

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Farmacia
Universidad de Granada. Facultad de Farmacia



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**VALORACIÓN CLÍNICA DE LA COLAGENASA
CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
DUPUYTREN A CORTO Y MEDIO PLAZO**

Rafael Sanjuan Cerveró

Granada, Febrero 2018

TESIS DOCTORAL

**Programa de Doctorado en Farmacia
Universidad de Granada. Facultad de Farmacia**



**VALORACIÓN CLÍNICA DE LA COLAGENASA
CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM PARA EL
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
DUPUYTREN A CORTO Y MEDIO PLAZO**

Rafael Sanjuan Cerveró

Granada, Febrero 2018



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA

TESIS DOCTORAL

**VALORACIÓN CLÍNICA DE LA COLAGENASA *CLOSTRIDIUM*
HISTOLYTICUM PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
DUPUYTREN
A CORTO Y MEDIO PLAZO**

**LINEA DE INVESTIGACION
NUEVAS DIANAS TERAPEUTICAS**

Memoria que presenta D. Rafael Sanjuan Cerveró para aspirar al grado de
Doctor.

Esta tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de la Dra. Dña. Narjis
Fikri Benbrahim y el Dr. D. Francisco Javier Carrera Hueso.

Granada, Febrero de 2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Rafael SanJuan Cerveró
ISBN: 978-84-9163-861-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/51162>



PRESENTACIÓN

Dña. Narjis Fikri-Benbrahim, miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica y Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica, Universidad de Granada.

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado “Valoración clínica de la colagenasa *clostridium histolyticum* para el tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren a corto y medio plazo”, ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y cirugía D. Rafael Sanjuan Cerveró, bajo su dirección, para optar al Grado de Doctor.

El trabajo reúne los requisitos oportunos y se autoriza su presentación para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, se expide en Granada a 22 de Enero de 2018.

Narjis Fikri-Benbrahim



PRESENTACIÓN

Dr. Francisco Javier Carrera Hueso, especialista en farmacia hospitalaria, Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra.

CERTIFICA QUE:

El trabajo titulado “Valoración clínica de la colagenasa clostridium histolyticum para el tratamiento de la Enfermedad de Dupuytren a corto y medio plazo”, ha sido realizado por el Licenciado en Medicina y cirugía D. Rafael Sanjuan Cerveró, bajo su dirección, para optar al Grado de Doctor.

El trabajo reúne los requisitos oportunos y se autoriza su presentación para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, se expide en Serra (Valencia), a 23 de enero de 2018.

Dr Francisco Javier Carrera Hueso
DNI: 24331491K

PREÁMBULO

Se define a la enfermedad de Dupuytren como un trastorno fibroproliferativo benigno que afecta a la palma de la mano. Su implicación clínica reside en la progresiva flexión de los dedos impidiendo el desarrollo de las actividades básicas de la vida diaria de los enfermos. Cosas tan simples como lavarse la cara o meter la mano en un bolsillo son tareas prácticamente imposibles para los pacientes con enfermedad de Dupuytren con un grado moderado. La evolución de la enfermedad se inicia con la formación de un nódulo celular donde predomina la célula característica de cualquier fibrosis, el miofibroblasto, desde donde evoluciona una cuerda, la mayor de las veces palpable, ocasionada por la contracción de las células y la matriz extracelular. Progresivamente la cantidad de células va disminuyendo y se van sustituyendo por una matriz extracelular en donde predomina el colágeno tipo III que mantiene la lesión.

El tratamiento clásico de esta patología ha consistido en la resección total o parcial del tejido afecto mediante la cirugía, la denominada fasciectomía. Esta técnica en manos de cirujanos expertos tiene una alta tasa de éxitos, pero las recurrencias, el principal problema de la enfermedad, son frecuentes. La aparición en 2009 del trabajo de Hurst en donde se demostraba la eficacia de la colagenasa *Clostridium Histolyticum* como tratamiento no quirúrgico de la enfermedad de Dupuytren ha supuesto una auténtica revolución en cuanto al manejo de la enfermedad. A las ventajas de suponer un tratamiento mínimamente invasivo, se añadían factores muy importantes para el paciente como la rápida recuperación o la desaparición de la mayoría de los numerosos efectos secundarios en un plazo muy corto de tiempo. La puesta en marcha de distintos ensayos clínicos de seguimiento como los CORD o el POINT, demostraron estas primeras evaluaciones del fármaco y el impacto del tratamiento ha seguido aumentando, siendo cada vez más usado por los cirujanos de la mano para el tratamiento de la patología que nos ocupa.

Sin embargo, los estudios clínicos y la mayoría de las publicaciones, se han centrado básicamente en los resultados clínicos, obviando factores tan importantes en el uso de un fármaco como el mecanismo de acción o la farmacocinética. No olvidemos que estamos hablando de una enzima ya conocida desde los años 30 del siglo pasado y que la aplicación en la enfermedad de Dupuytren, simplemente se ha realizado mediante un proceso selectivo de purificación, adaptándola a la exclusividad de la degradación de los colágenos tipos I y III. Pero la consecuencia de la degradación del colágeno estimula un proceso inflamatorio de base y la naturaleza bacteriana del compuesto estimula una reacción inmunitaria que son las responsables de la inmensa mayoría de los efectos secundarios del tratamiento.



Con la realización de esta tesis doctoral, nuestra intención es intentar resolver muchas de las dudas que se le ofrecen al clínico antes, durante y después del tratamiento del paciente con colagenasa *Clostridium Histolyticum*. Para ello hemos desarrollado una serie de estudios clínicos y revisiones para el análisis de los resultados clínicos y los efectos secundarios que abarcan todos los aspectos de los mismos: desde su mecanismo de producción, los factores implicados, su evolución, hasta las consecuencias finales. Por supuesto, los resultados clínicos han supuesto el pilar fundamental en cuanto a la valoración del efecto del tratamiento, mostrando una amplia serie clínica con un periodo de seguimiento desde la comercialización del fármaco en España.

El autor espera que la extensa compilación de datos y los resultados obtenidos sean lo suficientemente atractivos y claros para el lector de modo que el conjunto del texto le permita hacerse una clara idea de la actual perspectiva del tratamiento con colagenasa *Clostridium Histolyticum* en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren, sus ventajas, desventajas, problemas y soluciones que plantea y su idoneidad o no desde los distintos puntos de vista del sistema sanitario.

Rafael Sanjuan Cerveró

AGRADECIMIENTOS

Escribir los agradecimientos al trabajo que supone el final de una carrera académica nunca es fácil. Y siempre existe el riesgo de que alguien importante no aparezca en los "créditos" de este relato. Quizás lo más adecuado sea realizar estos agradecimientos de forma cronológica para minimizar daños.

Por orden y mérito el primer lugar en este sitio debe ocuparlo la familia, aunque alteremos lo que acabamos de comentar. Mis padres, sobre todo mi padre que me introdujo en la pasión por la rama sanitaria, tienen la mayor parte de culpa de que esté aquí. Mi madre, siempre apoyándome aunque no entendiera alguna de mis decisiones o mi hermano y mi cuñada, modelos de universitarios en la Universidad de Farmacia de Valencia con distinta suerte, también tuvieron culpa de ello al igual que mi sobrina, recién estrenada en el mundillo universitario y que me ha ayudado a dar el empujón final y mantener una nueva perspectiva e ilusión.

En el ámbito académico y laboral tan ligados en mi profesión, son tantas personas a las que agradecer que sería interminable la lista. Mis mejores recuerdos se ubican en el periodo de residencia con mis dos tutores y a la postre amigos, Daniel Montaner y Roberto Sánchez; ellos fueron mis valedores en ese periodo y su ayuda en distintos aspectos profesionales y personales son de gran valor para mí. A don Joaquín Fenollosa, mi jefe durante aquel tiempo, le debo el haber conocido un jefe con solera, de los de toda la vida, poco hablador con nosotros pero inspirador de gran confianza y sobre todo un enorme profesional. Recordar durante este periodo el paso por Madrid en donde Fernando García de Lucas me introdujo y me sedujo en la cirugía de la mano y me permitió conocer a la flor y nata de los cirujanos de miembro superior de España. Ya finalmente en mi etapa laboral en mi actual sitio de trabajo (no ha habido cambios desde que acabé la residencia para bien o para mal) mi anterior jefe, Antonio Jover, me permitió montar, por las circunstancias del momento, mi propia unidad de cirugía de miembro superior que inicié con arduo trabajo con Nuria Franco, mi actual jefa, donde sigo "actuando"; también darle las gracias a Manuel Vaquero, que ha abierto las posibilidades de investigación en este campo desde el punto de vista de la Anatomía Patológica. Un abrazo enorme y mayores gracias a todos.

Sin embargo el desarrollo de esta tesis se debe a tres factores principalmente. El primero es Jaime Poquet, el cual me presentó a Javier Carrera donde empezó realmente la andadura junto con Pedro Vázquez y Diego Herrero constituyendo algo parecido a los cuatro caballeros de Walt Disney y haciéndome sentir como un "astronauta en la corte del Rey Arturo" (un traumatólogo en la Universidad de Farmacia de Granada). Justamente en



Granada, cerca de donde Abū al-Qāsim Khalaf ibn al-'Abbās al-Zahrāwī, nuestro Abucasis, desarrolló su enorme trabajo, Narjis Fikri me ha prestado su inestimable ayuda en este proyecto.

El segundo factor se desarrollo en el Dupuytren Symposium celebrado en Groningen (Países Bajos, Mayo de 2015) en donde pude compartir opiniones con los dos grandes expertos en el tema que nos ocupa en la tesis: Lawrence D. Hurst, inventor del tratamiento con colagenasa para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren y con quien los primeros carteos solucionaron muchas dudas acerca del enfoque del proyecto, y Clayton A. Peimer, que mantuvo el estudio de evolución y seguimiento CORDLESS hasta su reciente jubilación y con quien, a pesar de la distancia, he conseguido mantener una buena amistad y que, con su ayuda inestimable con sus correcciones, aportaciones e ideas en tan profundo conocedor de este tema, ha sido fundamental para llevar a puerto toda esta historia.

Finalmente, el tercer factor que ha permitido esto han sido mis hijas. Nerea y Sofía, esto va dedicado a vosotras y a mi esposa Gemma que ha sido la mayor "permitidora" de que esto ocurra. Para que a mis niñas les dé el suficiente modelo para poder conseguir lo que quieran con su esfuerzo en esta vida.

Finalmente agradecer al Hospital de Denia y a sus pacientes su colaboración y su paciencia "a favor de la ciencia". Las interminables entrevistas, solicitud de datos, mediciones y fotografías que han ayudado en la redacción de los trabajos aquí presentados no hubiesen sido posibles sin ellos.

A todos vosotros un enorme sentimiento de gratitud me unirá siempre.
GRACIAS.

Rafa



A mis hijas, Nerea y Sofía,
lo mejor que me ha pasado en esta vida.

Papá

Es una locura odiar
a todas las rosas
porque una de ellas te pinchó.
Renunciar a todos tus sueños,
porque uno de ellos
no se realizó.

Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944)

El Principito





ÍNDICE

PREÁMBULO	7
AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICE	13
ÍNDICE DE TABLAS	16
ÍNDICE DE FIGURAS	16
ABREVIATURAS	17
1-. RESUMEN	23
1.1-. Introducción	23
1.2-. Objetivo General	23
1.3-. Metodología	23
1.4-. Resultados	24
1.5-. Conclusiones	24
2-. ANTECEDENTES	29
2.1-. Enfermedad de dupuytren, concepto.	29
2.2-. Antecedentes históricos	31
2.3-. Incidencia y prevalencia. Factores asociados.	33
2.3.1-. Fisiopatología de la enfermedad de dupuytren.	33
2.3.2-. Raza y distribución geográfica.	48
2.3.3-. Prevalencia, edad y género.	48
2.3.4-. Factores predisponentes, asociados y estudios genéticos.	49
2.4-. Tratamientos en la enfermedad de dupuytren	51
2.4.1-. Procedimientos quirúrgicos.	52
2.4.2-. Procedimientos no quirúrgicos.	53
2.5-. Mecanismo de acción de la colagenasa clostridium histolyticum para su aplicación clínica	57
2.6-. Valoración económica del tratamiento en la enfermedad de dupuytren	69
2.7-. Resultados clínicos con el tratamiento con colagenasa clostridium histolyticum: revisión sistemática.	75
2.8-. Valoración de las complicaciones con el tratamiento con colagenasa clostridium histolyticum: revisión sistemática.	93
3-. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	117



4-. HIPÓTESIS DE TRABAJO	123
5-. OBJETIVOS	127
5.1-. Objetivo primario	127
5.2-. Objetivos secundarios	127
6-. MATERIAL Y MÉTODOS	131
6.1-. Diseño	131
6.2-. Población de estudio y número total de sujetos	131
6.3-. Plan de trabajo	132
6.4-. Definición operativa de variables	133
6.5-. Tamaño de la muestra previsto	137
6.6-. Métodos para la obtención de los datos	137
6.7-. Manejo de los datos	138
6.8-. Control de calidad	139
6.9-. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis	139
6.10-. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes.	139
6.10.1-. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.	139
6.10.2-. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.	140
6.11-. Confidencialidad de los datos	140
7-. RESULTADOS	145
7.1-. Adverse effects associated with collagenase clostridium histolyticum in dupuytren disease: a prospective study	149
7.2-. Pain associated with treatment of dupuytren contracture with collagenase clostridium histolyticum	159
7.3-. Anaesthesia in the colagenase clostridium histolyticum injection for dupuytren's disease	167
7.4-. Skin laceration in collagenase clostridium histolitycum treatment for dupuytren contracture	179
7.5-. Efficacy and adverse effects of using collagenase in the treatment of dupuytren's disease: a meta-analysis	193
7.6-. Evolución al año de tratamiento con cch para la contractura de dupuytren: estudio prospectivo	205
7.7-. Salvage palmar fasciectomy after initial treatment with collagenase clostridium histolyticum (I)	219



