

Aponeurotomía enzimática

J. M. ARANDES RENÚ

Unidad de Cirugía de Mano. Servicio de Traumatología
y Cirugía Ortopédica Hospital Clinic. Barcelona. España.

La enfermedad de Dupuytren (ED) puede evolucionar hacia una flexión irreductible de los dedos afectados, lo que altera la función de la mano, dificultando las actividades de la vida diaria, especialmente para el cuidado personal, por lo que precisa ser tratada para devolver la funcionalidad a la mano. Las opciones terapéuticas son la aponeurectomía y la aponeurotomía; ésta puede ser a cielo abierto mediante mini incisiones, percutánea con aguja, o enzimática.

La colagenasa de *clostridium histolyticum* (CCH) es el único tratamiento farmacológico aprobado para su utilización clínica para el tratamiento de las cuerdas palpables de la ED, por la "Food and Drug Administration" (FDA) en 2010, y por la "European Medicine Agency" (EMA) en 2011.

La aponeurotomía enzimática con CCH se indica para el tratamiento de las cuerdas palpables de la ED, en pacientes adultos, con una contractura de MCF o de IFP $\geq 20^\circ$, y en las recidivas de la ED tras tratamiento quirúrgico pues no hay diferencias sobre la seguridad y eficacia^{1,2}. No está indicada como tratamiento profiláctico o para el tratamiento de los nódulos.

Los ensayos clínicos²⁻⁵ y el seguimiento post-comercialización han demostrado su eficacia y seguridad⁶. Los resultados se han confirmado en posteriores estudios^{2,7-12}.

Starkweather y cols¹³ propusieron en 1996 el potencial empleo de colagenasa de *clostridium* para el tratamiento de la ED, aportando los resultados experimentales aplicando *in vitro* colagenasa de *clostridium* a fragmentos de aponeurosis obtenidos de aponeurectomías en pacientes con ED. En el estudio se determinó la dosis de colagenasa de *clostridium* y la fuerza requerida para romper las cuerdas.

Badalamente y Hurst¹⁴ en el año 2000 realizaron un estudio abierto, en fase II, para analizar la seguridad y eficacia de la CCH *in vivo* para el tratamiento de la ED.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Una vez demostrada la eficacia de la CCH frente a placebo³, se realizaron dos estudios multicéntricos aleatorizados, doble ciego, en fase-III, antes de su aprobación para su empleo clínico, denominados CORD (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren), se realizaron el CORD I en USA y el CORD II en Australia. Se establecieron los ciclos mensuales del tratamiento en el CORD I⁴, y la eficacia y seguridad del tratamiento con el CORD II⁵. En el CORD I se consiguió la extensión completa $\leq 5^\circ$ en el 77% frente a 7% del placebo en MCF y 40% versus



Dr. J. M. Arandes Renú
Hospital Clinic. Barcelona. España
Email: arandes@clinic.ub.es

6% en IFP, y en el CORD II del 65% *versus* 9% en MCF y del 28% *versus* 0% en IFP. A los 30 días se consiguió la extensión completa en el 45% de las MCF^{4,5} y del 33%⁴ o del 12%⁵ de las IFP. En el 94% de las MCF y el 64% de las IFP se consiguió una mejora del 50% de la extensión con respecto a la movilidad anterior. El número de inyecciones requeridas fue de $1,5 \pm 0,7$.

Otros dos estudios multicéntricos abiertos, el JOINT I realizado en USA y el JOINT II en Australia y Europa, evaluaron la eficacia y seguridad de la CCH con un seguimiento clínico durante 9 meses. Los pacientes recibieron hasta cinco inyecciones de CCH, y un máximo de tres por cuerda. En el JOINT I en el 67% de las MCF y el 27% de las IFP se consiguió el éxito con el tratamiento a los 30 días de la inyección de CCH. En el JOINT II el porcentaje fue del 60% en las MCF y del 32% en las IFP. El número de inyecciones fue de $1,2 \pm 0,5$. El 71% de los pacientes no requirieron una 2ª inyección y el 89% no requirieron una 3ª inyección. Se obtuvieron mejores resultados en las MCF (70%) que en las IFP (37%). La mejoría del arco de movilidad fue del 55% en MCF y del 25% en IFP, con un porcentaje de reducción de la contractura del 73% y con una mejoría de la movilidad de 30°.²

Para conocer los resultados del tratamiento a cinco años se incluyeron 644 pacientes de los estudios CORD I y II y JOINT I y II en el estudio CORDLESS (Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study), estudio no finalizado del que se han publicado resultados a 3 años^{11,15}.

