

Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



ORIGINAL

Tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la colagenasa del *Clostridium histolyticum*

M.Á. Martín-Ferrero, C. Simón-Pérez*, J.I. Rodríguez-Mateos, B. García-Medrano, R. Hernández-Ramajo y M. Brotat-García

Servicio de Cirugía ortopédica y Traumatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 17 de julio de 2013
Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Colagenasa;
Clostridium;
Histolyticum;
Dupuytren

KEYWORDS

Collagenase;
Clostridium;
Histolyticum;
Dupuytren

Resumen

Objetivo: La colagenasa del *Clostridium histolyticum* es una nueva opción terapéutica y el primer tratamiento farmacológico en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 35 pacientes afectados de la enfermedad de Dupuytren. Se evaluó los resultados clínicos, funcionales, la satisfacción del paciente y la seguridad del fármaco.

Resultados: Los resultados funcionales y clínicos tras su administración son buenos sobre todo en la articulación metacarpofalángica, con una recuperación rápida. El índice de contractura del dedo MCF previo a la punción fue de 64° y tras la punción de 4°; en las IFP previo a la punción fue de 83,3 grados y tras la punción de 15°; en MCF/IFP previo a la punción fue de 140° y tras la punción de 25°.

Conclusiones: Es una alternativa de tratamiento de la enfermedad de Dupuytren, fundamentalmente en los ancianos. La investigación es necesaria para clarificar el índice de recurrencia de la enfermedad, las posibles reacciones adversas y comparar la eficacia y durabilidad con otras alternativas de tratamiento.

© 2013 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Treatment of Dupuytren's disease using collagenase from *Clostridium histolyticum*

Abstract

Objective: The collagenase from *Clostridium histolyticum* is a new therapeutic option, and the first pharmacological one, in the treatment of Dupuytren's disease.

Material and methods: A prospective study was conducted on 35 patients with Dupuytren's disease. The clinical and functional variables, as well as patient satisfaction and drug safety were evaluated.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: simonclarisa@yahoo.es (C. Simón-Pérez).

Results: The functional and clinical results after its administration were good, with a rapid recovery, especially at the metacarpophalangeal (MCP) joint. The index finger contracture prior to MCP puncture was 64 degrees and after puncture it was 4 degrees. In the proximal interphalangeal (PIP) prior to puncture it was 83.3 degrees and after puncture it was 15 degrees; In the MCP/PIP prior to puncture it was 140 degrees, and after puncture it was 25 degrees.

Conclusions: Collagenase from *Clostridium histolyticum* an alternative of treatment of Dupuytren's disease, mainly in the elderly. More research is required in order to clarify the rate of recurrence of the disease, the possible adverse reactions, and to compare the efficiency and permanence with other treatment options.

© 2013 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Dupuytren es un trastorno fibroproliferativo progresivo caracterizado por el desarrollo de nódulos y cuerdas de colágeno a nivel de la aponeurosis palmar superficial, que provoca el cierre progresivo de los dedos de la mano¹.

La recurrencia de la enfermedad de Dupuytren es frecuente tras su tratamiento quirúrgico², sobre todo en pacientes jóvenes¹. El índice de recurrencia tras la cirugía es muy variable según las publicaciones desde el 0 al 85% dependiendo de las características del paciente y de la enfermedad y el tipo de intervención quirúrgica realizada¹.

Además, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Dupuytren tiene una morbilidad significativa, con un índice de complicaciones alrededor del 17%, incluyendo problemas en la piel, hematoma, lesiones nerviosas y la distrofia simpática refleja³. En algunas series publicadas se eleva al 39% de complicaciones tanto en el acto quirúrgico como en el postoperatorio⁴.

La colagenasa proveniente del *Clostridium histolyticum* es el único tratamiento farmacológico aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren; es una entidad molecular formada por la mezcla en porcentaje fijo de 2 enzimas colagenolíticas purificadas (AUX-I y AUX-II) aisladas de un cultivo de *Clostridium histolyticum*⁵.

El propósito de este estudio es establecer la inyección de la colagenasa como una modalidad eficaz y segura para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren reduciendo el grado de contractura y evaluar el índice de recidiva de la enfermedad en un periodo de seguimiento corto.

