

# EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE DUPUYTREN A LARGO PLAZO



---

**Universidad de Valladolid**

Alberto Crespo Guerrero

Tutora: Clarisa Simón Pérez

## **Resumen**

### **Objetivo del estudio**

El propósito de este estudio fue determinar la tasa de recidiva, las posibles reacciones adversas y los factores que influyen en la recidiva de la enfermedad de Dupuytren (ED) tratada con Colagenasa de Clostridium histolyticum (CCH).

### **Método**

Se trata de un estudio prospectivo de 94 pacientes con ED tratados con CCH desde 2011 hasta febrero de 2013, con un seguimiento de más de 10 años. Se evaluaron la clínica, funcionalidad, satisfacción del paciente, seguridad del fármaco y factores que influyen en la recidiva de la enfermedad.

### **Resultados**

En todos los pacientes con enfermedad de Dupuytren tratados mediante CCH se logró la ruptura del cordón después de la inyección, reduciendo la contractura articular sin complicaciones locales ni generales graves. En 18 pacientes (19,1%) comprobamos la existencia de recidiva de la enfermedad durante el seguimiento a largo plazo (más de 10 años). La tasa de recidiva fue mayor en pacientes con mayor severidad de la enfermedad (grados III (20 %) y IV (73,3%) de la clasificación de Tubiana), en aquellos que presentaban afectación del 5º dedo (31,3%) y cuando la cuerda afectaba a dos dedos (33,3%).

### **Conclusiones**

El tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la CCH es una alternativa terapéutica efectiva y con baja incidencia de complicaciones locales y generales.

La recidiva de la ED, siguiendo criterios de Felici, se observa principalmente en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, en el 5º dedo y cuando la cuerda afecta a dos dedos (Cuerda en Y).

### **Palabras Clave**

Dupuytren, colagenasa, recidiva, Clostridium, inyección, efectividad

## 1. Introducción

La Enfermedad de Dupuytren (ED) es una enfermedad fibroproliferativa de la palma de la mano y los dedos que genera deformidades en flexión que pueden resultar incapacitantes para algunos pacientes. La contractura en flexión habitualmente tiene lugar en las articulaciones metacarpofalángicas y/o interfalángicas proximales de los dedos anular y meñique.

Este fenómeno tiene lugar en la capa fibroadiposa entre la piel y las estructuras profundas de la superficie palmar de la mano, que tiene una red ordenada de fibras ligamentosas subcutáneas. El tejido fibroso anormal de Dupuytren se genera dentro y/o alrededor de estas fibras ligamentosas dispuestas de forma longitudinal [1]. Los nódulos y los cordones aparecen en lugares determinados, típicamente alineados con los rayos digitales en la palma y/o los dedos.

Habitualmente el primer signo de la enfermedad suele ser la aparición de un nódulo indoloro de la palma de la mano. Los nódulos pueden madurar más tarde para formar cordones que crecen en el plano longitudinal. A medida que el tejido fibroso va madurando y se contrae, los pacientes presentan contracturas progresivas en flexión de la mano y los dedos. Al final, aparece una pérdida progresiva de la función en la extremidad afectada. Los dedos más comúnmente afectados son el anular y el meñique; seguidos del dedo medio, pulgar e índice. La Contractura de Dupuytren puede estar asociada con lesiones ectópicas, incluyendo los Nódulos de Garrod, la enfermedad de Peyronie y la enfermedad de Ledderhose. [1]

La contractura en flexión de los dedos afecta negativamente en la realización las actividades diarias y la calidad de vida (QOL), al limitar la función de la mano. La Contractura de Dupuytren es una enfermedad frecuente entre los caucásicos de origen escandinavo y celta, pero la incidencia de la Enfermedad de Dupuytren en países asiáticos y africanos está aumentando recientemente [2].

Otros factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la diabetes, las enfermedades hepáticas, los medicamentos antiepilépticos, el alcoholismo y el tabaquismo. Varios factores genéticos también están documentados en los estudios de esta enfermedad, algunos de ellos son: mutaciones mitocondriales, alteraciones del sistema HLA y la vía

de señalización Wnt. Pese a los recientes avances en el tratamiento de esta patología, aún no se ha descubierto una cura definitiva para la enfermedad de Dupuytren y por eso la corrección de la deformidad de Dupuytren es el pilar del tratamiento [3] .

Hay varias opciones de tratamiento tanto quirúrgico como no quirúrgico disponibles para el manejo de la Contractura de Dupuytren, pero el pilar del tratamiento sigue siendo la cirugía de fasciectomía limitada (LF). Otros tratamientos son: fasciotomía percutánea con aguja (PNF), fasciotomía abierta (OF), inyecciones de Colagenasa de Clostridium Histolyticum (CCH) y dermofasciectomía (DF).[4] Tradicionalmente, el tratamiento quirúrgico ha sido considerado el más exitoso para la corrección de las deformidades presentes en la Enfermedad de Dupuytren.

La fasciotomía con aguja se asocia con altas tasas de recidiva y no es considerada adecuada para las contracturas de la articulación interfalángica proximal debido a la proximidad a las estructuras neurovasculares digitales.