En Europa se realizó otro estudio el POINT X (Prospective Open-label Investigation of the Non-surgical Treatment with collagenase clostridium histolyticum XIAPEX), según el cual el tiempo medio de recuperación tras el tratamiento fue de 4 días¹².

EFFECTOS SECUNDARIOS (ES) POR EL TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES

El 97% de los pacientes incluidos en el estudio JOINT presentaron algún ES, especialmente localizados en el punto de aplicación de la inyección, que se resolvieron sin tratamiento con una media de 7 días².

Los ES suelen ser de poca intensidad, siendo el edema periférico el más frecuente con un porcentaje del 44%, seguido del dolor de la extremidad 26%, dolor en el lugar de la inyección 21%, hematoma 19%, laceración de la piel 15%, contusión 13%, dolor por el procedimiento 12%, desgarro de la piel 7%, linfadenopatía 7%. Un 3,9% de pacientes experimentaron ES de mayor intensidad, siendo los más frecuentes: el edema periférico (0,85%), dolor en la extremidad (0,8%), dolor en el punto de la inyección (0,4%), laceración cutánea (0,8%), equimosis (0,4%), artralgia (0,4%)¹².

En el estudio clínico CORDLESS, los 12 meses de la aprobación por la FDA (~5.400 tratamientos), la naturaleza y frecuencia de los ES fueron similares a la de los ensayos clínicos. Los más frecuentes fueron el desgarro de la piel (13%), el edema periférico (11%), y la contusión (10%)¹¹.

Los desgarros cutáneos se observan especialmente en las contracturas >70°. Suelen cicatrizar entre 10 y 21 días, con un regenerado excelente. Pocos pacientes requirieron el empleo de injerto cutáneo¹¹. Swanson y cols.¹⁴ aportan el caso de un paciente al que se le había practicado una dermatoaponeurectomía 8 años antes.

Los diabéticos no presentan mayor porcentaje de ES¹⁵.

ES GRAVES

Las lesiones arteriales o nerviosas son raras, pues la CCH no afecta a los vasos y nervios, no se ha observado ningún caso durante los ensayos clínicos³⁻⁵, ni en el estudio post-comercialización¹¹. Recientemente se ha publicado un caso de lesión vascular de un 5º dedo¹⁵.

En el CORD I dos pacientes presentaron rotura tendinosa, uno del 5º dedo proximal a la IFP, y otro del anular proximal a la MCF^{4,16}, y un caso presentó un síndrome de dolor regional complejo⁴; y en el CORD II un paciente rotura de poleas A1 y A2 del anular⁵. La lesión de la polea A2 representa un 0,6% y la rotura tendinosa el 0,37%¹¹. En los 12 meses de seguimiento post-comercialización en USA (~5,400 tratamientos) no se han reportado nuevos casos¹¹. Se ha publicado un caso de rotura de superficial y profundo por inyección de una cuerda MCF, a pesar de comprobar que la aguja no se movía al movilizar el dedo. Los suturaron a las 48 h con malos resultados por las adherencias¹⁷.

En una serie de doce pacientes del sexo masculino, en dos se formaron adherencias peritendinosas en el dedo inyectado, con dolor a la flexión y resalte, que requirieron una tenolisis a los 12 meses del tratamiento¹⁸. Se ha aportado un caso de intolerancia al frío¹⁹.

RECIDIVAS

En el estudio CORDLESS¹⁵ se definió la recidiva como la contractura en $\geq 20^\circ$, o la necesidad de un nuevo tratamiento para corregir una nueva cuerda, o el empeoramiento de la tratada. En la revisión de 217 de los 623 pacientes que habían llegado a los 3 años del tratamiento, habían recidivado el 35% de los pacientes. Cuando la contractura de la IFP era mayor de 40° la recurrencia fue del 71%, y si era menor de 40° del 40%, con significación estadística. Las recurrencias con el tratamiento con CCH fueron mayores que con las aponeurectomías, pero menores que con la aponeurectomía con aguja. De las recidivas a 3 años el 7% precisaron ser tratados: de los 43 casos, 30 mediante aponeurectomía, 7 con aponeurotomía con aguja y en 6 casos se repitió el tratamiento con CCH^{15, 20, 21}. De los 539 pacientes que han completado 4 años de seguimiento el 42,1% han recidivado con una contractura $\geq 20^\circ$ y el 27,9% $\geq 30^\circ$ [MCF: $\geq 20^\circ$ el 34,6%, y $\geq 30^\circ$ el 22,2%; IFP: $\geq 20^\circ$ el 61,6%, y $\geq 30^\circ$ el 43%]²².