Material y métodos

Realizamos un estudio prospectivo en el periodo comprendido entre 2011 hasta la actualidad; 35 pacientes afectos de enfermedad de Dupuytren, todos ellos varones, con edades comprendidas entre 45 y 89 años con una media de 68,14 años, fueron tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid; 15 pacientes participan en un ensayo clínico en fase IV multicéntrico.

De los 35 pacientes incluidos en el estudio todos eran diestros, en 15 pacientes se les trató la mano izquierda (42,8%) y en 20 pacientes la mano derecha (57,1%).

Se determinó la gravedad de la enfermedad mediante la clasificación de Tubiana como se refleja en la [tabla 1](#).

Veintidós pacientes (62,8%) fueron inyectados en cuerda palpable y única a nivel de la MCF (un paciente en el 3.º radio, 15 pacientes en el 4.º radio y 6 en el 5.º radio) y 6 pacientes (17,1%) en cuerda en Y que afectaba a 2 dedos; 5 pacientes (14,2%) fueron tratados mediante inyección de la cuerda a nivel de la IFP y en 2 pacientes se les realizó una punción doble a nivel de la MCF e IFP (5,7%).

Tres pacientes (8,7%) fueron previamente intervenidos por enfermedad de Dupuytren en la mano afecta. Veintidós pacientes (62,8%) presentaban enfermedades concomitantes y factores de riesgo para el tratamiento quirúrgico.

Los criterios de inclusión fueron pacientes afectados de enfermedad de Dupuytren mayores de edad, procurando que la edad del paciente fuera superior a los 60 años salvo en los casos en que el paciente por petición expresa optaba por esta alternativa de tratamiento, con una cuerda palpable en al menos un dedo excluyendo el pulgar con contractura de al menos 20º hasta 90º a nivel de la MCF y de 80º en la IFP.

Los criterios de exclusión son pacientes con trastornos hemorrágicos o ictus recientes, con otros trastornos neuromusculares en la mano, pacientes que han recibido tratamiento incluyendo cirugía de la contractura de Dupuytren en los últimos 90 días, alergia a la colagenasa o los excipientes, utilización de doxiciclina en los últimos 14 días o de fármacos anticoagulantes en los últimos 7 días.

Todos los pacientes firmaron previo a la inyección de la colagenasa un consentimiento específico al tratamiento que iban a someterse.

Todos los pacientes fueron tratados en régimen de cirugía ambulatoria teniendo en cuenta las dosis específicas tanto de disolvente como de colagenasa necesarias dependiendo de las articulaciones a tratar según las recomendaciones del producto.

Tabla 1 Grados de la clasificación de Tubiana de los pacientes del estudio

Grados	Ángulos	Pacientes	Porcentaje
0	0	0	0
I	1-45	1	2,9
II	46-90	18	51,4
III	91-135	9	25,7
IV	> 135	7	20

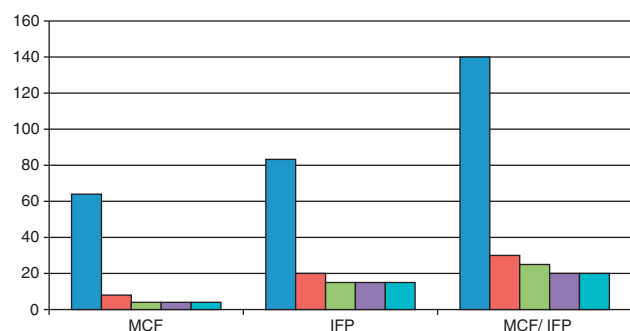


Figura 1 Grados de contractura previos a la punción de CCH y a las 2 semanas, 2, 3 y 6 meses después de la punción.

La collagenasa fue administrada mediante inyección local directamente en la cuerda palpable administrando de forma tópica EMLA (pomada anestésica) en la zona de la punción, media hora antes en un quirófano de cirugía ambulatoria. Tras la punción se realiza un vendaje compresivo al paciente y se recomienda evitar el movimiento de los mismo.

La extensión del dedo y rotura de la cuerda se realizó a las 24h en un quirófano ambulatorio con anestesia loco-regional o sedación y posterior vendaje compresivo de la mano.