La fasciectomía limitada presenta una tasa de recidiva más baja si la comparamos con la fasciotomía con aguja, pero hay que tener en cuenta el riesgo de lesión de las estructuras neurovasculares, problemas de cicatrización de heridas, necrosis de la piel e infección. [1]

El tratamiento quirúrgico acarrea riesgos importantes, entre ellos lesiones en los nervios o vasos digitales, hiperextensión de la articulación interfalángica proximal (PIP) resultante y complicaciones en la cicatrización de heridas (hematoma, necrosis de la piel e infección). El tratamiento quirúrgico también puede generar rigidez recidiva, síndrome de dolor regional complejo y sensación de tirantez en otras partes de la mano afectada. [1]

La función de la mano y el grado de contractura en flexión después del tratamiento son los aspectos más importantes a tener en cuenta en el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Dupuytren. Algunos estudios han descrito la función de las extremidades superiores haciendo uso de medidas de resultado informadas por el paciente (PROM), como por ejemplo el cuestionario de discapacidades del brazo, el hombro y la mano (DASH) y el cuestionario de resultados de la mano de Michigan (MHQ) antes y después del tratamiento quirúrgico. Sin embargo, pocos estudios han informado de los resultados después de la inyección de Colagenasa de Clostridium Histolyticum (CCH) en pacientes con Enfermedad de Dupuytren. Además, muy pocos estudios han comparado prospectivamente los resultados entre la cirugía y la inyección de CCH. [2]

Los resultados después del tratamiento dependen de las articulaciones afectadas. En general, la contractura en flexión de las articulaciones metacarpofalángicas tiene mejor pronóstico que la de las articulaciones interfalángicas . El tratamiento es más complicado para las articulaciones interfalángicas proximales que para las articulaciones metacarpofalángicas, debido a que las articulaciones interfalángicas proximales presentan mayores tasas de recidiva y complicaciones. Por lo tanto, es imprescindible realizar un estudio de pacientes con articulaciones interfalángicas proximales afectadas por la Enfermedad de Dupuytren. [2]

La rentabilidad de los distintos tratamientos de la Contractura de Dupuytren se ha estudiado fundamentalmente en países europeos y norteamericanos. Atroshi et al. analizaron los costos de las inyecciones de colagenasa en comparación con la fasciectomía en el tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren realizando en Suecia un estudio de cohorte retrospectivo. Aunque el período de seguimiento fue solamente de 6 semanas, el tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren con una inyección de colagenasa resultó ser un 33 % más económica que la fasciectomía y presentaba una eficacia similar en la reducción de la contractura. Baltzer y Binhammer en Canadá concluyeron que las inyecciones de colagenasa serían un tratamiento viable para la Enfermedad de Dupuytren que afecta a un solo dedo si costaran considerablemente menos que el precio actual que tienen en Estados Unidos. Por otro lado, el Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido realizó una simulación de los costes del tratamiento en pacientes con Enfermedad de Dupuytren que afecta a más de tres articulaciones. Dicha simulación reveló que la fasciectomía limitada es más rentable que la fasciotomía percutánea con aguja o la inyección de CCH. La inyección de CCH presentó una menor rentabilidad en pacientes con Enfermedad de Dupuytren que afecta a varios dedos. Sin embargo, los costes de las inyecciones de CCH y los procedimientos quirúrgicos son ampliamente variables según el país en el que nos encontremos. La mayoría de los pacientes están interesados en los precios de cada tratamiento y preguntan frecuentemente a los cirujanos de mano. Es fundamental que los cirujanos de mano conozcan los datos de costo y utilidad de los distintos tratamientos disponibles, así como los resultados de la función de la mano que se consiguen con cada uno de ellos para proporcionar información suficiente a los pacientes. [2]

La inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCH) y la fasciotomía percutánea con aguja (PNF) son dos procedimientos mínimamente invasivos empleados para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren con cordones palmares palpables y bien definidos. Estos dos métodos no son curativos y no afectan la historia natural de la Enfermedad de Dupuytren, sin embargo, la CCH y la PNF son dos opciones

de tratamiento alternativas efectivas para la liberación de los cordones que se generan en la Enfermedad de Dupuytren. Aunque las tasas de recidiva de la CCH y la PNF son significativamente más altas que la de la fasciectomía abierta, estas formas de tratamiento han ganado popularidad recientemente. Estos tratamientos no quirúrgicos tienen bajas tasas de complicaciones y permiten la recuperación funcional de los pacientes en un período de tiempo más corto que la fasciectomía abierta. La diferencia de los costes de los distintos tratamientos es significativa, siendo el tratamiento con inyecciones de colagenasa más costoso que la fasciotomía percutánea con aguja o la fasciotomía abierta. La inyección de CCH presenta un alto índice de recidivas, alrededor del 45%, pero la elección del caso y la habilidad y experiencia del cirujano juegan un papel fundamental en el resultado final. En la Enfermedad de Dupuytren avanzada y recidivante, se recomienda emplear fasciotomía percutánea con aguja o fasciectomía parcial, siendo este último el procedimiento quirúrgico más utilizado. Según Coleman et al, las inyecciones de CCH son viables en pacientes adultos que presentan hasta dos cordones o dos articulaciones afectadas en la misma mano, sin embargo, con la fasciotomía percutánea con aguja se pueden tratar varios cordones a la vez. Ambos tratamientos presentan mejores resultados en las articulaciones metacarpofalángicas que en las articulaciones interfalángicas proximales, igual que ocurre en los procedimientos abiertos. [5] Hurst et al. informó de una evidencia de nivel 1 de la utilidad de la inyección de colagenasa *Clostridium histolyticum* (CCH) en comparación con el placebo en 2009. La FDA de los Estados Unidos en 2010, la Agencia Europea de Medicamentos en 2011 y la Agencia Japonesa de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos en 2015 han aprobado las inyecciones de CCH en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Dupuytren. [2]