SATISFACCIÓN DE LOS PACIENTES Y DE LOS CIRUJANOS CON EL TRATAMIENTO

La satisfacción de los pacientes incluye la satisfacción por el tratamiento y por sus expectativas de mejora. El 87% de los pacientes del JOINT I y el 83% del JOINT II manifestaron su satisfacción con el tratamiento. Para los cirujanos una gran mejoría se obtuvo en el 47% de los casos, y mejoría en el 35%².

ESTUDIO COSTES COMPARATIVOS

En un estudio coste/efectividad entre la aponeurectomía, la aponeurotomía percutánea con aguja y el tratamiento con CCH, la aponeurectomía primaria o secundaria tienen un resultado coste/efectividad limitado; la aponeurotomía percutánea con aguja es coste/efectiva si el éxito fuese del 100%; y la inyección de CCH es coste/efectiva si el precio es inferior a los 684€²³. Si bien es un estudio coste/efectividad, que no valora los costes indirectos²⁴.

Otros estudios demuestran que los costes del tratamiento son menores con una inyección de CCH que con la aponeurectomía²⁵⁻²⁷, e incluso 1,5 inyecciones de CCH tienen un menor coste que la aponeurectomía²⁸.

NUEVOS ESTUDIOS

En doce pacientes se han utilizado dos viales en la misma sesión, lo que no aumenta los ES, y además no se incrementan los niveles sanguíneos. Tiene ventajas para el paciente por la más rápida recuperación de la funcionalidad de la mano²⁹. No ha sido aprobado por la FDA ni por la EMA el empleo simultáneo de dos viales para su utilización clínica.

El CORD I y CORD II excluyen al pulgar de las indicaciones del tratamiento con CCH, pero en las cuerdas palpables del pulgar con retracción está indicado el tratamiento³⁰.

En caso de gran reacción inflamatoria local por la inyección de la CCH o por fracaso de la anestesia, la extensión del dedo se puede posponer a más de 24 h. La extensión del dedo se puede realizar entre los 2 y 4 días sin que aumenten los ES^{31,32}.

Se ha iniciado en la Universidad de Alberta un estudio comparativo entre aponeurotomía con CCH *versus* aponeurotomía con CCH + aponeurotomía percutánea con aguja³³.

CONCLUSIONES

La habilidad para el tratamiento con CCH no es difícil de obtener; se requiere un buen conocimiento de la anatomía de la zona y de sus modificaciones en la ED. El tratamiento con CCH ha demostrado una efectividad consistente, tolerancia y adecuado coste/eficacia. Entre el 60 y el 67% de las MCF y entre el 27 y el 32% de las IFP se consigue una extensión completa o con déficit de $\geq 5^\circ$ con el tratamiento. El 58% de las articulaciones mantienen la reducción a los 4 años. El 7% de los pacientes recidivados requieren nuevo tratamiento. El 97% presentan algún ES de poca intensidad, especialmente localizados en el punto de aplicación de la inyección, que se resuelven sin tratamiento, o con curas locales en caso de apertura de la piel, con una media de 7 días. Se han aportado pocos casos de ES graves. El coste/eficacia depende del precio de la inyección de CCH, y del número de inyecciones requeridas. La satisfacción de los pacientes es alta, especialmente cuando están bien informados sobre el procedimiento y las expectativas del tratamiento. Las recidivas son más frecuentes que tras la cirugía, pero menores que con la aponeurotomía percutánea con aguja; y pueden ser tratadas nuevamente con CCH, pero si se opta por un tratamiento quirúrgico secundario la disección no es más compleja que en el tratamiento primario, pues no se modifica la anatomía de la zona, y no se aumenta el porcentaje de ES. Los resultados obtenidos con la CCH se han comparado a los del placebo, por ello se requieren nuevos estudios comparativos con otras opciones de tratamiento; se ha iniciado un estudio europeo a cinco años en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bainbridge C, Gerber RA, Szczypa PP, Smith T, Kushner H, Cohen B et al. 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(3-4):177-83.
2. Witthaut J, Jones G, Skrepnik N, Kushner H, Houston A, Lindau T. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: short-term results from two open-label studies. *J Hand Surg Am*. 2013;38(1):2-11.
3. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Am*. 2007;32(6):767-74.
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, et al. CORD I Study Group. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009;361(10):968-79.
5. 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(12):2027-38.e1.
6. Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture: patterns of use and effectiveness in clinical practice. *J Hand Surg Am*. 2013;38(12):2370-6.
7. Desai SS, Hentz VR. Collagenase *Clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2010;10(9):1395-404.
8. Srinivasan RC, Shah AS, Jebson PJL. New treatment options for Dupuytren's surgery: collagenase and percutaneous aponeurotomy. *J Hand Surg Am*. 2010;35(8):1362-4.
9. Thomas A, Bayat A. The emerging role of *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:557-72.
10. Azzopardi E, Boyce DE. *Clostridium histolyticum* collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012;73(8):432-6.