7.8-. Histological features of recurrence after treatment with collagenase clostridium in dupuytren disease (II)	223
8-. DISCUSION	235
8.1-. Introducción	235
8.2-. Complicaciones	236
8.3-. Resultados clinicos objetivos	239
8.4-. Recurrencias	242
8.5-. Resultados clínicos subjetivos: prem y prom	243
8.6-. Satisfacción	246
8.7-. Limitaciones	247
8.8-. Perspectivas de futuro	250
8.9-. Propuestas de futuro	256
9-. CONCLUSIONES	267
10-. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	273
11-. ANEXOS	293
11.1-. Anexo I. Documento de consentimiento informado proporcionado a los pacientes para la inclusión en el estudio.	293

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Costes unitarios en euros de acuerdo al tipo de tratamiento	PAG 70
Tabla 2. Coste de los distintos procedimientos en euros de acuerdo al tipo de tratamiento	PAG 71
Tabla 3. Definición de las variables analizadas en el estudio	PAG 136

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Costes acumulados de los diferentes procedimientos de acuerdo al tipo de tratamiento y al régimen de ingreso.	PAG 71
Figura 2. Visión esquemática de los trabajos realizados. Justificación de la necesidad de los mismos.	PAG 121

ABREVIATURAS

- Ac** – Anticuerpo
ADAM – A Disintegrin And Metalloproteinase
ADAMT – ADAM with Thrombospondin motif.
AKT – Protein Kinasa B, también conocida como PKB
AVAC – Años de Vida Ajustados por Calidad
bFGF – Basic Fibroblast Grow Factor
CCH – Colagenasa *Clostridium Histolyticum*
CD - Cluster of Differentiation
CID – Clinically Important Difference
COT – Cirugía Ortopédica y Traumatología
CS – Condroitín Sulfato
CTGF - Connective Tissue Growth Factor
DASH – Disability of the Arm, Shoulder and Hand
DS – Dermatógeno Sulfato
ECM – Matriz Extracelular (Extra-Cellular Matrix)
ED – Enfermedad de Dupuytren
EMA – European Medicaments Agency
EQ-5D – Cuestionario EuroQol (5 dimensiones)
FDA – Federal Drug Administration
FSC – Fasciectomy (Fasciectomía)
IFD – Articulación Interfalángica Distal
IFP – Articulación Interfalángica Proximal
IGF – Insulin Grow Factor
IL – Interleucina
MCF – Articulación Metacarpofalángica
MHQ – Michigan Hand Questionnaire
MiB-1 – Ac-Anti proteína Ki67
MMP – Mateloproteinasa
mRNA – RNA Mensajero
MT-MMP – MMP de membrana celular
NRS – Numerical Rating Score
PALF – Percutaneous Aponeurotomy And Lipofilling
PDGF - Platelet Derived Growth Factor
PEM – Passive Extension Deficit
PEP – Primary End Point
PFN – Percutaneous Needle Aponeurotomy (Aponeurotomía con Aguja)
PREM – Patient Relevant Experience Measure
PROM – Patient Related Outcome Measure
RT/PCR - Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SDSS – Southampton Dupuytren’s Scoring Scheme
SEP – Secondary End Point
SP – Sustancia P



STC – Síndrome del Túnel del Carpo

TGF – Tumoral Grow Factor

TIMP – Tissue Inhibitor of MMP

TPED – Total PED (incluye la medicion de la IFD)

UCSI – Unididad de Cirugía Sin Ingreso

URAM – Unité Rheumatologique des Affections de la Main

VCAM – Vascular Cell Adhesion Molecule

WHO-5 – Well Being Index versión 5

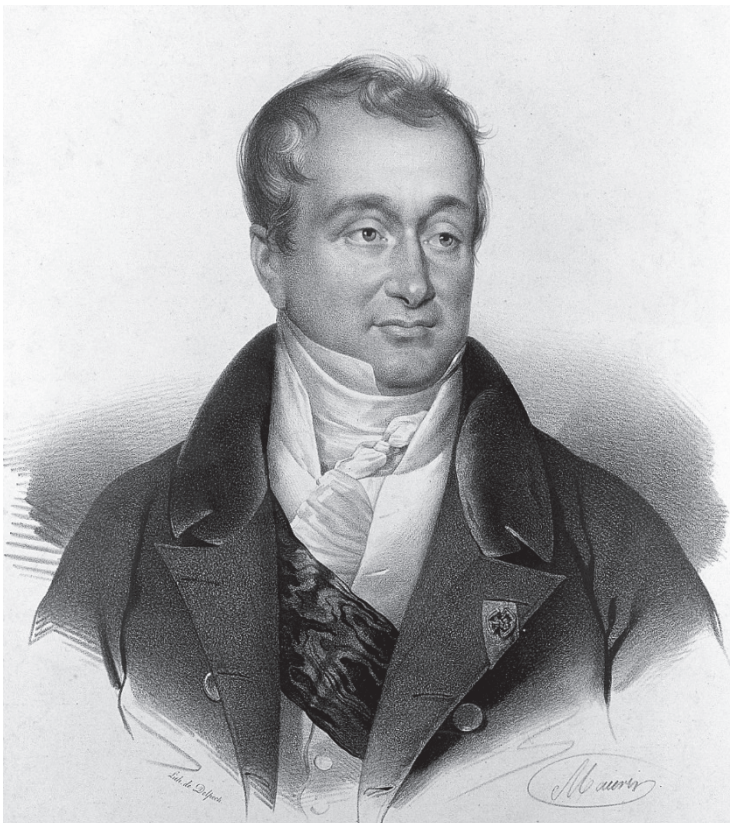
α SMA – Alfa Smooth Muscle Actin





RESUMEN

*Vale más saber
alguna cosa de todo,
que saberlo todo
de una cosa*
Blaise Pascal 1623-1662



Baron Guillaume Dupuytren

Litografía de Nicolas-Eustache Maurin (1842)



1-. RESUMEN

1.1-. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Dupuytren es un trastorno fibroproliferativo que afecta a la palma de la mano provocando la flexión progresiva e irreductible de los dedos. Se caracteriza por la formación de nódulos con gran componente de miofibroblastos que evolucionan hacia estructuras cordonales formadas por colágeno principalmente.

El tratamiento clásico de la enfermedad de Dupuytren ha sido la cirugía mediante la resección de la cuerda fibrosa para conseguir la extensión del dedo. La colagenasa clostridium histolyticum (CCH) se ha introducido como un nuevo tratamiento mediante la digestión enzimática de la cuerda.

1.2-. OBJETIVO GENERAL

Valorar clínicamente la utilización de la CCH para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren a corto y medio plazo.

1.3-. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio prospectivo observacional que se realizó en un área sanitaria correspondiente a un hospital terciario con una población aproximada de actuación de 150.000 habitantes en un periodo comprendido desde la comercialización del fármaco en Europa (Febrero de 2011) hasta Junio de 2017. La población objeto del estudio fue constituida por aquellos pacientes diagnosticados de Enfermedad de Dupuytren que acudieron a la consulta del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del hospital.

Se valoraron las características demográficas de los pacientes y las características propias de la enfermedad de Dupuytren (contractura en grados y variación de la misma tras el tratamiento) así como los efectos secundarios producidos por la administración del tratamiento con CCH a los 30 días (período inmediato) y un año de evolución (medio plazo). Se estimó el valor de significación como $p < 0.005$ adoptándose modelos de regresión logística en determinados aspectos como la valoración del dolor de los pacientes con el tratamiento.

Además, se llevaron a cabo revisiones sistemáticas de la bibliografía científica sobre aspectos relacionados con los resultados clínicos y efectos secundarios para valorar el tratamiento con CCH. Por otra parte, se valoró la utilización inmediata del fármaco y la aparición de efectos secundarios donde se incidió en las laceraciones cutáneas y el dolor, valorando con y sin coadministración

de anestésico a distancia. Se realizó un meta-análisis para la valoración de efectos clínicos y secundarios. Finalmente, se analizaron los resultados clínicos al año y la aparición de recurrencias, analizando la histología de las mismas.

1.4. RESULTADOS

La CCH es un fármaco que presentó una alta efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren. La tasa de efectos secundarios, consideradas superiores al 90%, fueron similares a los de otras técnicas de tratamiento al considerar solo los efectos secundarios graves. La laceración cutánea se presentó en un 33% de los pacientes con un tiempo de curación menor a las dos semanas y sin repercusiones clínicas. El dolor con la inyección tuvo relación con el dolor con la extensión en el procedimiento. Este último fue patológico en el 50-60% de los casos y disminuyó al 5% con el uso de un bloqueo anestésico en la muñeca. El tratamiento con evolución a un año resultó más efectivo en aquellos casos con afectación aislada de la articulación metacarpo falángica considerados leves. En el caso de recurrencia de la enfermedad la histología de la misma, fue idéntica a la de la enfermedad primaria.

1.5. CONCLUSIONES

El tratamiento con CCH de la enfermedad de Dupuytren es seguro y efectivo a medio plazo, con mejores resultados en la articulación metacarfolángica y en dedos con una sola articulación afecta. La tasa de efectos secundarios graves es similar al de otras técnicas de tratamiento. El tratamiento de las recurrencias se puede realizar del mismo modo que con otras técnicas.





ANTECEDENTES

*El aspecto más triste de la vida en este momento,
es que la ciencia reúne el conocimiento
más rápidamente que la sociedad
reúne la sabiduría.*

Isaac Asímov (1919-1992)



Cristo Pantocrátor del ábside de Santa María de Boí Taüll (Lérida)



2-. ANTECEDENTES

2.1-. ENFERMEDAD DE DUPUYTREN, CONCEPTO.

La enfermedad de Dupuytren (ED) es un trastorno que afecta a la fascia de la palma de la mano. Se caracteriza por la formación de estructuras fibrosas que se inician en forma de nódulos y evolucionan progresivamente a cuerdas. La formación de estas cuerdas coincide con la retracción de los elementos que forman el tejido conectivo de la palma de la mano y del dedo, siendo la consecuencia de este proceso la flexión progresiva del dedo. Sin embargo, no existe limitación para la flexión ya que la retracción no implica adhesión a tendones, quedándose la enfermedad circunscrita en los casos más graves a adherencias a nivel de la vaina de los tendones flexores.

La última revisión Cochrane (Rodriguez et al., 2015–a) acerca de la ED define la misma como *“un trastorno fibroproliferativo benigno que causa que los dedos se retraigan hacia la palma debido a la formación de tejido nuevo bajo la piel glabra de la mano. Este trastorno causa limitaciones funcionales, pero puede tratarse mediante diversas técnicas quirúrgicas. Como afección crónica, tiende a recurrir”*.

Con todo ello, se pueden definir las características de la ED como:

- **Benigna:** No hay ningún caso descrito acerca de la malignización de la ED. Casos de sarcomas de partes blandas asemejan en ocasiones el aspecto de la ED (Erdmann et al., 1995; Power et al., 1992)
- **Fibroproliferativa:** Los trastornos fibroproliferativos vienen determinados por la alteración de la regulación de la respuesta de herida, provocando un aumento de la producción y deposición de una matriz extracelular alterada (Fusi, 2009).
- **Afectación de la piel glabra:** La ED afecta a la aponeurosis de la palma de la mano y sus expansiones. Esta aponeurosis tiene la función de crear un soporte estructural de la mano y dividir los distintos compartimentos digitales en la palma hacia los dedos. Surge básicamente desde una expansión del tendón del palmar menor, es predominantemente longitudinal y presenta expansiones transversales y verticales a lo largo de toda la palma de la mano (Moore and Dalley, 2009; Netter, 2008).
- **Crónica:** Según el último consenso la ED no tiene cura. La afectación de la palma de la



mano ocurre tanto en los lugares donde se manifiesta la enfermedad como en el resto

de la mano (Alfonso-Rodríguez et al., 2014; Bazin et al., 1980)

2.2-. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las primeras referencias que se tiene de la ED se atribuyen a la literatura sacra de los siglos XII y XIII donde se hace referencia a curaciones milagrosas de “gente con la mano lisiada con los dedos de la mano yaciendo sobre la palma” que fueron curados por santos (Whaley and Elliot, 1993). Este hecho junto con la alta prevalencia de la enfermedad en los países escandinavos (Whaley and Elliot, 1993) ha hecho que la ED se conozca como la “enfermedad de los Vikingos”. Sin embargo Elliot (Elliot, 1988-a), no asegura el origen de la enfermedad en los países del norte de Europa e indica la posible llegada a Reino Unido a través de los romanos, ya que no hay referencias en escritos escandinavos o anglosajones hasta la llegada del cristianismo a las islas británicas. Esta teoría se refrenda por las imágenes presentes en las iglesias de origen románico del norte de España en las que se observa la imagen de representación de Jesucristo con la flexión mantenida de los dedos cuarto y quinto. Uno de los casos más famosos relatados en literatura no médica lo constituye la “Maldición de los MacCrimmons”, clan escocés formado por músicos que, con la edad adulta, iban progresivamente viéndose incapacitados por la extensión progresiva y mantenida del quinto dedo de la mano imprescindible para tocar la gaita.

En cuanto a la literatura médica la primera descripción de la ED la realiza Platter de Basel en Suiza en 1614; a pesar que la descripción se corresponde con la ED el autor atribuye el problema a la contractura de los tendones flexores (Thurston, 2003). Henry Cline en 1777 (Elliot, 1988-a), el año del nacimiento de Guillaume Dupuytren, en el St. Thomas’ Hospital establece la primera descripción de la ED indicando como responsable a la fascia palmar y establece la primera forma de tratamiento: la fasciotomía. Sin embargo, en los países de habla inglesa, se establece la primera descripción de la ED a la realizada por Sir Astley Cooper en 1822 en su libro titulado “*A Treatise on Dislocations and Fractures of the Joints*” (Elliot, 1988-a).