## **2. Objetivos Planteados**

Objetivo general:

Establecer la eficacia de la inyección de la colagenasa del CH a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren; así como evaluar el índice de recidiva de la enfermedad en un periodo de seguimiento a largo tiempo y determinar las posibles variables relacionadas.

Objetivos específicos:

1. Valorar y objetivar la reducción del grado de contractura de los dedos en nuestros pacientes.
2. Documentar los posibles efectos adversos acontecidos durante el tiempo de seguimiento.

3. Evaluar el grado de satisfacción de los pacientes implicados en el estudio.
4. Llevar a cabo un estudio estadístico de las variables más relevantes de los pacientes que presentan la Enfermedad de Dupuytren.
5. Comparar los resultados de los pacientes estudiados con los resultados que figuran en los estudios más recientes disponibles sobre la Enfermedad de Dupuytren.

### **3. Material y Métodos**

Hemos realizado un estudio prospectivo, cuyo intervalo de tiempo es desde 2011 hasta la actualidad, con un total de 94 pacientes con Enfermedad de Dupuytren que han sido tratados mediante CCH. En la primera parte de este estudio (ya aprobada por el comité ético del HCUV) se ha estudiado la eficacia del fármaco y las posibles complicaciones de este a corto-medio plazo; así como las reacciones adversas que pueda presentar. En esta segunda parte buscamos conocer el índice de recidivas a largo plazo (aproximadamente a 10 años de seguimiento). Hemos tenido en cuenta los resultados clínicos, funcionales, la satisfacción del paciente y la seguridad del fármaco.

Se estudiaron los factores que influyen en la recidiva de la enfermedad. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con Enfermedad de Dupuytren mayores de edad (intentando que la edad del paciente fuera superior a los 60 años), cuerda palpable en al menos un dedo excluyendo el pulgar y contractura de al menos 20° grados hasta 90° en la articulación metacarpofalángica y de 80° en la interfalángica proximal.

Los criterios de exclusión son los siguientes: pacientes con trastornos hemorrágicos o ictus recientes, otros trastornos neuromusculares en la mano, tratamiento previo incluyendo cirugía de la Enfermedad de Dupuytren en los últimos 90 días, alergia a la Colagenasa de Clostridium Histolyticum o a los excipientes de la inyección, uso de doxiciclina en los últimos 14 días o de fármacos anticoagulantes en los últimos 7 días.

Hemos utilizado la clasificación de Tubiana para determinar la gravedad de la Enfermedad de Dupuytren.

#### **Método Empleado**

Todos los pacientes fueron tratados en régimen de cirugía ambulatoria y se les suministró una inyección de CCH, teniendo en cuenta las dosis específicas tanto de disolvente como de colagenasa necesarias.

La CCH fue administrada mediante una inyección local directamente en la cuerda palpable. Media hora antes se pone una pomada anestésica en la zona de la punción. Tras la punción se realiza un vendaje compresivo al paciente.

La extensión del dedo y ruptura de la cuerda se realizó a las 24-36 h en un quirófano ambulatorio con anestesia local o sedación y posterior vendaje compresivo de la mano durante una semana. En las contracturas severas se empleó una inmovilización rígida, de tipo férula plastificada, que se mantuvo de forma discontinúa durante 3-6 semanas. En los pacientes que han tenido dehiscencia de la piel se realizaron curas periódicas de la herida hasta su cicatrización (aproximadamente a las 2-3 semanas).

### **Seguimiento**

Se realizaron seguimientos a la semana, 2 semanas, al mes, 3 meses, 6 meses y posteriormente cada año. En las primeras revisiones evaluamos las complicaciones locales (hematoma, dehiscencia de la piel...), disminución de la contractura articular y aumento de la amplitud de movimiento. En el seguimiento post-inyección a largo plazo estudiamos la recidiva de la Enfermedad de Dupuytren.

Las mediciones se realizaron con un goniómetro estándar, valorando la contractura articular y la amplitud del movimiento según los criterios de la IFSSH.

Resultado de la inyección de CCH: el arco de movilidad que se obtiene al mes de la punción

Recidiva de la Enfermedad de Dupuytren: la pérdida de extensión pasiva de más de 20° (según los criterios de Felici [6]) en al menos una de las articulaciones tratadas asociada a una cuerda palpable comparado con el resultado de la inyección.