11. Peimer CA, McGoldrick CA, Fiore GJ. Nonsurgical treatment of Dupuytren's contracture: 1-year US post-marketing safety data for collagenase clostridium histolyticum. *Hand(NY)*. 2012;7(2):143-6.
12. Warwick D, Arner M, Pajardi G, Reichert B, Szabo Z, Masmajan EH, et al., on behalf of the POINT X Investigators. Collagenase Clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *J Hand Surg Eur*. 2014 Jan 26 [Epub ahead of print].
13. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC, Badalamente M.A, Guilak F, Samson SP, et al. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am*. 1996;21(3):490-5.
14. 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(3):548-51.
15. Spiers JD, Ullah A, Dias JJ. Vascular complication after collagenase injection and manipulation for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur*. 2013 Dec 20 [Epub ahead of print].
16. Zhang AY, Curtin CM, Hentz VR. Flexor tendon rupture after collagenase injection for Dupuytren contracture: case report. *J Hand Surg Am*. 2011;36(8):1323-5.
17. Povlsen B, Singh S. Acute double flexor tendon ruptures following injection of collagenase clostridium histolyticum (Xiapex) for Dupuytren's contracture. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 12; 2014. pii: bcr2013203338.
18. Rozen WM, Edirisinghe Y, Crock J. Late Complications of clinical clostridium histolyticum collagenase use in Dupuytren's disease. *PLoS One*. 2012;7(8):e43406.
19. King ICC, Belcher HJCR. Cold intolerance following collagenase clostridium histolyticum treatment for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am*. 2014;39(4):808.
20. Lindau T, Armstrong D, Azzopardi E, Boyce D. Collagenase in Dupuytren's disease: A review of the literature and suggested clinical use. *J Clin Rheumatol Muscul Med*. 2012;3:37-46.
21. Boeckstyns M, Boyce DE, Vasenius J, Kaplan FTD, Peimer CA, Blazar P, et al. Recurrence rates in patients with Dupuytren's contracture 3 years after successful treatment with collagenase clostridium histolyticum. En: Federation of European Societies for Surgery of the Hand - XVII Congress: 20-23 June 2012; Antwerp, Belgium. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):619.
22. Hotchkiss RN, Peimer CA, Coleman SG, Smith T, Tursi JP, Kaufman GJ. Recurrence of Dupuytren's contracture after nonsurgical treatment with collagenase clostridium histolyticum: summary of 4-year CORDELESS data. Paper 79: 68th Annual Meeting of American Society for Surgery of the Hand (ASSH). San Francisco, California, October 3-5, 2013. *J Hand Surg Am*. 2013;38(10):e53-e54.
23. 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(11):1826-34.
24. Wiwanitkit V. Cost of open partial fasciectomy, needle aponeurotomy, and collagenase injection for Dupuytren contracture. *J Hand Surg Am*. 2012;37(2):394.
25. Sanjuán Cerveró R, Franco Ferrando N, Poquet Jornet J. Use of resources and cost associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium histolyticum versus subtotal fasciectomy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013.14:293..
26. Mehta S, Belcher HJ. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(3):368-72.
27. Atroshi I, Strandberg E, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldén M. Costs for collagenase injections compared with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;15;4(1):e004166.
28. de Salas Cansado M, Cuadros M, del Cerro M, Arandes JM. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: fasciectomy vs. collagenase Clostridium histolyticum. *Chir Main*. 2013;32(2):68-73.
29. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to Dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Muscul Disord*. 2012;13:61.
30. Bendon CL, Giele HP. Collagenase for Dupuytren's disease of the thumb. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:1390-2.

31. Kaplan FTD, Badalamente M, Hurst L, Merrell GA, Pahk R. Delayed manipulation following clostridial collagenase histolyticum injection for Dupuytren's contracture. Paper 78: 68th Annual Meeting of American Society for Surgery of the Hand (ASSH). San Francisco, California, october 3-5, 2013. *J Hand Surg Am.* 2013;38(10):e52-3.
32. Manning CJ, Delaney R, Hayton MJ. Efficacy and tolerability of day 2 manipulation and local anaesthesia after collagenase injection in patients with Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur.* 2013 May 29 [Epub ahead of print].
33. Morhart M, Elzinga KE. Collagenase and needle aponeurotomy: single modality versus combination treatment for Dupuytren's disease. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01776892.* University of Alberta. 2013.