En Francia (Elliot, 1988-b), la descripción de la ED la realizó Alexis Boyer, cirujano personal de Napoleón Bonaparte, con el nombre de “Crispatura Tendinum” y posteriormente el Barón Alibert, médico personal de Luis VXIII, con el nombre de “paratrimpe palmaire”. El nombre de enfermedad de Dupuytren se atribuye al Barón Guillaume Dupuytren, cirujano sénior del Hospital de Dieu de Paris que, por circunstancias de un enfermo que rechazó el tratamiento por los dos médicos anteriormente citados, prefirió

realizarse el tratamiento por Dupuytren, describiéndose de este modo la primera fasciectomía en las "Leçons Orales de Clinique Chirurgicale" en 1836 (**Dupuytren, 1836**).

Muchos son los autores posteriores que han contribuido en mayor o menor medida al conocimiento y tratamiento de la enfermedad de Dupuytren. Entre ellos cabría citar por orden cronológico, a Sir Archibald McIndoe, fundador del British Hand Club, pionero de las sociedades científicas de la sociedad de mano o a Tord Skoog quien realizó la primera revisión sistemática sobre la ED en 1948 (**McFarlane et al., 1990**). A Raoul Tubiana se le atribuye la publicación del método de clasificación por gravedad de la ED más ampliamente utilizado en 1961 (**Tubiana, 1964**). A Charles McCash se le deben los trabajos sobre la capacidad regenerativa de la piel de la mano y las cirugías mínimamente invasivas con la técnica de "palma abierta" en 1963 (**McCash, 1964**). Finalmente, a J.T. Hueston se le debe la valoración de

los injertos de piel en la mano, base de la dermofasciectomía, y la teoría del "cortafuegos" en la que se intenta interponer un "tope" para evitar la progresión de la ED tras la cirugía (**Hueston, 1984–b**).

Muchos autores se han ocupado de la difusión entre cirujanos ortopédicos de esta enfermedad y sería crear una lista interminable el citar a todos aquellos que han contribuido en mayor o menor medida al conocimiento de esta enfermedad, tales como R.M. McFarlane o D.A. McGrouther. Actualmente, asociaciones como la Dupuytren Foundation, presidida por Charles Eaton (**Dupuytren Research Group, 2008**) están intentando buscar una cura definitiva para la enfermedad. La International Dupuytren Society (**International Dupuytren Society, 2017**) y las sociedades internacionales de Dupuytren a su vez ofrecen actualmente información a los pacientes y un foro de debate para la difusión y conocimiento de la enfermedad tanto para profesionales médicos como para pacientes.

2.3.- INCIDENCIA Y PREVALENCIA. FACTORES ASOCIADOS.

2.3.1.- Fisiopatología de la Enfermedad de Dupuytren .

2.3.1.1.- Colágeno en la Enfermedad de Dupuytren .

Los colágenos (**Kadler, 2017**) son una gran familia de proteínas formadas por 3 cadenas dextrógiras que constituyen una triple hélice. Las cadenas están formadas por la repetición de un triplete de aminoácidos Gly-X-Y en donde la Glicina está colocada cada 3 aminoácidos y X e Y están frecuentemente ocupados por Prolina e Hidroxiprolina. Cada una de las cadenas de la triple hélice se denomina a (alfa) seguida por un número Árabe que determina el gen que codifica la cadena y un número Romano entre paréntesis que indica el tipo de colágeno al que pertenece. En los vertebrados se han distinguido 28 colágenos distintos, la mayoría de ellos denominados colágenos fibrilares que forman la base de la estructura de los huesos, cartílagos y estructuras fibrilares y tubulares del cuerpo. Estos son los colágenos I, II, III, V, XI, XXIV y XXVII. Están formados por la triple hélice con un dominio globular (pro-peptido) al final de cada cadena a. Las fibrillas de colágeno proveen de un anclaje a un gran rango de macromoléculas como la fibronectina, los proteoglucanos o las integrinas. Las fibrillas además varían de diámetro dependiendo de tejidos, estados de maduración y en respuesta a la agresión y en estado de reparación. En determinadas circunstancias como en el caso de

la ED, el colágeno puede presentar cadenas hidroxiladas o glicosiladas que afectan a la acción de los enzimas habituales en su metabolismo.

Posiblemente el factor más reconocido y característico de la ED sea la alteración en el colágeno. La clasificación inicial de Luck de 1959 (**Luck, 1959**) y la posterior de Lam (**Lam et al., 2010**) establecen el alto contenido en colágeno de las muestras patológicas. Bailey (**Bailey et al., 1994**) analiza los cambios en el colágeno indicando que el colágeno presente en la ED es un colágeno inmaduro, capaz de ser digerido por la pepsina en su mayoría, con un recambio muy elevado y una fallo en la maduración al igual que se produce en las cicatrices hipertróficas. Además de esto se objetiva un aumento de la hidroxilación de los colágenos I y III y un aumento relativo de los colágenos I y V. Bazin (**Bazin et al., 1980**) ratifica este aumento de colágeno III (entre el 1-2% presente en la aponeurosis normal) constatando un aumento tanto en las zonas afectas como en las no afectas de la misma fascia palmar llegando al 40% en las bandas fibrosas, lo que indica que la ED afecta a toda la palma de la mano. Este mismo estudio objetiva un aumento del colágeno soluble y

con enlaces reducibles, con el aumento característico del colágeno tipo III y la hidroxilación y glicosilación de los enlaces (cross-links), característicos del tejido de granulación y las cicatrices. El colágeno se empaqueta como en los procesos tumorales, lo que confirma la clasificación de la patología dentro del grupo de las fibromatosis. Murrell (**Murrell, 1992**) indica que el aumento del colágeno tipo III se debe a la inhibición de la producción del colágeno tipo I en los fibroblastos indicando una de las múltiples teorías etiopatogénicas de la ED.

Nothbloom (**Notbohm et al., 1995**) objetiva que en las fases de proliferación activa, el entramado de fibrillas (colágeno polimérico) presenta uniones discretas entre ellas separándose otra vez inmediatamente después. Las cadenas de colágeno I están lysyl-overhidroxiladas en los nódulos lo que provoca un aumento de casi el doble de la masa por unidad de longitud con respecto al colágeno normal. Este proceso no se produce en las fibrillas de menor diámetro. Melling (**Melling et al., 2000**) indica que el aumento del tejido de la ED se corresponde con aumento del colágeno tipo III, tal y como se había propuesto antes. La temperatura de desnaturalización del colágeno disminuye en el colágeno tipo III. Por otra parte, Melling (**Melling et al., 2000**) objetiva las siguientes alteraciones: disminución del diámetro de las fibrillas de colágeno, disminución en

el patrón de cross-link y sobremodificación Lysyl del colágeno I. Además este aumento del colágeno III provoca la alteración de las propiedades físicas del colágeno con un aumento de la tensión residual, de la curva de histéresis (desplazamiento del colágeno con cada ciclo de carga y no-carga) y de la viscosidad. El grado de Tubiana se relaciona con la cantidad de colágeno tipo III. Los haces engrosados tienen una composición de colágeno tipo I envuelto en colágeno tipo III, manteniéndose esta estructura en zonas aparentemente normales de fascia. En las zonas de contractura, la estructura del colágeno está desorganizada con fibras de tipo III que se distribuyen al azar sobre zonas cruzadas de los haces. En todos los estadios la organización de las fibras es irregular y tiene un diámetro más pequeño que el normal y una agregación más pobre también.

En la ED se ven implicados 17 tipos distintos de colágeno (**Alfonso-Rodríguez et al., 2014**) si comparamos la composición de la fascia de la ED con la fascia normal del antebrazo y con una regulación distinta según la fase de la enfermedad en la que nos encontremos. Tiene especial importancia la alteración de la regulación de los colágenos V y XIV que juegan un papel fundamental en la fibrillogénesis controlando el inicio del ensamblaje fibrilar lo que

amplía la perspectiva de valoración

con respecto a la ED.

2.3.1.2-. Histología

La célula característica de la ED es el miofibroblasto. El miofibroblasto fue descrito por primera vez por Gabbiani en 1971 (**Gabbiani et al., 1971**) como un fibroblasto modificado en el tejido de granulación con tres características básicas responsables de la contracción de la herida: un sistema fibrilar desarrollado en el citoplasma, un núcleo deformado y unas deformaciones en la membrana que actúan como puntos de anclaje de las fibrillas. Un año después el mismo autor (**Gabbiani and Majno, 1972**) relaciona el miofibroblasto con la ED. Su marcador específico lo constituye la SMA (Smooth Muscle Actine) (**Hinz et al., 2007**). Su capacidad contráctil es la responsable de la evolución de la contractura progresiva en la ED. Su origen ha sido controversia y ha permitido la evolución de varias teorías etiopatogénicas pero actualmente se acepta que el miofibroblasto tiene distintos orígenes pudiendo evolucionar desde los fibroblastos presentes, los pericitos situados alrededor de los vasos sanguíneos, células provenientes de la medula ósea o incluso transformación de células epiteliales o endoteliales (**Hu and Phan, 2013**). Tanto la transformación como las señales de inducción son variadas dependiendo de las circunstancias (**Hinz et al., 2012**).

En cuanto a las fases evolutivas de la ED siguen un patrón bien establecido. Clásicamente se definen tres fases descritas por Luck en 1959 (**Luck, 1959**). Estos patrones básicos, con las modificaciones posteriores descritas en la literatura (**Lam et al., 2010**) se han establecido para la valoración tanto macroscópica como microscópica de la enfermedad. También se han establecido para la valoración de la posibilidad de recurrencias: la presencia de mayor celularidad se considera un mal pronóstico con respecto a la posibilidad de la aparición de recurrencia (**Balaguer et al., 2009; Rombouts et al., 1989**). A pesar de su antigüedad, el artículo de Luck (**Luck, 1959**) hace una descripción todavía vigente de la evolución de la enfermedad en cuanto al inicio de la clínica con nódulos que van progresando evolutivamente a cuerdas más finas y redondeadas. Estos patrones son:

- **Fase I o proliferativa:** La ED se inicia con la formación de nódulos que contienen en su seno gran cantidad de miofibroblastos que definen esta fase. No hay alineación de los miofibroblastos y su apariencia histológica es como la de un fibroma.
- **Fase II o involutiva:** Los fibroblastos se van alineando

progresivamente en el nódulo a lo largo de las líneas de estrés que pasan por él, normalmente en el eje longitudinal de la mano. Los miofibroblastos maduran y descienden en número. La cuerda aparece como acúmulo de colágeno y la retracción empieza a evidenciarse tal y como el nódulo va desapareciendo progresivamente.

- **Fase III, fibrótica o residual:** Las formaciones celulares desaparecen por completo dejando una cuerda fibrosa que asemeja un tendón en cuanto a aspecto y estructura. Las adherencias alrededor de la cuerda son muy evidentes.

Lam (Lam et al., 2010) revisa esta primera clasificación, más visual que analógica, estableciendo una graduación en los mismos estadios pero acorde a la cantidad de colágeno tipo III presente en la cuerda del siguiente modo:

- **Fase I:** Más del 35%
- **Fase II:** Entre el 20 y el 35%

- **Fase III:** Menos del 20%, siendo el resto del colágeno presente tipo I.

Rombout (Rombouts et al., 1989) y Balaguer (Balaguer et al., 2009) utilizan la clasificación en tres estadios para predecir la posibilidad de recurrencias tras la cirugía en tanto en cuanto a la mayor actividad celular presente, englobando los grupos del siguiente modo:

- **Fase I o proliferativa:** Células abundantes con abundante presencia de mitosis.
- **Fase II o fibrocelular:** Fase intermedia en la que se presentan nódulos con abundante celularidad junto con zonas fibrosas. La característica principal a nivel celular es la ausencia de mitosis celulares.
- **Fase III o fibrótica:** La presencia de células es meramente anecdótica. El tejido se halla formado por gruesos haces de colágeno denso hialino.

2.3.1.3-. Otras teorías etiopatogénicas

Además de las teorías descritas anteriormente, diversas puntualizaciones han de ser tenidas en cuenta para la valoración de algunas de las teorías etiopatogénicas de la ED. A continuación, se enumeran algunas

teorías del origen de la ED relacionadas con el presente trabajo.

El paso de la fase proliferativa a la hipocelular viene determinado según Wilutzky (Wilutzky et al., 1998)

por un proceso de apoptosis o muerte celular programada afectando a los miofibroblastos. Esta apoptosis puede ser considerada como el proceso final de la evolución fenotípica del miofibroblasto. La correlación entre la disminución de membrana basal y el aumento de la actividad apoptótica en células epiteliales y miofibroblastos del tejido de granulación y puntos de fibromatosis se centra en un papel especial de la matriz extracelular (ECM) en la regulación de la celularidad del tejido. Verjee (**Verjee et al., 2009**) añade que la remodelación de la ECM en una disposición más corta, desarrolla la consabida deformidad en flexión del dedo, pero a nivel celular, el "stress shielding" (blindaje de estrés) permite la apoptosis de los miofibroblastos, dando lugar a una cuerda menos celular.

Según González (**Gonzalez et al., 1992**) la ED tiene un origen autocrino por producción local de bFGF (basic fibroblast grow factor). Todas las células implicadas en la progresión de la ED (miofibroblastos, células endoteliales y fibroblastos) tienen actividad bFGF-like en ensayos de proliferación endotelial. Esta actividad es más intensa en células endoteliales dentro de vasos estrechos u ocluidos y en fibroblastos alrededor de los vasos. El bFGF tiene actividad mitogénica para muchas células in vitro, incluido células endoteliales y fibroblastos. La expresión en estas células de bFGF y su receptor FGFR-

1 sugiere un potencial efecto autocrino-paracrino del bFGF en la ED. A nivel histológico la ECM tiene bandas y nódulos de colágeno con fibroblastos entretejidos cuya densidad es mayor en los nódulos. Hay también infiltración de microvasos que están estrechados e incluso ocluidos por lo que parecen ser células endoteliales proliferantes del lumen. Las células que forman el vaso (pericitos, células musculares lisas y endoteliales) se tiñen fuertemente con Ac anti-bFGF. Los fibroblastos y miofibroblastos se agrupan en haces alrededor de los vasos y contienen bFGF.