Se evaluó la satisfacción del paciente con el procedimiento y el resultado y la seguridad del fármaco (evaluación de complicaciones).

### **Estudio estadístico**

Las variables cuantitativas se presentan con la media y la desviación típica y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson, hemos analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 haya sido mayor de un 20%, hemos utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Hemos analizado el tiempo hasta la recidiva mediante el análisis de Kaplan Meier y las tablas de mortalidad.



Vamos a analizar los datos con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 20.0 para Windows. Los valores de  $p < 0,05$  serán considerados estadísticamente significativos.

Todos los pacientes firmaron previo a la inyección de la CCH un consentimiento informado específico al tratamiento que iban a someterse. El estudio fue aprobado por el comité de ético de investigación clínica del hospital. [Anexo 1.]

## 4. Resultados

### Descriptiva

De los 94 pacientes afectos de ED, 86 son varones (92%) y 8 mujeres (8%) con edades comprendidas entre 45 a 89 años, con una media de 69,2 años. Las inyecciones de colagenasa fueron administradas a los pacientes entre junio de 2012 y mayo de 2016.

Se determinó la gravedad de la enfermedad mediante la clasificación de Tubiana como se refleja en la siguiente tabla:

Clasificación	Ángulos	Pacientes	Porcentaje válido
I	1-45°	16	17,2%
II	46-90°	32	34,4%
III	91-135°	30	32,2%
IV	>135°	15	16,2%
<b>Total</b>		93	100,0%

Tabla 1: Clasificación de los pacientes del estudio según la gravedad de la enfermedad (Clasificación de Tubiana).

En el 98,9% de los pacientes su mano derecha es la mano dominante. El 67% tenían afectada su mano derecha y el 33% su mano izquierda. Los dedos afectados en los pacientes son los siguientes: 39 pacientes tienen afectado el cuarto dedo, 32 pacientes el quinto dedo, 14 pacientes el cuarto y quinto dedo simultáneamente, 5 pacientes el tercer y cuarto dedo simultáneamente, un paciente el primer dedo, un paciente el tercer dedo, un paciente el tercer y quinto dedo; y por último, un paciente el primer y quinto dedo simultáneamente.

Los antecedentes más comunes entre los participantes del estudio son: HTA (9,7%), HTA y DM tipo II (9,7%), dislipemia (6,5%), dislipemia + hipertrofia benigna de próstata(6,5%), alcoholismo y tabaquismo (3,2%).

En cuanto al lugar de administración de la inyección, a 78 pacientes (84,7%) se les puso una inyección en la articulación MCF , 72 de ellos (78,3%) en cuerda única palpable y 6 de ellos en cuerda en Y (6,4%) que afectaba a dos dedos. 9 pacientes recibieron una inyección en la cuerda a nivel de la articulación IFP (9,8%). 5 pacientes (5,5%) recibieron dos inyecciones, una en la MCF de un dedo y otra en la IFP de otro dedo de la mano.

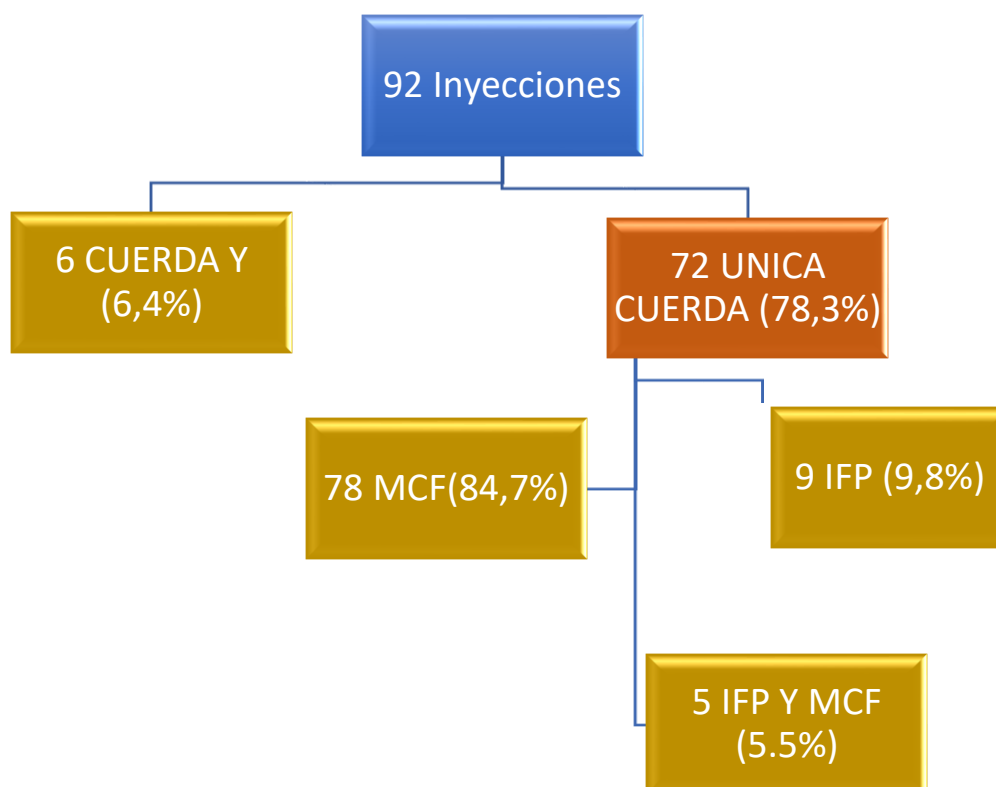


Gráfico 1: Distribución de los pacientes según el nivel de la administración de la CCH.