Se realizaron seguimientos a la semana, 2 semanas, al mes, 3 meses, 6 meses y al año valorando las complicaciones locales (hematoma, dehiscencia de la piel, etc.), disminución de la contractura articular y el aumento de la amplitud de movimiento medida mediante goniómetro.

Se evaluó la satisfacción del paciente y la seguridad del fármaco mediante la constatación de las posibles complicaciones y la realización de un análisis sanguíneo al mes de la punción evaluando posibles anomalías fundamentalmente de la función hepato-renal.

Resultados

A todos los pacientes tratados mediante la collagenasa del CH se les administró una sola inyección en la cuerda palpable; en 2 pacientes se dividió la dosis entre la articulación MCF y la IFP, utilizando la máxima dosis del producto recomendada y añadiendo el disolvente correspondiente a la articulación MCF y administrando el resultante a 2 niveles según las dosis indicadas.

Como se refleja en la [figura 1](#), el índice de contractura del dedo en el grupo de las MCF previo a la punción fue de 64° y tras la punción fue de 8° a las 2 semanas y de 4° en la revisión de los 2, 3 y 6 meses. El índice de contractura del dedo en el grupo de las IFP previo a la punción fue de 83,3° y tras la punción fue de 20° a las 2 semanas, y de 15° en la revisión de los 2, 3 y 6 meses. El índice de contractura del dedo en el grupo de las MCF/IFP previo a la punción fue de 140° y tras la punción fue de 30° a las 2 semanas, de 25° en la revisión de los 2 meses y de 20° a los 3 y 6 meses.

En los pacientes con doble punción MCF/IFP se observó una menor eficacia del estiramiento a nivel de la IFP.

A medida que el grado de contractura previo es más severo el resultado final se empobrece como se puede observar en la [figura 2](#).

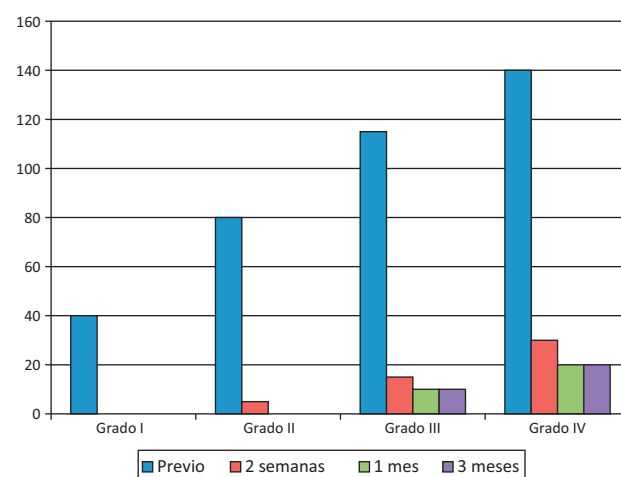


Figura 2 Grados de contractura previo a la administración de CCH y después de la administración según la clasificación de Tubiana.

En 9 pacientes (25,7%) se produjo durante el estiramiento del dedo dehiscencia de la piel que se resolvió sin complicación con curas ([fig. 3](#)); 13 pacientes (37%) presentaron hematoma y/o flictenas en la zona de la punción; no



Figura 3 Dehiscencia de piel tras estiramiento dedo, a los 15 y a los 25 días (cura por segunda intención).



Figura 4 Enfermedad de Dupuytren 4.º dedo previo a la administración de CCH y al mes de la administración del CCH.

existieron complicaciones locales, vasculares, tendinosas, nerviosas o infecciones.

En 2 pacientes (5,7%) se les detectó una adenopatía axilar horas después de la punción que desaparecieron en las primeras 48 h, y un paciente (2,85%) refirió dolor axilar sin palparse adenopatía.

En 2 pacientes (5,7%) se observó un aumento de las transaminasas sin consecuencias clínicas en el estudio analítico realizado al mes de la punción.

No hemos observado recurrencias de la enfermedad en el periodo de seguimiento.

La recuperación funcional de los pacientes fue rápida y poco dolorosa, y solo 3 pacientes (8,5%) precisaron de tratamiento fisioterápico.

Discusión

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren son múltiples dependiendo de las características del enfermo y de la propia enfermedad, mediante tratamiento quirúrgico: fasciectomías, dermofasciectomías, fasciotomías, etc., y tratamiento farmacológico: inyección local de la colagenasa del *Clostridium histolyticum*⁶.