Howard (**Howard et al., 2003**) indica que en los cultivos de fibroblastos de la ED, estos mostraron mejoría de la contracción y cambios dependientes de tensión isométrica con los cambios de niveles de β -catenina y fibronectina. Townley (**Townley et al., 2008**) en estudios sobre mallas tridimensionales de colágeno indica que la capacidad de contraer la malla de colágeno varía según la localización del fibroblasto, siendo mayor en los derivados de nódulos (69%) que los derivados de cuerdas (55%) o de muestras de STC (55%).

Los estudios con inmunohistoquímica de Forsman (**Forsman et al., 2005**) indican negatividad para macrófagos y linfocitos en distintas muestras de distintos estadios de la ED. Schubert (**Schubert et al., 2006**) indica en sus muestras (posiblemente nódulos) un aumento de 12 veces la cantidad normal de

mastocitos respecto a la fascia normal y un aumento de fibras SP (sustancia P) positivas; este número de mastocitos se correlaciona positivamente con el número de fibras SP CD45 y S100 y células de Langherhans encontradas ocasionalmente en los nódulos. La importancia de ello es que la degranulación de los mastocitos puede producirse por la SP de las fibras nerviosas y esta misma SP estimula la proliferación de fibroblastos y la producción por ellos de TGF.

Hindman (**Hindman et al., 2003**) en 2003 indica que en sus muestras de ED hay una gran variabilidad entre muestras y pacientes. Las zonas hipervasculares tienen células redondeadas u ovals, mientras que las menos celulares tienen células elongadas. En las zonas de gran celularidad más del 40% de células tienen α SMA y en las zonas de baja celularidad solo el 20%. Verjee (**Verjee et al., 2009**) pudo estos resultados indicando que la celularidad de células con α SMA en el 97% en los nódulos, 32% en áreas perinodulares, 13% en las cuerdas no nodulares y tan sólo del 8% en la zona distal de la cuerda

Townley (**Townley et al., 2008**) en un estudio in vitro con mallas de colágeno tridimensionales con lliomastat objetiva que los fibroblastos se inhibían en su contracción con el fármaco; esta contracción fue más prominente en las células de los nódulos de la ED, según él por inhibición de la actividad de la MMP1 en los fibroblastos.

Onuora (**Onuora, 2015**) con estudios de inmunofluorescencia en la ED indica que las células proliferativas están centradas alrededor de los vasos sanguíneos, principalmente en la capa de miofibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos. La activación de la vía AKT constituye una señal pro-proliferativa para las células. Las células en los nódulos fueron positivas a los CD 90 que se expresa en las células endoteliales activas y tejido inflamatorio y se considera necesario para el anclaje de los leucocitos al endotelio y los CD 105 expresados en el endotelio de los vasos inmaduros de tejidos en desarrollo y los vasos de tumores malignos.

2.3.1.4-. Matriz extracelular

Alfonso (**Alfonso-Rodríguez et al., 2014**) en muestras histológicas de la ED objetiva un aumento en el contenido de fibras reticulares, laminina, glicoproteínas y decorina. Hay una disminución del contenido

de versican, siendo el depósito global de ECM mayor que en las zonas no afectas y la fascia sana. También se objetiva un aumento en la laminina, un conjunto de proteínas heterodiméricas envueltas

en la formación de redes y filamentos que actúan como uniones celulares entre integrinas y otros componentes, lo que podría explicar el aumento de proliferación celular visto en la ED.

Bazin (**Bazin et al., 1980**) relata un aumento en el contenido de agua y condroitín sulfato, hialuronato y dermatán sulfato, siendo la proporciones entre glucosaminglicanos similares. En la fascia normal están en menor proporción y predomina el dermatán sulfato con trazas de hialuronato. Meeling (**Melling et al., 2000**) indica un aumento y densidad de las fibras elásticas. Las zonas residuales de la enfermedad (cuerdas) tienen la menor proporción de síntesis de proteínas no colágenas.

Baird (**Baird et al., 1993**) indica que el mayor porcentaje de factores reguladores de péptidos presentes en la ED (IL α , IL β , TGF β , etc...) estimulan la producción de colágeno y otras proteínas de la ECM mediante análisis con RT/PCR en áreas nodulares. Los cambios que objetiva no son exclusivos de la ED, mostrándose también en los macrófagos derivados de la cura de heridas, donde juegan un papel importante en la reparación tisular.

Kozma (**Koźma et al., 2007**) indica que la composición de la ECM en la ED se relaciona con el remodelado de los proteoglicanos. Se presenta como hecho más importante el acúmulo de byglican, frecuentemente llevando

asociadas cadenas de dermatán-sulfato con masas moleculares muy grandes. Hay también un aumento de grandes proteoglicanos con aumento de la relación condroitín sulfato/dermatán-sulfato (CS/DS). La decorina expone cambios afectando principalmente a las cadenas de DS del siguiente modo: aumento de las masas moleculares, un contenido mejorado de grupos Iduronato-disacárido y una sobresulfatación de las repeticiones de disacáridos. El cambio más importante relatado por Kozma (**Koźma et al., 2007**) es el acúmulo de isoformas de biglycan con alto peso molecular. El aumento de cadenas CS/DS da una apariencia de gran componente de ECM; esto también se produce por el aumento de la expresión de variantes de unión del versicán, dando también apariencia de gran peso molecular. La proteína clave, la decorina, cuando presenta la alteración N-glycosilacion puede provocar cambios de proteoglicanos sintetizados en compartimentos subcelulares. El aumento de byglican puede provocar el secuestro de factores de crecimiento. Con todo, la remodelación de los proteoglicanos juega un papel fundamental en la ED en el paso de la fase proliferativa a la hipocelular (cuerda).

En cuanto al DS tiene una gran biorreactividad: es el mayor glucosaminglicano tisular. En la ED se produce una alteración por remodelación de las cadenas de

DS que presentan un perfil distinto de la cadena molecular habitual con apariencia de componentes de gran tamaño y aumento del contenido de cadenas de pequeño tamaño, diferente al patrón típico del tejido sano, con mejora del contenido de bloques de glucuronato disacárido y sobresulfatación de la cadena de DS. Estas modificaciones afectan a la fibrillogénesis del colágeno y la disponibilidad de factores de crecimiento por la modificación de las interacciones entre glucosaminglicanos. El metabolismo de DS se altera por el TGF β y el PDGF, creándose con ello un feedback (Kozma et al., 2007).

Viiil (Viil et al., 2015) indica que la presencia de factores de crecimiento y la composición de la ECM provocan un microambiente conductivo para la proliferación de miofibroblastos, o sea, un nicho putativo para las stem cell. Los vasos sanguíneos presentes en la ED presentan un aumento de lamininas 511 y 521 que promueven la proliferación de las stem cell de distintos tipos. El gran contenido en laminina está relacionado en parte al aumento de vascularización de los nódulos de la ED.

Augoff (Augoff et al., 2006) indica que las proteínas de la ECM a través de las integrinas inician la señal de eventos para la migración, proliferación y diferenciación de células. Rehman (Rehman et al., 2011) establece este fenómeno debido al aumento de la cantidad de fibronectina sintetizada por los

miofibroblastos de la ED; la fibronectina es una proteína extracelular que conecta entre ellos a los miofibroblastos y a la ECM por integrinas. Con ello se crearía un círculo vicioso retroalimentado que perpetuaría la alteración presente.

El papel de las integrinas es fundamental ya que están involucradas en la adhesión celular y en la señal de superficie celular. En la ED se produce un aumento del gen de la Integrina $\alpha 11$ -cell surface cell adhesión receptor que permite la unión de la ECM a las células. Por el contrario hay una disminución del gen integrina $\alpha 2/\beta 1$, y receptores de la laminina, colágeno, fibronectina y e-cadherina (responsable del anclaje de las células al colágeno, expresión del colágeno y organización de la nueva ECM), causando una desorganización en el colágeno presente y alterando el recambio normal (Forsman et al., 2005). Viil (Viil et al., 2015) también encuentra una alteración en las integrinas presentes en los nódulos de la ED, localizándose las integrinas $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\beta 1$, $\beta 2$ y $\gamma 1$ que no se encuentran en la fascia normal.

Augoff (Augoff et al., 2006) indica que la decorina, que es un proteoglicano pequeño, forma un complejo latente que se mantiene como reservorio con el TGF $\beta 1$ en la ECM. Esta decorina es susceptible a la degradación por la MMP-2, liberándose TGF $\beta 1$ del complejo, activándolo y jugando un papel importante en el proceso pro-fibrótico.

Vi (**Vi et al., 2009**) indica que la periostina, en estudios por mRNA esta sobrerregulada en la ED. Esta periostina segregada por los miofibroblastos de las cuerdas en la ECM, promueve la transición de fibroblastos residentes en la fascia palmar a miofibroblastos, promoviendo la progresión de la enfermedad (otra hipótesis sobre el desarrollo de la ED). La periostina regula la apoptosis, proliferación, expresión de α SMA y permite la contracción del colágeno relacionado con los fibroblastos.

Forrester (**Forrester et al., 2013**) 2013 indica que el desarrollo de la ED viene determinado por la sobreexposición de genes del colágeno y la infrarregulación de genes de las MMPs y otras colagenasas. Esto daría la lógica del empleo de la CCH como tratamiento de la ED que se ha demostrado eficaz en el control de la ED. Recalca el papel de la Follistatina como una molécula que antagoniza la fibrosis a través de un complejo con la Activina.

Viiil (**Viiil et al., 2015**) indica que la presencia de factores de crecimiento y la composición de la ECM provocan un microambiente conductivo para la proliferación de miofibroblastos, o sea, un nicho putativo para las stem cell. Las células proliferativas de los nódulos de la ED se encuentran en la vecindad de pequeños vasos sanguíneos, localizados predominantemente en la capa de miofibroblastos. Los vasos asociados a la ED tienen un aumento de la

AKT-fosforilado, distintivo de la activación de señal de factores de crecimiento. Los activadores de señal AKT son: el bFGF confinado al endotelio de pequeños vasos, la IGF2 presente uniformemente en el tejido de la ED y el CTGF que se expresa en la ED asociado a los acinos de los glomérulos de las glándulas sudoríparas. Estos mismos datos han sido corroborados por Onuora (**Onuora, 2015**). A nivel celular los vasos sanguíneos de la ED presentan un aumento de lamininas 511 y 521 (también las 411 y 421) que promueven la proliferación de stem cell de distintos tipos; estas lamininas se expresan típicamente en las membranas basales. Este gran contenido de subunidades de lamininas se corresponde con la gran cantidad de laminina final debido al aumento de vascularización en la que los vasos poseen una membrana basal.

Meek (**Meek et al., 1999**) en un estudio de la celularidad de la ED indica que los nódulos de la ED contienen células inflamatorias, principalmente linfocitos y macrófagos. Expresan una integrina común la VLA4. Los ligandos de la misma son los Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) presentes en las células endoteliales y la secuencia CS1 de la fibronectina presente en la ECM. El fragmento CS1-fibronectina se tiñe alrededor de las células endoteliales de los vasos y alrededor de los miofibroblastos, principalmente en la periferia de las áreas activas del nódulo. La VCAM-

1 se tiñe en las células endoteliales de los vasos que rodean y penetran en las áreas de gran actividad nodular. La VLA-4 se expresa en las células inflamatorias principalmente. Son importantes en controlar la adherencia de los macrófagos y linfocitos T al endotelio activado en sitios de inflamación y ayudar en la consecuente migración transendotelial. La fibronectina controla las propiedades del miofibroblasto, afectando a la activación y el efecto de las células inflamatorias en el proceso de fibrosis. El CS1 se relaciona con la migración celular y está presente en el endotelio y la ECM. El complejo de la fibronectina es: Fibronectina-CS1-TGF β .

Dando entrada a este mediador biológico, a continuación, se expone el papel que juega el TGF β en todo este proceso. El TGF β parece ser el factor más intensamente relacionado con la ED. La acción del TGF β se basa básicamente en dos aspectos fundamentales en cuanto a la transformación de los miofibroblastos y muchos estudios han basado los intentos de acción terapéutica de la ED mediante la actuación a distintos niveles sobre el TGF β :

- La fibronectina actúa como guía de los fibroblastos para la invasión del lecho de herida junto con el ácido hialurónico. Aya (**Aya and Stern, 2014**) indica que el ácido hialurónico es mitogénico para los fibroblastos

y que se activa mediante el TGF β -1. En la ED hay una gran cantidad de TGF β -1 en forma inactiva en la ECM (**Augoff et al., 2006**) unido a la decorina, un proteoglicano.

- La Interrupción del paso de fibroblasto a miofibroblasto puede ser posiblemente el momento específico para evitar el desarrollo de recidivas o el desarrollo primario de la ED. Se ha postulado que las terapias a nivel de la prevención de la contracción de los miofibroblastos pueden prevenir la contracción y la consecuente remodelación continua de la ECM (**Verhoekx et al., 2013**). La pirfenidona (**Zhou et al., 2016**) actúa a este nivel inhibiendo las funciones mediadas por el TGF β -1 de las células. El 5-fluorouracil también se ha testado en la CD a este nivel reduciendo las ratios de diferenciación de los fibroblastos, la diferenciación de los miofibroblastos y su contractilidad (**Bulstrode et al., 2004**). En este paso la activación de la transformación por parte del TGF β es fundamental.
- La aplicación del anticuerpos anti-TGF β en el momento de la cura de herida implica la reducción de los niveles nativos de TGF β , previene la auto-inducción de TGF β -mRNA y limita el infiltrado de macrófagos y la posterior liberación de TGF β (**Adzick and Lorenz, 1994**), pudiendo pensarse como alternativa

terapéutica para la prevención de recurrencias. Una de la forma de administración de estos anticuerpos es precisamente en forma de Decorina (**Border and Noble, 1994**) aunque este supuesto corre el riesgo de simplemente “bloquear” temporalmente los niveles de TGF β .