La capacidad de estiramiento del dedo afectado una vez administrada la inyección de CCH fue evaluada y obtuvimos el siguiente resultado: podemos observar que salvo 2 pacientes (2,2%) el resto lograron recuperar la capacidad de estirar el dedo en mayor o menor grado. En 91 pacientes no hubo que realizar ningún procedimiento adicional para conseguir estirar el dedo afectado; sin embargo, en 2 pacientes hubo que realizar una tenotomía con aguja a nivel de la articulación MCF y en 1 paciente hubo que realizar una tenotomía con aguja a nivel de la articulación IFP por una bandeleta cubital. En todos los pacientes se consiguió la ruptura de la cuerda en el acto quirúrgico ganando

amplitud de movimiento, obteniéndose mejores resultados en las punciones a nivel de cuerda única en la MCF y en los grados I y II de la clasificación de Tubiana.

Las complicaciones surgidas después de la inyección de CCH son las siguientes: apertura de la piel en 37 pacientes (56,1%), hematoma en 26 pacientes (39,4%), adenopatías en 2 pacientes (3%), flictenas hemorrágicas en 3 pacientes (4,5%), dolor axilar sin palpar adenopatías en 2 pacientes (3%) e inflamación local con punción dificultosa en 1 paciente (1,5%). Un total de 65 pacientes presentaron complicaciones después de que les fuera administrada la inyección de colagenasa. Todas las complicaciones observadas tienen una resolución relativamente sencilla y no disuaden del uso de este tratamiento en pacientes con Enfermedad de Dupuytren.

Hemos realizado mediciones de los grados de contracción de los dedos de los pacientes a la semana de administrar la inyección, a los 5 años y una última revisión a los 10 años o más. Los resultados obtenidos se comentan a continuación:

### **Resultados Postintervención**

En la primera semana después de la inyección de CCH podemos observar como 85 pacientes (91,4%) presentan una extensión completa del dedo, 7 pacientes (7,5%) una extensión de  $-10^{\circ}$  y solamente uno de los pacientes del estudio tiene una extensión de  $-20^{\circ}$  (a partir de esta extensión empezamos a considerar que la enfermedad ha recidivado, según el criterio de Felici [6] ).

### **Resultados a Medio Plazo**

En el seguimiento a medio plazo (5 años desde la inyección) podemos observar como la Enfermedad de Dupuytren comienza a recidivar ligeramente, aumentando el grado de contracción en varios de los pacientes. 50 pacientes (53,8%) no presentan retracción del dedo (la mayoría de los pacientes pueden extender completamente el dedo). Además, 11 pacientes presentan una retracción de  $-10^{\circ}$  (11,8%), 7 pacientes una de  $-15^{\circ}$  (7,5%) y 5 pacientes una de  $-20^{\circ}$  (5,4%). El resto de los pacientes presentaron un mayor grado de retracción.

### **Resultados a Largo Plazo**

Esta última revisión realizada nos muestra los resultados a largo plazo obtenidos en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la inyección de CCH. Podemos ver que 38 pacientes (40,4%) presentan una extensión completa del dedo afecto, ligeramente menor que en la revisión anterior. 10 pacientes (10,6%) presentan una

retracción del dedo de  $-10^{\circ}$ , 9 pacientes (9,6%) de  $-15^{\circ}$  y 9 pacientes (9,6%) de  $-20^{\circ}$ . El resto de los pacientes presentaron un mayor grado de retracción.

Al concluir el seguimiento de los pacientes a largo plazo (más de 10 años), podemos afirmar que de los 94 pacientes solamente 18 (19,1%) han recidivado. Esto nos muestra que la inyección de CCH es un tratamiento altamente efectivo para esta enfermedad. Consideramos recidiva a partir de una retracción de  $-20^{\circ}$ , siguiendo los criterios de Felici [6].

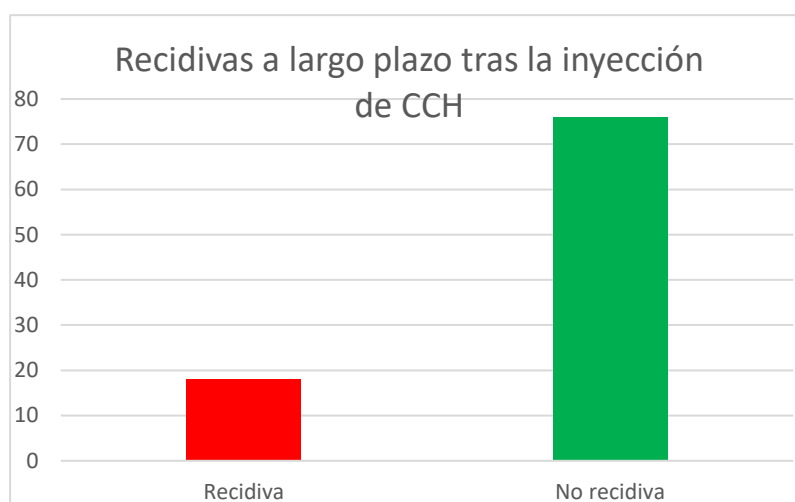


Gráfico 2: Recidivas detectadas en el seguimiento a largo plazo.

