJ, Keating GM. Glatiramer acetate: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *Drugs*. 2010;70:1545-77.
4. Soos N, Shakery K, Mrowietz U. Localized panniculitis and subsequent lipoatrophy with subcutaneous glatiramer acetate (Copaxone) injection for the treatment of multiple sclerosis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:357-9.
5. Soares Almeida LM, Requena L, Kutzner H, Angulo J, De Sa J, Pignatelli J. Localized panniculitis secondary to subcutaneous glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:968-74.
6. Chang P, Wiseman J, Jacoby T, Salisbury AV, Ersek RA. Non-invasive mechanical body contouring: (Endermologie) a one-year clinical outcome study update. *Aesthetic Plast Surg*. 1998;22:145-53.
7. Lebrun C, Mondot L, Bertagna M, Calleja A, Cohen M. Endermologie: a treatment for injection-induced lipoatrophy in multiple sclerosis patients treated with sub cutaneous glatiramer acetate. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:721-4.
8. Adcock D, Paulsen S, Davis S, Nanney L, Shack RB. Analysis of the cutaneous and systemic effects of Endermologie in the porcine model. *Aesthet Surg J*. 1998;18:414-20.
9. Watson J, Fodor PB, Cutcliffe B, Sayah D, Shaw W. Physiological Effects of Endermologie: A Preliminary Report. *Aesthetic Surg J*. 1999;19:27-33.
10. Marques MA, Combes M, Roussel B, Vidal-Doupons L, Thalamas C, Lafontan M, et al. Impact of a mechanical massage on gene expression profile and lipid mobilization in female gluteofemoral adipose tissue. *Obes Facts*. 2011;4:121-9.