- El TGF β permite su administración en otras formas: tecnologías basadas en el RNA, anticuerpos monoclonales que actúan a nivel de la integrina $\alpha\beta 6$ previniendo la activación del TGF β latente, pequeñas moléculas y fármacos que han demostrado efecto anti TGF β como el tramilast, losartan, glitazona, inatinib mesilato o la pirfendiona (**Varga and Pasche, 2008**).
- Otra de las ventajas de actuar sobre el TGF β es la del bloqueo de las principales vías de activación del miofibroblasto ya

que el TGF β participa en las vías de señal de la β -catenina, thrombospondina, protein kinasa o smad (**Varga and Pasche, 2008**). Así, el hecho de bloquear estas vías a nivel de membrana o citoplasma evitaría el paso de fibroblasto a miofibroblasto.

- El anti-TGF β ha de poderse unir a la matriz para su actuación demorada. La formación de un lipogel para aplicación cutánea del péptido P144[®], similar al byglican que interactúa con la decorina, se ha utilizado en modelos de esclerodermia en ratones (**Qiu et al., 2015; Santiago et al., 2005**).
- Otro ejemplo lo constituye el TGF β 2 nanosintetizado junto con polyethylenimina formando complejos dentro de microesferas de polilactido-co-glycolido para el tratamiento postquirúrgico de la cirugía del glaucoma testado en ratones (**Gomes dos Santos et al., 2006**).

2.3.1.5-. Metaloproteinasas y estructuras afines

La formación y degradación de la matriz extracelular (ECM) es un delicado equilibrio que permite mantener la homeostasis del organismo. Distintas moléculas actúan de un modo equilibrado en este proceso permitiendo un turnover equilibrado. Entre estas moléculas se encuentran las Metaloproteasas (MMPs), un grupo de enzimas encargadas de la

degradación de esta ECM, pero con funciones muy diversas incluida la participación en los procesos inflamatorios como activadoras o inhibidoras de determinadas citokinas. La familia de las MMPs comprende un total de 24 endopeptidasas capaces de degradar prácticamente todos los componentes de la ECM y agrupadas según la preferencia de

la estructura que degradan (**Pasternak and Aspenberg, 2009**).

Otros grupos de enzimas relacionados con la modificación de la ECM son las ADAMs (A disintegrin and metalloproteinase) y las ADAMTs (ADAM with thrombospondin motifs) también pertenecientes a la familia de las metaloproteasas. Aunque sus funciones no están todavía bien establecidas las diferencias entre ambas son las siguientes: las ADAMs actúan normalmente ancladas a la superficie celular y están relacionadas con la proteólisis pericelular y el anclaje de determinadas proteínas tanto de señal como de adhesión a la membrana celular; el subgrupo incluye un mínimo de 33 enzimas. Por el contrario de las ADAMTs hay 19 clases agrupadas a su vez en 4 familias según su acción, se segregan pericelularmente, se encuentran en la circulación y se relacionan con funciones como la degradación de los proteoglicanos o procolágeno N-peptidasas, aunque muchas de ellas tiene todavía una función desconocida (**Pasternak and Aspenberg, 2009**). Un tercer grupo relacionado con todas estas proteínas son las MT-MMP o metaloproteasas de tipo membrana, ligadas normalmente a la membrana celular donde ejercen su función como metaloproteasas de modo local y actúan de anclaje a diversas proteínas.

Todas estas enzimas pertenecen a la superfamilia de las metzinas

(**Tokito and Jougasaki, 2016**), caracterizadas por poseer en su estructura un ion de Zinc, necesario para llevar a cabo la hidrólisis de los sustratos proteínicos sobre los que actúan.

Las metaloproteasas se inhiben básicamente mediante dos grupos de proteínas: las TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases) de las que hay cuatro tipos (**Pasternak and Aspenberg, 2009**), la alfa 1 antitripsina soluble y la alfa 2 macroglobulina (**Nagase and Woessner, 1999**).

Augoff (**Augoff et al., 2006**) indica que la responsable de los cambios producidos en la ED es la ECM. Las proteínas de la ECM a través de integrinas inician la señal de eventos para la migración, proliferación y diferenciación de células tanto en estadios normales como patológicos. Townley (**Townley et al., 2008**) al hablar del lliomastat (un antineoplásico) establece la hipótesis de que un aumento de la actividad en tejido de las MMP es fundamental para el desarrollo de la contractura en la ED, dando un medio conductivo para el acortamiento de la ECM a través del recambio de la ECM y su remodelamiento.

Los estudios mediante RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) (**Johnston et al., 2007**) muestran alteraciones en los niveles de todos estos tipos de proteínas en la ED comparando tejido de fascia palmar normal con zonas proliferativas de la enfermedad. Se

objetiva un aumento de las MMPs 1, 2, 3 y 14 en los nódulos a comparación con el tejido sano, con un aumento concomitante de la expresión de la ADAMTs 14 y de la TIMP 1. Los niveles de MMP 7 se objetivan aumentados tanto en la fase nodular como en la involutiva en las cuerdas. Se objetiva en los nódulos un aumento de las ADAMTs 2 y 3, la 3-procolágeno N-peptidasa y la ADAMTs 14, un descenso de la ADAMTs 1 con respecto a la fascia normal y una alteración de las TIMPs de modo que la 1 se encuentra aumentada en los nódulos y la 2, 3 y 4 disminuidas. Johnston (**Johnston et al., 2007**) establece una hipótesis en la que la contracción de la cuerda y la fibrosis se pueden producir por un aumento de colágeno mediado por la ADAMTs 14, un aumento del nivel de la TIMP 1 que actúa bloqueando la acción de las MMP 1 y la MMP 13, ambas colagenolíticas y el aumento de la contracción de la cuerda permitida por la acción de las coleganasas pericelulares (MT-MMP), la MMP 14 y posiblemente la MMP 7 que escapan a la acción de la TIMP 1. Todos estos cambios se presentan también en la fase involutiva de la enfermedad en el seno de las cuerdas pero de modo más atenuado.

Forrester (**Forrester et al., 2013**) indica la función de las ADAMs como MMPs con actividad colagenolítica y gelatinolítica. Inhiben además la $\beta 1$ integrina y la adhesión y migración celular. Suprimen la movilidad celular y anclan la E-

cadherina (proteína de adhesión específica de epitelios) en respuesta a la depleción de factores de crecimiento.

Ulrich (**Ulrich et al., 2009**) también objetiva una sobrerregulación de las TIMP 1 y 2 en los nódulos (mayor) y cuerdas con respecto a tejido normal y de la MMP 2. Indica que la disminución de la relación MMP/TIMP puede provocar un aumento de la síntesis de colágeno y su depósito dando lugar a la ED. El aumento de expresión de la MMP 2 puede representar un intento sin éxito de disminuir el depósito de colágeno como veremos a continuación.

La alteración de las MMPs con el tiempo es mantenida a pesar del tratamiento, relacionándose su alteración con la posibilidad de recidivas de la ED, 14 meses después de la cirugía (**Johnston et al., 2008**). La expresión de la MMP2 (gelatinolítica), MMP13 y MMP 14 (ambas colagenolíticas) se relacionan directamente con la flexión del dedo, de modo que el aumento de la proteólisis determinado como un marcador del recambio de la ECM se asocia a una promoción de la flexión del dedo; esta relación es inversa con respecto al aumento de TIMP 3 (menor fibrosis digital-menor promoción de la flexión del dedo). En definitiva, el estudio concluye que los pacientes con mayor actividad de metaloproteasas (MMP o ADAMTs) tienen más recurrencia en flexión de la contractura, por el contrario

aquellos pacientes con mayor actividad de las TIMPs presentan un resultado más favorable con el tiempo. Los datos de este estudio contrastan con los datos previos publicados por Augoff (**Augoff et al., 2006**) en los que se indica que los niveles elevados de MMP 2 no tienen relación con la recidiva sobre cirugía previa, coincidiendo los dos autores en que los niveles de MMP 2 se encuentran elevados en todos los estadios de la ED de modo similar con respecto a la fascia normal.

El papel de la MMP 2 en la ED es fundamental (**Augoff et al., 2006**). Su activación puede tener un efecto importante en la regulación del profibrótico TGF β 1, que se encuentra en niveles más altos en la ED. Este TGF β 1 es secretado y mantenido en complejos latentes junto con un proteoglicano pequeño, la decorina, en el seno de la ECM actuando como reservorio. La decorina es susceptible de degradación por la MMP 2, con lo cual se produce la liberación del TGF β 1 del complejo iniciándose los procesos que indican a la fibrosis de la ECM donde el TGF β 1 actúa como profibrótico. A nivel celular (**Collier et al., 2011**) la pro-MMP 2 actúa anclándose a la célula en su superficie y activándose al formar un complejo con la MT 1/TIMP 2 por un proceso mecanismo dependiente; este complejo de superficie de célula (MT1-MMP)2/TIMP2/MMP2 puede iniciar (mediante la MT1-MMP) y

completar (mediante la MMP 2) la degradación de una fibrilla de colágeno en condiciones normales.

El papel de la MMP 2 se relaciona con el de la MMP 14, ya que esta última se activa desde una forma de pro-enzima gracias a la primera. Ambas actúan como proteasas clave en la contracción del colágeno mediada por fibroblastos en la ED (**Wilkinson et al., 2012**). En un estudio sobre cultivos con mallados tridimensionales sometidos a tensión y detección posterior del RNA, se objetiva una alteración de los genes envueltos en el turnover del colágeno con una expresión aumentada en cultivo y ED de MMP 2 y 14, ADMTs 1 y 2 y TIMPs 1, 2 y 3. Con el sometimiento de las muestras a tensión durante 72 h se objetiva un aumento de la MMP 13, una disminución de las MMP 1, 3 y 14 y TIMP 1 y una ausencia de variación de los niveles de MMP 2. La precipitación de MMP 1 aumenta la contracción en los primeros 30 minutos de la prueba. En los casos de la precipitación de MMP 2 y 14 disminuye la contracción. El contenido de colágeno también varía en la malla, objetivándose un aumento del contenido de hidroxiprolina a las 72 h de la tensión, pero aumentando incluso más con la descarga de la malla y la contracción.

El papel de las MMP en la contracción se evidencia con los estudios realizados con Iliomastat, un inhibidor de amplio espectro de las MMP de la clase hydroamate

que se vio relacionado con casos de hombro congelado con su administración como antineoplásico (**Townley et al., 2008**). Este fármaco provocó en estudios sobre malla de colágeno tridimensionales una inhibición de la contracción de los fibroblastos de cultivos de nódulos de la ED de entorno al 84%. La inhibición se produjo por la inhibición de la actividad enzimática sobre todo de la MMP 1, ya que la cantidad de la enzima secretada no se afectó apenas. También se produjo una inhibición de la actividad de la MMP 2, no viéndose alterados los niveles de MMP 9, lo que sugiere que la MMP 2 es la principal enzima, la principal gelatinasa, relacionada con la degradación y remodelación del colágeno en la ED. Por el contrario la actividad de la MT 1-MMP se vio sobrerregulada posiblemente por un efecto de feed-back en el que la disminución de la activación de MMP-1 provoca una hiperactivación de la MT 1-MMP, para ocasionar una activación de la pro-MMP 2 y generar más enzima activa. Este último hecho lo corrobora Ulrich (**Ulrich et al., 2009**) al no encontrar diferencias entre la cantidad de MMP 9 presentes en los nódulos de la ED y el tejido de muestras de STC.

Pero quizás las alteraciones en el metabolismo del colágeno producidas por las metaloproteasas sean consecuencia y no origen de la ED. El estudio de Kang (**Kang et al., 2014**) con adenovirus tratados genéticamente y con inclusión en su genoma del gen de la Relaxina, demuestra una disminución tanto en la síntesis de colágeno como en la expresión de las MMP en los nódulos de la ED, disminuyendo en cultivos la expresión mRNA de las MMP 1, 2, 9 y 13 y aumentando la expresión proteica de TIMP 1 y 3. Por el contrario los miofibroblastos disminuyeron la expresión del mRNA de colágeno I en un 22% y del colágeno III en un 48% con un descenso total de la síntesis del colágeno del 52%. La síntesis de fibronectina se inhibió en un 74%. Sugiere que el gen de la Relaxina insertado en los miofibroblastos inhibe la traslación y la transcripción del colágeno, no afectando a la síntesis del colágeno en sí, pero sí afectando a procesos previos sin la afectación de las vías de las MMP ni de las TIMP. En definitiva, afecta a la colagenogénesis pero no a la colagenólisis a través de las MMP ni de las TIMP.

2.3.2-. Raza y distribución geográfica

Numerosos estudios indican que la ED es más prevalente en la raza caucásica, preferentemente en de origen celta-escandinávica (Calderon AM, 2004). De hecho el apelativo de “enfermedad de los vikingos” que se citó anteriormente indica la mayor prevalencia de la enfermedad en países del norte de Europa y por ende en EEUU tras los movimientos migratorios de los siglos XIX y XX.

La ED ha sido descrita en todas las razas. En pacientes de raza negra, aunque resulta infrecuente, se han descrito algunos casos (Calderon AM, 2004). En Japón la incidencia se estima entre el 7-15% de la población (Hirata et al., 2016) lo que indica una prevalencia muy alta de

la enfermedad. En la población china de Taiwán la prevalencia es muy baja en comparación a la europea o estadounidense (Yeh et al., 2015) al igual que en el subcontinente de la India (Srivastava et al., 1989). En España, la prevalencia de la ED no se sitúa entre las mayores del mundo, aunque la información científica a este respecto es bastante escasa (Calderon AM, 2004).

DiBenedetti (Dibenedetti et al., 2011) en su estudio sobre más de 23.000 pacientes realizado en la población de EEUU establece una prevalencia por razas del 81% para blancos, 8% para negros, 6% para hispanos y otro 6% para el resto de razas no incluidas.