En cuanto a las edades medias de los pacientes con Enfermedad de Dupuytren que han recidivado y los que no han recidivado obtuvimos los siguientes resultados: la media de edad de los pacientes recidivantes es de 67,28 años; ligeramente menor que la media de edad de los pacientes no recidivantes (69,7 años). Sin embargo, este resultado no es estadísticamente significativo.

Además analizamos las distintas tasas de recidiva de la enfermedad según el dedo que estuviese afectado. Las tasas de recidiva más altas las encontramos en los pacientes con afectación de dos dedos (en cuerda en y, de los que un 33,3% recidivan) y en los pacientes con afectación del  $5^{\circ}$  dedo (31,3% recidivan). Este resultado sí es estadísticamente significativo, por lo que podemos afirmar que un paciente con Enfermedad de Dupuytren tratado con inyección de CCH tendrá más tendencia a recidivar si presenta una afectación de dos dedos (en cuerda en y) y del  $5^{\circ}$  dedo.

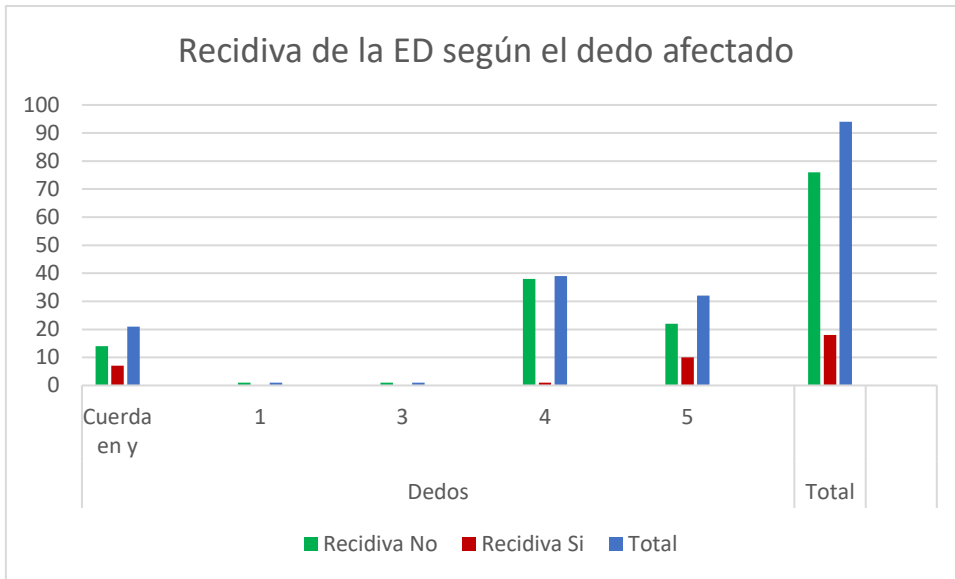


Gráfico 3: Recidiva de la Enfermedad de Dupuytren según el dedo afectado.

Por último, analizamos la relación entre la gravedad de la enfermedad (medida empleando la Clasificación de Tubiana) y las tasas de recidiva halladas durante el seguimiento. Los mayores porcentajes de recidiva se localizan en los Grados IV (73,3%) y III (20%) de Tubiana, que son los que muestran una mayor afectación del dedo. En el Grado II encontramos la menor tasa de recidiva (0%), y en el Grado I el 6,3% de los pacientes recidivaron. Este resultado es estadísticamente significativo, esto implica que podemos afirmar que en pacientes que presentan Grados III y IV en la Clasificación de Tubiana cabe esperar una tasa de recidiva más alta.