La colagenasa del *Clostridium histolyticum* es una nueva alternativa terapéutica y la primera opción farmacológica aprobada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Dupuytren evitando las complicaciones asociadas a la cirugía⁷.

Para obtener buenos resultados y minimizar los riesgos es imprescindible seguir las recomendaciones que garantizan el uso correcto del producto como viene recogido en su ficha técnica.

Tras el estudio realizado se observa una eficacia de la colagenasa del CH en la enfermedad de Dupuytren con una mejoría clínica y funcional en todos los pacientes en los que se les ha administrado con una recuperación rápida como en otras series publicadas^{1,3,5}.

Los mejores resultados obtenidos son en pacientes en los que la punción se ha realizado a nivel de una cuerda palpable en la articulación MCF (fig. 4) y en aquellos pacientes en los que los grados de contractura de la enfermedad de Dupuytren son menores como hemos podido observar en otras series^{1,3-5}.

Hemos constatado una seguridad a la administración de la colagenasa del CH debido a las pocas complicaciones acontecidas de poca gravedad, locales y con una resolución fácil. No hemos constatado complicaciones locales graves (lesión tendinosa, vascular, nerviosa, etc.) ni generales⁸, aunque existen publicaciones que documentan complicaciones graves por punción intratendinosa con rotura de tendones y necrosis cutáneas mayores^{9,10}. Comparado con las tasas globales de complicaciones tras la cirugía estas alcanzan según diferentes series entre el 4 y el 39%⁴.

Es un tratamiento poco invasivo y con pocas complicaciones, siendo una alternativa al tratamiento de la contractura de Dupuytren sobre todo en los pacientes de edad avanzada y con enfermedades múltiples asociadas, con limitación en las actividades cotidianas y en los que la cirugía supone un aumento en la tasa de complicaciones locales y generales¹¹.

Esta alternativa farmacológica de tratamiento de la enfermedad de Dupuytren tiene indicaciones quirúrgicas comparables a la fasciotomía percutánea, técnica con poco coste económico, pero con índices de recurrencia altos del 33 al 100% según diferentes series², y que sería importante comparar en periodos de seguimiento más largos para determinar si existe o no mayor eficacia del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Dupuytren.

Debido al periodo de seguimiento de nuestros enfermos no podemos hablar de índice de recurrencia a largo plazo, pero existen estudios con periodos de seguimiento más largos que hablan de recurrencias sobre todo en los casos que afectan al grupo de las IFP^{1,3}.

La investigación es necesaria para clarificar el índice de recurrencia de la enfermedad, las posibles reacciones

adversas y comparar la eficacia y durabilidad con otras alternativas de tratamiento.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia IV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan TD, Smith T, Tursi J, et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase *Clostridium histolyticum* (CORDLESS Study): 3-year data. *J Hand Surg Am.* 2013;38:12–22.
2. Werker PM, Pess GM, van Rijssen AL, Denker K. Correction of contracture and recurrence rates of Dupuytren contracture following invasive treatment: The importance of clear definitions. *J Hand Surg Am.* 2012;37:2095–105.
3. Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as non-surgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year follow-up. *J Hand Surg Am.* 2010;35:534–9.
4. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau TR. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: Short-term results from 2 open-label studies. *J Hand Surg Am.* 2013;38:2–11.
5. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houstoun A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: A new non-surgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am.* 2010;35:2027–38.
6. Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am.* 2011;36:936–42.
7. Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, Smith T, Kushner H, Cohen B, Hellio Le Graverand-Gastineau MP. Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg.* 2012;46:177–83.
8. Swanson JW, Watt AJ, Vedder NB. Skin graft loss resulting from collagenase *Clostridium histolyticum* treatment of Dupuytren contracture: Case report and review of the literature. *J Hand Surg Am.* 2013;38:548–51.
9. Zhang AY, Curtin CM, Hentz VR. Flexor tendon rupture after collagenase injection for Dupuytren contracture: Case report. *J Hand Surg Am.* 2011;36:1323–5.
10. Hallock GG. Skin laceration as a serious adverse sequela of injectable collagenase for Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:205e–6e.
11. Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-effectiveness of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am.* 2011;36:1826–34.