2.3.3-. Prevalencia, edad y género

La prevalencia de la ED es variable en cuanto a los estudios publicados. Lanting (Lanting et al., 2014) realizó un meta-análisis en donde indica que la prevalencia de la ED para los pacientes occidentales varía entre el 0.6 al 31.6% de la población, no pudiéndose explicar en el estudio la heterogeneidad de los resultados obtenidos. DiBenedetti (Dibenedetti et al., 2011) acota estas cifras entre el 0.5 y el 11% dependiendo de cómo y quién haya hecho el diagnóstico de la ED.

En cuanto a la edad se estima en este mismo estudio (Lanting et al., 2014) una prevalencia media según edad en donde se objetiva un claro aumento con respecto al envejecimiento de la población (12, 21 y 29% a los 55, 65 y 75 años respectivamente).

La distribución por sexos indica una afectación similar en cuanto a mujeres y hombres en el estudio de DiBenedetti (Dibenedetti et al., 2011). Se objetiva en cambio una distribución distinta en cuanto al patrón de afectación hallándose

formas graves que precisaron tratamiento de algún tipo en los varones. La revisión realizada por Ross (**Ross, 1999**) indica que en edades laborales la afectación es mucho mayor en los hombres que

en las mujeres, tendiendo a equipararse a edades avanzadas de la vida e iniciando la clínica una década después en las mujeres que en el hombre.

2.3.4-. Factores predisponentes, asociados y estudios genéticos

La mayoría de los estudios que se realizaron sobre los factores predisponentes y asociados en muestras poblacionales, no se centraron en los mecanismos patogénicos que puedan tener en común estos factores con la ED. Se ha relacionado a la ED con la diabetes mellitus (**Mustafa et al., 2015**), el alcohol (**Burge et al., 1997**), el tabaco (**Burge et al., 1997**), epilepsia (**Hart and Hooper, 2005**), VIH (**French et al., 1990**), psoriasis (**Morasiewicz et al., 2014**) y determinados fármacos como el Fenobarbital (**Hart and Hooper, 2005**) o el Marimastat (**Hutchinson et al., 1998**). Más que una relación epidemiológica todos estos factores mantiene una relación fisiopatológica sugerida por Hart (**Hart and Hooper, 2005**) indicando la propensión de estos pacientes al desarrollo de enfermedades fibroproliferativas. De hecho tanto en el alcoholismo (cirrosis hepática) como en el tabaquismo (enfisema pulmonar y EPOC) los estadios finales de la enfermedad vienen determinados por una fibrosis del órgano afectado. En el caso del Marimastat, utilizado como fármaco piloto para el tratamiento de carcinoma gástrico irresecable,

se objetivó el aumento de incidencia de ED tras la administración del fármaco por la alteración las metaloproteinasas que ocasionaban la alteración descrita (**Hutchinson et al., 1998**). Aunque no hay ninguna publicación que corrobore estos resultados, sí se ha demostrado la alteración de las MMPs tanto en la diabetes mellitus (**Arcidiacono et al., 2017**) como en las distintas formas de fibrosis pulmonar (**Pardo et al., 2016**), lo que podría indicar más un mecanismo conjunto que una asociación epidemiológica.

Otro de los factores relacionados han sido los microtraumatismos como factor originante de la ED (**Bell and Furness, 1977; Broekstra et al., 2016; Descatha et al., 2011**), traumatismos agudos o cirugías previas en el mismo miembro por debajo del codo (**Elliot and Ragoowansi, 2005**). La respuesta podría ser la misma que la establecida en el apartado anterior, aunque como hemos visto en el apartado de la fisiopatología de la ED los mecanismos implicados son mucho más complejos.

Con respecto a los factores genéticos no se ha relacionado ninguno de modo estricto. La mayoría de las muestras estudiadas son escasas y aunque aportan datos interesantes sus resultados no son en absoluto concluyentes **(Mosakhani et al., 2010)**. Aunque se haya descrito una forma familiar autosómica dominante, la relación en las formas de diátesis de Dupuytren (formas agresivas en pacientes jóvenes) **(Hindocha et al., 2006)** y se haya establecido un patrón autosómico dominante en algunas formas de enfermedad de

Peyronie (curvatura del pene provocada por fibrosis en forma de placas), la afirmación de Hart **(Hart and Hooper, 2005)** de que estos hallazgos son más la excepción que confirma la regla que la norma general parece más apropiada. A pesar de ello, el estudio realizado en Dinamarca sobre 30330 parejas de gemelos **(Larsen et al., 2015)** concluye que los factores genéticos juegan un papel mayor en el desarrollo de la ED, considerando la heredabilidad de la ED en el 80% de los casos.

2.4-. TRATAMIENTOS EN LA ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

El objetivo del tratamiento de la ED ha sido conseguir la extensión completa del dedo. Para ello, diversas formas de tratamientos tanto farmacológicos como quirúrgicos han sido utilizadas. Como hemos comentado anteriormente el primer tratamiento reglado de la enfermedad lo constituye la fasciectomía, publicada por Guillaume Dupuytren (**Dupuytren, 1836**). Las corrientes actuales en cuanto a tratamiento pasan por dos "actitudes" buscando siempre el mismo objetivo:

- **Excisión del tejido afecto:** Las técnicas quirúrgicas clásicas basan su fundamento en la eliminación de la mayor cantidad de tejido afecto consiguiendo con ello una extensión completa del dedo y buscando una menor tasa de recurrencias. Son técnicas más agresivas que implican cirugías con mayores tasas de complicaciones graves inmediatas (lesión vascular o nerviosa). La afectación cutánea posterior es un hándicap para posteriores tratamientos ya que el tejido cicatricial que sustituye a la fascia provoca alteraciones tróficas de los tejidos subcutáneos y las condiciones de la piel no son óptimas en muchas condiciones para soportar nuevos tratamientos. En

estos casos los injertos de piel juegan un papel fundamental pero tampoco están exentos de problemas. Sea cual sea el planteamiento, la planificación se basa en el correcto planteamiento de las incisiones de la piel para evitar contracturas de la misma y permitir posteriormente la cobertura cutánea adecuada (**Black and Blazar, 2011**).

- **Tratamientos a mínimos:** Entre estos tratamientos se engloban las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas y los tratamientos farmacológicos. Buscan una acción local que permita la rotura puntual de la cuerda y la extensión del dedo dejando en un segundo plano la presencia residual en zonas de la mano donde no haya afectación de la movilidad de los dedos.

La descripción de las distintas opciones terapéuticas de la ED constituye de por sí un amplio tema de investigación. Actualmente no hay un consenso acerca de cuál es el tratamiento más efectivo con respecto a la ED (**Becker and Davis, 2010**). Las distintas técnicas empleadas en la ED se pueden clasificar en:

2.4.1.- Procedimientos quirúrgicos

- **Fasciectomía:** Actualmente constituye la técnica mas habitualmente empleada para el tratamiento de la ED (**Black and Blazar, 2011**). Consiste en la resección de la contractura fibrosa a nivel de los dedos o radios afectados. La técnica básica consiste en la incisión cutánea mediante distintas alternativas (**Desai and Hentz, 2011**) entre las que destacan la de Bruner (incisión en zigzag) y la de Skoog (incisión longitudinal con proyecciones laterales a 45° para la cobertura posterior). La disección se realiza habitualmente de proximal a distal localizando el paquete vasculo-nervioso y manteniéndolo separado a lo largo de la cirugía para evitar su lesión. Puede asociar gestos añadidos como la artrólisis principalmente a nivel de 5º dedo o la adición de productos en el lecho quirúrgico para evitar recidivas (**Terry et al., 2014**).
- **Fasciectomía radical:** Consiste básicamente en la ampliación de la intervención anterior a la resección de toda la fascia palmar de la mano afectada. Es una técnica poco utilizada por su agresividad. La demostración de recurrencias en cualquier tipo de técnica quirúrgica no compensa su radicalidad en la mayoría de las ocasiones.
- **Fasciectomía segmentaria:** Está basada en los trabajos de McCash (**McCash, 1964**), donde, a través de pequeños cortes en la piel se disecciona la cuerda a proximal y distal con una resección parcial de la misma a través de estos cortes. La piel habitualmente no se sutura dejándola abierta para un cierre por segunda intención y evitando de este modo las posibles retracciones cutáneas. Se estimula la movilización activa lo más pronto posible. A pesar de ello, los periodos hasta la recuperación funcional completa son más prolongados que en otras técnicas, dependiendo del tipo y tamaño tanto de la resección de la cuerda como de la piel afectada (cierre secundario de la herida de dentro a fuera).
- **Dermofasciectomía:** Consiste en la resección mediante fasciectomía parcial de la cuerda incluyendo la piel y el tejido graso subcutáneo de la zona afectada que es sustituida por un injerto de piel procedente habitualmente del antebrazo (**Rodrigues et al., 2015-a**). Establecida a partir de los trabajos de Hueston (**Hueston, 1984-a**), es la técnica con la tasa de recurrencias más baja a comparación con las demás (**Abe et al., 2007**) aunque también con el mayor número de

complicaciones graves (**Crean et al., 2011**). Precisa de un largo tiempo de fisioterapia para alcanzar la movilidad de la mano.

- **Fasciotomía:** Está basada en técnicas mínimamente invasivas. Consiste en la sección de la cuerda creando un "puente" al estirar el dedo y crear un espacio donde no hay cuerda. La técnica descrita como quirúrgica se basa habitualmente en la realización de pequeñas incisiones en los pliegues y la sección a bisturí de la cuerda dejando la piel de la palma de la mano sin cierre para que realice una cura por segunda intención.
- **Amputación:** Realizada solo como procedimiento de rescate y radical normalmente en aquellos pacientes en los que tras varias cirugías presentan formas agresivas con recurrencias mantenidas,

precoces y de gran contractura. Se estima en torno a un 2% de todos los procedimientos quirúrgicos para la ED (**Degreef and De Smet, 2009**).

- **Uso de tracción esquelética:** Es un método utilizado como tratamiento previo a la fasciectomía en algunas ocasiones ya que los fijadores estáticos con progresiva modificación de la tensión no son útiles por si solos (**Citron and Messina, 1998**). El uso de fijadores externos dinámicos que permiten la progresiva corrección de la contractura articular (Digit Wiget®) y la elongación del tejido patológico mediante un fijador externo fijado a hueso con sistema de poleas, permiten mantener una extensión mantenida de la articulación (**Craft et al., 2011**). En la literatura anglosajona este procedimiento se denomina Stretching (**Murphy et al., 2014**).

2.4.2.- Procedimientos no quirúrgicos

- **Fasciotomía con aguja:** También denominada **aponeurotomía con aguja (Percutaneous Needle Aponeurotomy PFN)**, consiste en la introducción de modo subcutáneo de una aguja, normalmente después de la realización de una anestesia local, y la sección de la fascia afecta con el bisel de la aguja (**Eaton, 2011**). Con respecto a las

técnicas quirúrgicas es mucho menos agresiva pero presenta una tasa de recurrencias a 5 años mucho más elevada, en torno a un 85% (**van Rijssen et al., 2012**). En cuanto a las complicaciones, éstas se producen por la posible sección o afectación de estructuras nobles con el bisel de la aguja o por el proceso de estiramiento

del dedo siendo su incidencia variable entre los autores (Morhart, 2015).

- **Aponeurotomía enzimática:**

- o El primer intento de inyección de sustancias dentro de la cuerda de la ED lo realizó Bassot (Dias et al., 2013) en los años 60 del siglo pasado. Acuña el término "exéresis farmacodinámica" y obtiene resultado relativamente buenos publicados en el año 1969 (Hueston, 1971) con una mezcla de Tripsina, Alfaquimiotripsina, Hialuronidasa, Thiomucase y Lignocaína, o sea, buscando un efecto proteolítico, antiinflamatorio y anestésico.
- o El término Aponeurotomía Enzimática lo establece Hueston en 1971 (Hueston, 1971), modificando ligeramente la mezcla para la inyección con Tripsina, Hialuronidasa y Xilocaína. Indica el tratamiento como una alternativa válida para aquellos pacientes que no puedan ser tratados por los medios habituales. McCarthy con una técnica similar obtiene buenos resultados indicando que la técnica es una alternativa eficaz como sustituto de la fasciectomía (Desai and Hentz, 2011).
- o La inyección de Colagenasa Clostridium histolyticum en el seno de la cuerda a tratar y extensión de la misma después de que la enzima haya hecho efecto (24-48h normalmente) es

el tratamiento vigente respecto a esta modalidad de terapéutica. Desarrollado por las investigaciones de Hurst y Badalamente (Badalamente et al., 2002; Badalamente and Hurst, 2000, 2007; Hurst et al., 2009), desarrollándose el fármaco tras la publicación del primer estudio in vitro por Starkweather (Starkweather et al., 1996) y empleándose en la clínica después de la publicación de los estudios CORD (Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009) veremos sus resultados clínicos a lo largo de nuestra exposición.

- **Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF):**

Este procedimiento realiza una aponeurotomía con aguja seguido de la posterior inyección de grasa obtenida mediante lipoaspiración y centrifugado en los espacios remanentes tras la extensión de la cuerda de células mesenquimales adiposas. Esta técnica está basada en la restauración del tejido subdérmico (Hovius et al., 2015) y la inhibición del miofibroblasto por estas células. Esta técnica, considerada como la más reciente para el tratamiento de la ED, está dando buenos resultados (Hovius et al., 2015; Kan et al., 2016) y su fundamento se está aplicando en otras localizaciones (Khouri et al., 2013).

- **Radioterapia:** La radioterapia ha demostrado ser un tratamiento

eficaz en la prevención de la progresión de la ED a medio y largo plazo (**Adamietz et al., 2001; Betz et al., 2010**) con la utilización de dosis de 30 Gy fraccionadas en ciclos, con escasos efectos secundarios y sin alteraciones posteriores que afecten a la realización de una cirugía en un segundo tiempo.