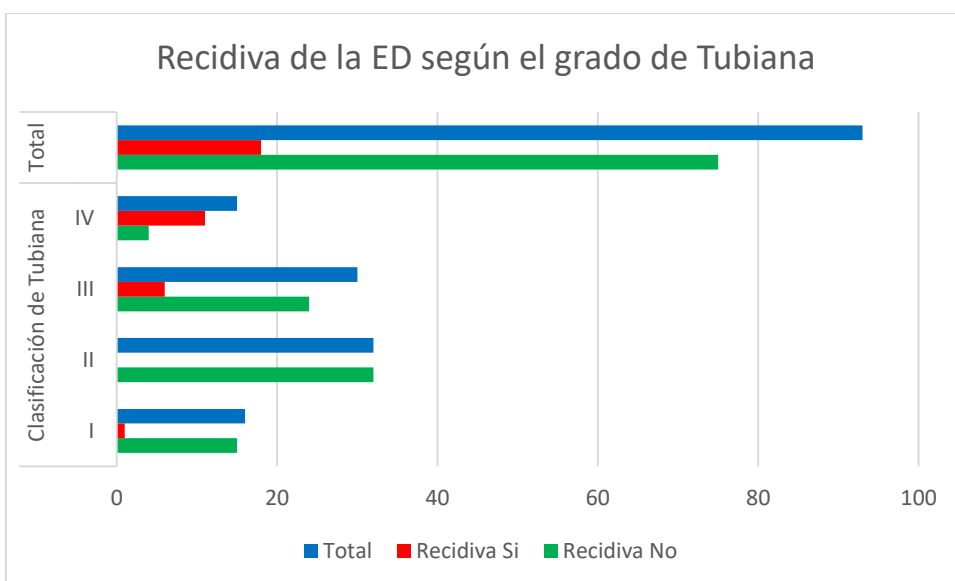


Gráfico 4: Recidiva de la Enfermedad de Dupuytren según el grado de Tubiana.

El 100% de los pacientes que participaron en el estudio tienen un índice de satisfacción alto con el resultado a largo plazo, ya que en aquellos en los que la enfermedad ha recidivado la contracción del dedo es menor a la que había antes de la inyección.

## **Discusión**

Existen múltiples opciones terapéuticas para el tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren dependiendo de las características del paciente y de la propia enfermedad. Las opciones incluyen tratamientos quirúrgicos como fasciectomías, dermofasciectomías y fasciotomías, o tratamientos farmacológicos como inyección local de CCH, que es el que hemos usado en nuestro estudio [7].

La CCH es una nueva alternativa terapéutica aprobada para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Dupuytren, evitando las complicaciones asociadas a la cirugía [4]. Varios estudios publicados confirman la eficacia de la CCH en la Enfermedad de Dupuytren con mejoría clínica y funcional en todos los pacientes que recibieron este tratamiento, con una rápida recuperación y una ausencia de complicaciones graves [3], [8]. El tratamiento con colagenasa se puede administrar desde el entorno ambulatorio sin necesidad de hospitalización.

Los mejores resultados en nuestro estudio se han obtenido tras la inyección de CCH en pacientes en los que la punción se ha realizado a nivel de un único cordón y en aquellos pacientes en los que los grados de contractura de la Enfermedad de Dupuytren se corresponden con los grados más bajos de la Clasificación de Tubiana, dichos resultados han sido observados también en otros estudios [9], [10].

Las inyecciones de CCH son un tratamiento altamente seguro para los pacientes, ya que solamente hallamos pocas complicaciones locales, todas ellas menores (no requirieron cirugía para su resolución) y de fácil resolución; no observamos complicaciones locales graves (lesiones tendinosas, vasculares o nerviosas) ni complicaciones generales [3], [11]. La mayoría de los eventos adversos están relacionados con el procedimiento de inyección o extensión del dedo [12]. Sin embargo, existen publicaciones que documentan complicaciones graves como rotura de tendones por punción intratendinosa e importantes necrosis cutáneas [13], [14]. Si comparamos las tasas de complicaciones tras la inyección de CCH con las tasas de complicaciones después de la fasciectomía, según diferentes estudios podemos afirmar que la CCH es un tratamiento con menos complicaciones [15]. También resulta ser un procedimiento mucho menos invasivo que la cirugía y por tanto una alternativa al tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren, sobre todo en pacientes de edad avanzada con múltiples

patologías asociadas, limitados en sus actividades diarias; en los que la cirugía supone un aumento de las tasas de complicaciones locales y generales.

En 18 pacientes (19,1%) observamos la existencia de recidiva de la enfermedad durante el seguimiento, basándonos en el Consenso Internacional sobre la definición de recidiva publicado por Felici et al. [6]. Los pacientes con menor riesgo de recidiva son aquellos con cuerda única y con un grado de afectación menor de la clasificación de Tubiana.

La tasa de recidiva fue mayor en los grados III y IV de la clasificación de Tubiana, y en pacientes con afectación de dos dedos (en cuerda en y) y del 5º dedo, tal como figura en otros estudios publicados [16] . La edad no ha demostrado ser un factor de riesgo significativo para la recidiva, aunque existen estudios que relacionan a los pacientes más jóvenes con una mayor tasa de recidiva [17].

Un estudio llevado a cabo en Reino Unido [18] consistió en un seguimiento a largo plazo (6 años) de un grupo de pacientes tratados con CCH, valorando la relación coste-efectividad de este, la valoración de la funcionalidad de la extremidad superior mediante el cuestionario QuickDASH y la aparición de complicaciones en comparación con pacientes sometidos a fasciectomía limitada y a fasciectomía percutánea con aguja. En un seguimiento medio de seis años, no hubo diferencias significativas en las tasas de complicaciones ( $= 0,621$ ) o las puntuaciones del cuestionario QuickDASH ( $p = 0,157$ ). Los pacientes tratados con colagenasa informaron una mayor satisfacción y tasas de recidiva de la enfermedad más bajas. La inyección de colagenasa de *Clostridium histolyticum* se introdujo en 2011 como una opción de tratamiento no quirúrgico para la Enfermedad de Dupuytren. A pesar de las múltiples ventajas de la inyección de CCH, este fármaco está retirado del mercado europeo desde marzo de 2020 por razones comerciales y clínicas, a pesar de que se sigue empleando en los EE. UU.