- **Tratamientos farmacológicos:**

- o Diversas actuaciones no quirúrgicas se han probado durante muchos años. Entre ellas las inyecciones de corticoides, las inyecciones de dimetilsulfóxido, la aplicación tópica de vitamina A y E o las inyecciones de interferón gamma se han postulado como tratamientos alternativos pero demostraron ser claramente inefectivas y/o con repercusiones clínicas no aceptables. La aplicación de inyecciones de corticoides (Acetónido de triamcinolona) asociado a PFN ha demostrado el aumento de la eficacia aislada de la PFN sola a corto plazo (**McMillan and Binhammer, 2012**).
- o Se han testado diversos fármacos con actividad anti-TGFβ pero sin éxito como el Verapamil y Nifedipino (**Rayan et al., 1996**), o el 5 fluorouracilo (**Bulstrode et al., 2004**). Incluso diversas hormonas han sido testadas como la relaxina (**Kang et al., 2014**), andrógenos (**Pagnotta et al., 2002**) o estrógenos (**Pagnotta**

et al., 2003). Como ejemplo de ello, se encuentra el estudio realizado con Tamoxifen en el que la administración oral de este fármaco durante un periodo comprendido entre 3 y 6 meses prevenía la aparición de recurrencias. No obstante, el cese de la administración de dicho fármaco ocasionaba recurrencias más agresivas (**Degreef et al., 2014**).

- **Terapias físicas:** El empleo de técnicas de fisioterapia para el tratamiento de la ED y el uso de ortesis como tratamiento previo o coadyuvante está muy extendido. En este sentido, tras los tratamientos quirúrgicos, la rehabilitación de la mano y el empleo de distintas férulas es un método habitual para mantener una adecuada extensión de la mano, conseguir una recuperación funcional más precoz y evitar en lo posible las recurrencias es fundamental (**Sweet and Blackmore, 2014**). Finalmente, el empleo de férulas nocturnas y de ferulización intermitente ha demostrado ser efectivo en fases precoces para el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad (**Rayan, 2008**).

- **Matrices:**

- o La matriz dérmica acelular se ha utilizado según la teoría del cortafuegos de Hueston (**Hueston, 1984-b**) bajo el precepto de una interposición de un material en el seno de la herida quirúrgica

tras la realización de una fasciectomía. El objetivo se basa en impedir la progresión de la ED, la unión de la cuerda y la consiguiente flexión del dedo. El estudio presentado por Terry presenta una evolución favorable de estos pacientes a 2 años **(Terry et al., 2014)**.

- o Bajo el mismo precepto, Degreef utiliza implantes de celulosa a través de pequeñas incisiones en la piel con una sensación subjetiva de un menor tiempo de recuperación de los pacientes y abriendo la posibilidad de incorporación de fármacos de acción local a los implantes **(Degreef and Smet, 2012)**.



2.5-. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA COLAGENASA CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM PARA SU APLICACIÓN CLÍNICA

La parte correspondiente al presente apartado se presenta en formato de artículo científico publicado en la revista Eur J Clin Pharm. Consistió en una revisión sistemática de la literatura para comprender y explicar los mecanismos de acción de las colagenasas utilizadas en el tratamiento de enfermedades fibroproliferativas.

Sanjuan- Cerveró R, Gomez-Herrero D, Carrera- Hueso FJ.

Mechanism of action of collagenase clostridium histolyticum for clinical application.

Eur J Clin Pharm 2016;18(4):1–8.

MECHANISM OF ACTION OF COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM FOR CLINICAL APPLICATION.

Publicado en:

Eur J Clin Pharm 2016;18(4):1–8.

Sin Factor de Impacto

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,2}

Diego Gomez-Herrero ^{2,4}

Francisco J Carrera-Hueso ³

FILIACIÓN

1 Orthopedics and Traumatology Surgery.
Hospital de Denia Marina Salud, Alicante,
Spain.

2 PhD Student. University of Granada,
Spain.

3 Pharm. Head of Pharmacy Service.
Hospital Dr Moliner, Valencia, Spain.

4 Pharm. Head of Pharmacy Service.
Hospital Nisa Rey Don Jaime, Castellón,
Spain.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Bacterial collagenases are a group of enzymes with wide uses in industry and medicine. In recent years a new interest has emerged as the result of their use a novel treatment for Dupuytren and Peyronie diseases, two fibroproliferative diseases. Their mechanism of action remains unclear for most pharmacists and clinicians due to the lack of information provided in the literature.

OBJETIVES

Systematic review of the literature to understand and explain the mechanisms of action of collagenases used in the treatment of fibroproliferative diseases.

MATERIAL AND METHOD

The search conducted in PubMed using descriptors "Collagenase" AND "Clostridium Histolyticum", not establishing limits of search by date, language or type of study, completed with other databases and excluding the terms "Dupuytren" AND "Peyronie" to avoid revisions and articles with clinical results.

DISCUSSION

There are two kinds of collagenase codified by one gen each other: ColG and ColH. Both collagenases acts to different levels in the collagen: ColG or type I act at the N-terminal level of the triple helix of collagen and ColH or type II develops its enzymatic action inside the molecule of collagen. This first step as collagenases is followed by the loosening of the C-terminal structure of the enzyme converting them as gelatinases that degrades the results of the initial digestion of the collagen, obtaining little oligopeptides. This process explains the six classes of collagenases described in literature. Impact of this process is crucial to understand the secondary effects of the collagenase in the treatment of fibroproliferative diseases, starting a cascade of reactions that activates the wound healing response and an inflammatory process.

KEY WORDS: Collagenase, Clostridium histolyticum, Peyronie's disease, Dupuytren's contracture, Mechanism of action.

INTRODUCTION

The bacterial collagenases are a group of enzymes responsible for the degradation of the extracellular matrix, in particular of the collagen. They belong to the group of metalloproteases to specify the union of a metal ion (in this case the Zn^{++}) for the realization of its catalytic activity. Within them, the collagenases produced by *Clostridium Histolitycum* play an important role by its different applications both industrial and medical. Industrial applications include the application to improve the tenderness of the meat, tincture of leather (dyeing) or the removing hair and epidermis from the pelt (unhairing). In the pharmaceutical chemistry industry is widely used in cell cultures used for cell isolation of cellular components of bone, skin, endothelium, neurons or even pancreas, alone or associated with other enzymes. From the medical point of view, have been used for debridement of wounds associated with other proteinases, treatment of the herniated discs and has recently begun its application in the treatment of cancer, especially in tumors with a large extracellular component (1).

In recent years, however, collagenases have taken a special interest in the form of enzymes purified for the treatment of Dupuytren and Peyronie diseases, characterized benign fibroproliferative diseases by the accumulation of fibrillar collagen cords on hand and shaped plates in the penis, respectively.

The use as a form of purified enzyme is precisely what difference in the commercial preparation for Dupuytren and Peyronie diseases of other uses. Xiapex®, the preparation trade, it is composed of two closely related enzymes (AUX I y AUX II) that it corresponds to collagenases type I and II, encoded by genes ColG and ColH from *Clostridium Histolitycum*. We prefer this term as described by Mandl (2) indicating that the enzymes are not a same enzyme isoforms. Commercial preparations of collagenase are common, such as those used for debridement of wounds, containing besides these

collagenases, other proteases (clostripaine, triptase, elastase, aminopeptidase...), enzymes not proteolytic (galactosidase, fosfolipase, hyaluronidase, neuraminidase...) pigments and other components, depending on the manufacturer.

Studies in vitro for Dupuytren Contracture showed a clear efficiency in terms of the decrease of the required tension module to break the cords from this pathology when they were treated with Xiapex © (3) and collagen degradation (4), allowing objectify in the first clinical trial on a large scale (5) the effectiveness of short-term treatment. However recent studies (6) admit that the knowledge of the mechanism of action of the drug is unknown to many clinicians, raising doubts about if collagenase merely weakens the cord in Dupuytren disease or really dilutes it. In fact, the information published by Auxilium© (7), does not specify how the collagenases work in detail. On the tab technique (8) submitted to the European Medicines Agency (EMA), reference is made to the degradation of collagen by collagenases two types, but raising doubts coming of the mechanism of action: collagenase acts as collagenase and gelatinase?. If there are six types of enzymes (three for class I and three for class II), how they act, sequentially or act all at the same time? How does the performance of the synergy between the two types of enzymes work if they act at the same time? How is the link of the enzyme to the collagen produced? Precisely this is the aim of our work, conducting a systematic review of those articles which have been showing progress over time in the structure, composition, and above all a function of the CCH. An attempt to follow a chronological sequence as detailed as possible to give the reader a clear picture of how the CCH degrades collagen from their fibrillar structure in a triple helix to formed by four or five amino acid polypeptides.

Table 1. Historical development of in vitro studies of proteolytic enzymes of *Clostridium Histolyticum*.

<u>Year</u>	<u>Author</u>	<u>Journal</u>	<u>Key finding</u>
1953	Mandl et al.(ref)	J ClinInvest	Defines the conditions for the production of proteolytic enzymes <i>Clostridium histolyticum</i>
1953	MacLennan et al.(ref)	J ClinInvest	Discover the busiest proteolytic and collagenolític action of <i>Clostridium histolyticum</i> against other Clostridia organisms
1959	Seifter et al.(ref)	J BiolChem	Purification of <i>Clostridium histolyticum</i> collagenases
1964	Mandl et al.(ref)	Biochemistry	Two different fractions of collagenase <i>Clostridium histolyticum</i> with structural similarity but different functions
1965	Yoshida et al. (ref)	J Biochem	Fractions of collagenase antigenically identical
1968	William et al.(ref)	J BiolChem	Purification of Clostripeptidase B (Clostripain)
1968	Stark and Khun	Eur J Biochem	Collagen degradation by <i>Clostridium histolyticum</i>
1968	Kono et al.(ref)	Biochemistry	Purification and characterization of two types of proteolytic enzymes, A and B, from <i>Clostridium histolyticum</i>

SEARCH STRATEGY

To identify the studies of interest, a search was conducted in PubMed using descriptors "Collagenase" AND "Clostridium Histolyticum", not establishing limits of search by date, language or type of study, in order to find the documentation for the historical development of the same. After recovering a large number of articles, 473, the search was limited through two different strategies, on the one hand, including the descriptor "Clinical pharmacology" OR "Chemical actions" OR "Mechanism of action", and another NOT "Peyronie's disease" NOT "Dupuytren's contracture". Other reference databases reviewed were Scielo, Web of Knowledge (WOK), Google Scholar, Scopus, with very open search strategies in the free field. Hand searches of the reference lists of included articles have been also. Search was conducted by two researchers independently (DGH and RSC) and a critical reading and qualitative synthesis with the main features of each work was made, valuing this design and the methodology used in the various studies. Only studies that meet the requirements of this review were included in the review, with both researchers considering a quality sufficient minimum using the Jadad scale. Articles considered to be dubious, were subsequently

analyzed by the other two authors (FJCH and JEPJ) to consider its inclusion or not, including in the review of those with favorable verdict, always anonymously.

HISTORICAL MEMORY

General interest for bacteria belonging to this genus, and in particular *Clostridium Histolyticum*, starts during the first world war by the consequences which produce wounds: gangrene and myonecrosis. *Clostridium Histolyticum* is important in this regard for its pathogenic properties: a group of proteolytic enzyme secretion. The first study describing the proteolytic capacity of this pathogen cell-free filtrates is attributed to Weinberg and Segun in 1917 (9). In 1931 Weinberg and Radin recount the digestion of tendons of horses and identify a toxin called "fibrinolítique ferment" as a cause of digestion. (1, 10).

Clostridium Histolyticum is capable of producing various types of proteases, known generically as Clostripaines. McLennan in 1953 (2, 11) determines the properties of collagenase or Clostridiopeptidase A, adopting the term from his previous works of 1937 and establishing the method of purification of the enzyme. Mitchell (12) in 1968 purifies the

Clostridiopeptidase B or clostripain with proteolytic and amidase-esterase activities. The nomenclature of A and B is determined by the filtrates of *Clostridium Perfringens* used initially as the group model for isolation of toxins.

Seifter in 1959 (13) sets the collagenolytic and gelatinolytic properties of collagenase, improves the method of purification of commercial application and indicates that the final products of collagen degradation have a molecular weight of approximately 500 Da after the action of the enzyme. Conklin (14) in 1961 created a method for purification of collagenase production in mass for medical applications. Mandl (2) describes for the first time two collagenolytic factions, with structural similarity, similar physical properties, an approximate weight of 112,000 Da and the need Ca⁺⁺ for its stability, but with different functions. In 1965 Yoshida (15) indicates that the two fractions of collagenase are identical as antigen, thus suggesting the similarity of their composition and structure. In 1968 Stark (16), performed the first studies of the degradation of the collagen molecule with collagenase to determine the sequence of collagen. That same year, Kono (17), on a purified collagenase substrate, found two subtypes, called A and B, of a similar size of about 100,000 Da. Its function was not synergistic, indicating that type A, first attacking the insoluble fibrillar collagen and the B completes its action, being practically inactive on fibrillar collagen. Table 1 shows the historical evolution of the studies and results obtained in *Clostridium Histolyticum* proteolytic enzymes.

TYPES OF COLLAGENASES FROM CLOSTRIDIUM HISTOLITYCUM

Mandl (2) specifies that the two types of collagenase described by him have a different activity: both types have the same activity against collagen, but only type II acts in an important way against gelatin and peptides In 1984 the works of Bond (18-20) establish definitely purification and separation of the two types of collagenases (18) according to the order of purification by chromatography,

grouping them into two classes: class I (α , β and γ) with a large collagenolytic capacity, and class II (δ , ϵ and ζ) with a more moderate (around one-third in terms of collagen) activity corroborating the results of previous studies. Six enzymes are distinguished by its molecular weight (table 2) and none of them have activity against casein or elastin. Bond establishes his character of Zn⁺⁺ and Ca⁺⁺ dependent metalloenzymes. Its half-life is also calculated to objectify it that within 24 hours of the onset of action is lost half of its activity (19), being this loss of activity faster for class II (approximately 4 cycles).