El grado de satisfacción de los pacientes que recibieron este tratamiento es alto al ser un proceso poco cruento, incluso en aquellos pacientes que durante el seguimiento han sufrido una recidiva de la enfermedad, esto es debido a que el grado de retracción del dedo afectado es significativamente menor que el previo a la inyección en todos los pacientes. Otros estudios también informan del alto grado de satisfacción que reportan los pacientes con Enfermedad de Dupuytren a los que se les administró CCH [3]. Sin embargo, es posible que en el futuro algunos pacientes requieran repetir la inyección de CCH o realizar una intervención quirúrgica (fasciectomía selectiva) para mantener la mejoría conseguida.

## Conclusiones

- La CCH es una alternativa terapéutica eficaz de la enfermedad de Dupuytren.
- Los resultados funcionales y clínicos tras su administración son buenos, sobre todo a nivel MCF y en cuerda única con una recuperación rápida.
- Presenta pocos efectos adversos y todos ellos de carácter leve y resolución temprana.
- La recidiva de la Enfermedad de Dupuytren se observa fundamentalmente en pacientes jóvenes con mayor severidad de la enfermedad y a nivel de dos dedos (cuerda en y) y en el 5º dedo.
- Es un procedimiento rápido, cuya estancia en el quirófano es breve, lo cual permite hacer varios procedimientos en poco tiempo, tiene una recuperación rápida, y un índice alto de los pacientes no precisan rehabilitación.

## Referencias

1. Nayar SK, Pfisterer D, Ingari JV. Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture: 2-Year Follow-up. Clin Orthop Surg 2019;11:332.
2. Yamamoto M, Yasunaga H, Kakinoki R, Tsubokawa N, Morita A, Tanaka K, et al. The CeCORD-J study on collagenase injection versus aponeurectomy for Dupuytren's contracture compared by hand function and cost effectiveness. Scientific Reports [Internet] 2022 [citado 2023 may 8];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9156707/>
3. Kasture S, Sakamuri R. Long-Term Outcomes of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Palmar Dupuytren's Deformity Correction. Cureus 13:e19952.
4. Denkler KA, Park KM, Alser O. Treatment Options for Dupuytren's Disease: Tips and Tricks. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open [Internet] 2022 [citado 2023 may 8];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8849405/>
5. Mehdiyev T, Maffei D, Müller V, Mair W, Zimmermann RF, Baur EM. Dupuytren Disease: A Retrospective Cohort Study Comparing Collagenase Injection and Percutaneous Needle Fasciotomy. Plast Reconstr Surg Glob Open 2022;10:e4604.
6. Felici N, Marcoccio I, Giunta R, Haerle M, Leclercq C, Pajardi G, et al. Dupuytren contracture recurrence project: reaching consensus on a definition of recurrence. Handchir Mikrochir Plast Chir 2014;46:350-4.



7. Basso MA, Bernasconi A, Balato G, Cozzolino A, Famiglietti G, Smeraglia F. Clinical results of collagenase treatment for Dupuytren's disease: a case series study with 2-years follow-up. *Acta Ortop Bras* 31:e259218.
8. Foissac R, Camuzard O, Dumas P, Dumontier C, Chignon-Sicard B. Traitement des brides de la maladie de Dupuytren par la collagénase injectable. *Chirurgie de la Main* 2013;32:199-205.
9. 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.
10. Martín-Ferrero MÁ, Simón-Pérez C, Rodríguez-Mateos JI, García-Medrano B, Hernández-Ramajo R, Brotat-García M. Tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la colagenasa del *Clostridium histolyticum*. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología* 2013;57:398-402.
11. 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.
12. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am* 2010;35:2027-2038.e1.
13. 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.
14. Hallock GG. Skin laceration as a serious adverse sequela of injectable collagenase for Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:205e-6e.
15. Peimer CA, Wilbrand S, Gerber RA, Chapman D, Szczypa PP. Safety and tolerability of collagenase *Clostridium histolyticum* and fasciectomy for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2015;40:141-9.
16. Eckerdal D, Lauritzson A, Åkesson A, Atroshi I. Risk Factors for Long-Term Contracture Recurrence after Collagenase Injection for Dupuytren Disease: A Prospective Cohort Study. *Biomedicines* 2023;11:699.

17. Simón-Pérez C, Alía-Ortega J, García-Medrano B, Rodríguez-Mateos JI, Brotat-Rodríguez M, Aguado-Hernandez H, et al. Factors influencing recurrence and progression of Dupuytren's disease treated by Collagenase Clostridium histolyticum. *Int Orthop* 2018;42:859-66.
18. Sahemey RS, Dhillon GS, Sagoo KS, Srinivas K. Cost-Effectiveness and Patient Outcomes of Injectable Collagenase to Treat Dupuytren's Contracture. *Cureus* 13:e20530.