Table 2. Molecular weights of the enzymes described by Bond (18-20)

Class of collagenase	Subclass	Molecular weight (Da)
Class I	Alfa (α)	68.000
	Beta (β)	115.000
	Gamma (γ)	79.000
Class II	Delta (δ)	100.000
	Epsilon (ϵ)	110.000
	Zeta (ζ)	125.000

The activity of all the enzymes is faster on that gelatin overdue of the collagen triple helix. Finally, Bond in a third work set (20) cross-reactivity between enzymes and the similarity of their secondary structures: a) all of them degrade native collagen by hydrolysis, gelatin and synthetic tetrapeptides containing amino acid sequences typical of collagen, b) all consist of unique polypeptide chains with high molecular weights, c) all have similar isoelectric points, e) none contain a significant amount of carbohydrates and f) β type antibodies react with the other five types, indicating that all six present three-dimensional structures similar enough to constitute a common antigenic determinants, possibly due to their common evolutionary origin. It differs, however, in terms of its sequences, activity, stability, amino acid composition and temperature defrost. It is established here that chelation of the active site of Zn⁺⁺, which acts as a catalytic metal, is

responsible for the inhibition of enzymes reversible way. EDTA is considered as an inhibitor of all of them (2, 20). Later the work of Steinbrink (21) and van Wart (22) for collagenase type β established that collagen degradation does not occur a usual manner; The hydrolysis of the link X-Gly is only a partially valid mechanism. Collagenase acts at various levels with a specificity that is complementary and synergistic until the complete degradation of collagen. So far as we can see, accept a double action of the CCH collagenolytic and gelatolytic.

Yoshihara (23) through the cloning of the gene sequence ColH of one of the collagenases showed the formation of a collagenase 116 kDa and 1021 amino acid residues and a gelatinase of 98 kDa that share the initial chain of amino acids and the sequence of metalloproteinase-Zn⁺⁺ dependent, HEXXH, typical of the site of union of all of them. It postulates the possibility that gelatinase is a consequence of the degradation of collagenase to see that under a gene encoding are two different proteins, although it does not rule out the theory of Bond's genetic duplication as the mechanism responsible. These two theories (degradation of collagenase and gene duplication) are linked later in the work of Matsushita (24) after the purification of a collagenase from the ColG gene as well as several gelatinases. This work concluded that each gene is present in a copy in the genome of Clostridium Histolyticum and encodes only an mRNA, which eliminates the theory of gene duplication, or of a gene synthesizing two different proteins. The two genes are separated and at different sites of the bacterial genome. Each of the genes synthesizes either the ColG (class I to Bond) or the ColH (class II Bond). N-Terminal sequences of the proteinases are consistent with those produced by the ColG and ColH genes. Both collagenases are similar of 116 kDa molecular weight. ColG gives rise to a gelatinase of 115 kDa (type β Bond) originating at the same time two other 68 and 79-kDa (α and Bond γ respectively) gelatinases. The ColG gives rise to a gelatinase of 115 kDa (ζ of Bond) which

originates two 100 and 110 kDa (δ and ϵ respectively). Represented molecular weights are approximate, since the methods used in the various studies allow variations in the molecular weights (table 3).

Finally the current values for enzymes are established (25): collagenase synthesized by the ColG gene has 1118 amino acid residues, a relative molecular mass 126,239 Da and a total molecular mass of 113,897 Da mature enzyme. On the other hand, ColH has a relative molecular mass of 116,375 Da, 1021 amino acid residues and a molecular mass of 112,021 Da mature enzyme. Mature enzymes present N-Terminal sequences that encode several pre-prod- peptides of 110 amino acids for the ColG and 40 amino acids of ColH.

Table 3. Codification and degradation of the collagenases (24) *

Gene encoder	Collagenase	Gelatinase
Col G (Class I)	115 kDa (β)	68 kDa (α)
		79 kDa (γ)
Col H (Class II)	125 kDa (ζ)	100 kDa (δ)
		110.000 (ϵ)

* The equivalence with the Bond rating in parentheses.

THE COLLAGENASES STRUCTURE

So far we have seen the general structure of the collagenases and explained the function of complete degradation of collagen to produce. Further studies have been based on objectifying the intimate structure of the enzyme and the action at the level of the collagen using their link and its degradation. Matsushita (26) continued his studies with the 116-kDa ColH establishing its structure. This collagenase consists of four segments: s1, s2a, s2b and s3. The s1 domain is the catalytic segment containing the sequence HEXXH, a group of amino acids that constitute the catalytic center of the Metalloproteases-Zn⁺⁺ dependents and characteristics of the group. The s3 domain is the segment where the collagen-binding takes place. Finally the s2a

and s2b segments are the segments between domains. This same study states that 98 kDa gelatinase formation occurs by the loss or excision of a C-Terminal peptide. With this C-terminal area or s3, it's junction with the collagen triple helix, and the loss of part of its structure originates gelatinase by not being able to join to the collagen triple helix, but yes do so to partially unstructured collagen. This fact is supported by the fact that the two enzymes, although with different function, have identical N-Terminal sequences and peptide maps are almost identical. In the s3 segment, Glu446 and Glu451 amino acid residues (27) are responsible for the catalysis through interaction with the residues of His linked to Zn⁺⁺, for the ColH, forming two triads Glu446- His419- Zn⁺⁺ and Glu451-His415-Zn⁺⁺, which play a critical role in the catalytic mechanism. In the case of the ColG, the action is done in intermediate areas of the collagen triple helix.

The ColG is composed of several domains also: s1 is the catalytic domain, the s2 is one extra domain and segments s3a and s3b which are segments of union structure. This union of segments s3a and s3b works best together that separate (28) by anchoring peptides (Pro-Hyp-Gly)_n and (Pro-Pro-Gly)_n where n is large enough to form a provision in the formation of the triple helix, suggesting the union made by three polypeptide chains (a chain by the propeller) for the effectiveness of the enzyme.

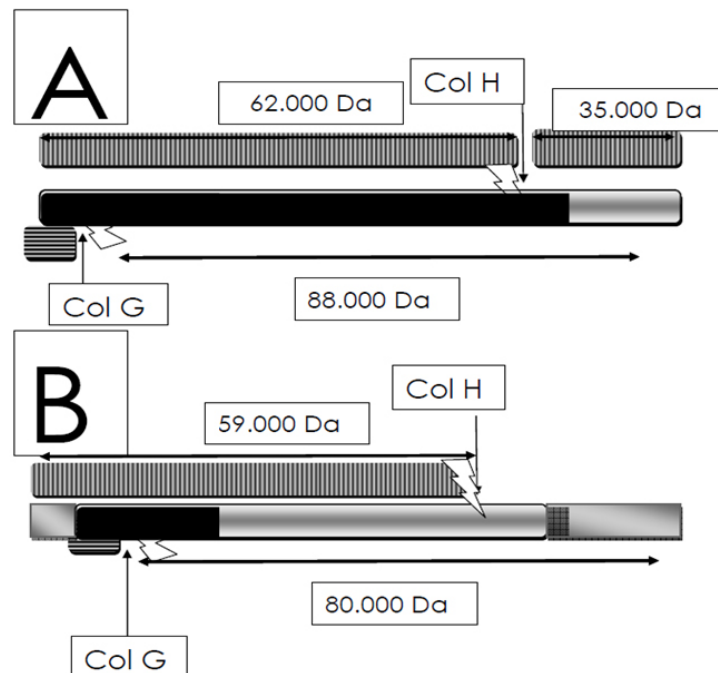
This is the general structure of the CCH in its two variants or types. We have had to carry out the historical development of the CCH research in order to understand problems ranging from nomenclature to the structure of enzyme intimate. Without this evolution would be much more complicated to understand the role of collagenase and how it acts on collagen, both in fibrillar form triple helix as the degraded fragments (gelatin).

DEGRADATION OF COLLAGEN

Studies of Mandl (2) and Bond (18-20) refer to the degradation of collagen and various types of peptides in a way very shallow, aiming, however, the results of the degradation as the complete dissolution of the studied molecules. French (29) already refers to the location C-terminal of the triple helix collagen anchoring of the CCH, fragmenting the triple helix in portions of approximately a few 88000 kDa. After this first link a second process occurs in the N-terminal reducing the molecular weight of the fragments of collagen to 80000. Both processes are carried out by the CCH type I. The CCH type II acts on the inside of the chains of the triple helix (95kDa size) as mentioned previously, giving N- and C-terminal fragments with molecular weights of 35,000 and 62,000 kDa respectively; the latter, the C-Terminal, is in turn digested again giving final 59000 kDa fragments. This study is the first (29) which identifies the various forms of action of hydrolysis produced by CCH on type I collagen. Differentiate the action of the CCH type I, which acts on the ends as only one of the bacterial collagenases, of the type II that act similarly to the endogenous collagenases from mammals or metalloproteases. The action starts at 0.5 min of action where the first proteolytic fragments were observed. After 30 minutes is already evidenced clearly digestion and at 90 minutes there are a dozen different fragments (Figure 1).

Although French (29) indicates that the CCH is able to hydrolyze collagen in its entirety at the level of the triple helix, the anchorage points are located in areas where the structure differs from the one used by the metalloproteases in mammals. However, not all types of collagen are degraded by the CCH. The point of attachment to the ColG collagen (30) is only capable of inducing degradation of the fibrillary collagens (I, II and III) in vivo and collagen IV only in vitro, indicating that these enzymes, do not affect the nerves, blood vessels, or basal membranes, consisting primarily of collagen type IV.

Figure 1. Degradation of the collagen by collagenases



Black represents the collagen molecule prior to the action of the enzymes. Areas with horizontal bars represent products resulting from the action of the ColG and the vertical bars represent the of the ColH. The gray areas represent the rest of missing the full collagen molecule in order to balance the molecular weights on one of the actions of enzymes. Ray symbols indicate the place of performance of the collagenases: in N- and C-terminal areas for the ColG and central areas to the ColH. A) represents the first enzymatic process and B) the second. More explanation in the text

The concept of point of attachment to collagen (CBD or "collagen binding domain") is the minimum unit of enzyme needed to make effective degradation of collagen. The CBD located and anchored to collagen by specific recognition, recognizing its typical conformation in a triple helix. The ColG promotes interaction with fibrils but not with the triple helix and into the ColH relates the triple helix itself. Comparison of the CBD in the two types of collagenases (31) is another reason that is different between them. Structural domains of the ColG (s1, s2, s3a and s3b) and the ColH (s1, s2a and s2b, s3) differ (31). C-terminal residues comprising the s3a and s3b s3 domains are homologous with about 120 amino acid and from the CBD. This CBD of the ColG (s3b) is a β -sandwich filled and to pocket forming a α -sheet that interacts with substrates; binds to collagen triple helices, but

not gelatine, suggesting a specific interaction according to the conformation of the molecule. In the case of the ColH structure is similar; the s3 adopts a conformation α -sandwich "jelly-roll" composed by 9- α -strand with two atoms of Ca^{++} per molecule located between union point and the α -strand C.

The structure of the complex of binding to collagen or CBD (32) varies with the presence of Ca^{++} from a β -sheet sandwich fold with the linker adopting an α -helix, conformation is called holo-CBD; the absence of the union to the Ca^{++} in the distal area of the sandwich forms a new β -strand or a β -sandwich "jelly-roll" composed of 10 β -strands, naming this conformation apo-CBD. The union of the CBD to the triple helix is always done at the level of the N-terminal portion of the triple helix of a unidirectional mode (33). The "linker"

undergoes a transformation of the α -helix (holo-CBD) to β -strand (apo-CBD) and forms a proline peptide cis-free in the presence of Ca^{++} ions, allowing in layout easier proteolytic digestion apo-to the holo-CBD. This orientation seems crucial in the stability and dynamics of the CBD (34), although the CBD does not have the capacity of by unwinding the triple helix collagen (35).

For the ColG, at the level of the N-terminal end, the s1 fragment, presents a structure in double domain that dissolves the fibril of collagen in simple triple helices anchoring to established peptide by a residue of Gly (36). For the ColH, it seems that the s2a and s2b domains play a key role through the presence of aromatic amino acids on its surface that could weaken the links that make up the fibrillar collagen and act as an anchor of the molecule for digestion (37).

The two types of CBD (33, 37) to be united to Ca^{++} , are made extremely stable and extend the activity of the enzyme in the extracellular matrix. The results related to the CBD have been recently confirmed by the work of Breite (38), noting the synergistic activity of the two collagenases in the degradation of the collagen molecule.

All of these studies have been conducted on reconstituted samples of collagen, gels or soluble. Other factors play a role in the degradation and the collagenases in live performance. Wyatt (39) indicates that collagen subjected to tension forces, predominantly longitudinal, decreases the action of the collagenases. For this phenomenon sets several hypotheses: the elongation of the molecule increases the distance between the binding site and the catalysis not being able the enzyme to perform their function, inducing a slightly unstable conformational change in the triple helix or the rearrangement of molecules associated with collagen and proteoglycans or causing a conformational change that prevents the union from the enzyme and the substrate. In any case the collagen molecule is more stable and more resistant to the action of the

collagenases in under tensile mechanical strength (40).

IMPACT OF THE PROCESS

Del Carlo (4) indicates that the degradation of the collagen stimulates wound healing response. This process is the same in the event that affects unabridged skin, as normally occurs in the treatment of Dupuytren's disease with collagenase, or opened skin, with debridement of wounds. Radice (41) indicates that less than 10 kDa from collagen degradation fragments are those who stimulate the activation of the initial inflammation of the wound response, relating it to the collagenolysis. Resulting from the digestion of collagen oligopeptides stimulate fibroblast proliferation, activate the chemotaxis of PMN and macrophages in different times. This starts the repair of wound and the phenomenon of healing process. In the case of the collagenases this fact is even more important, since it has been shown that the exclusive products of degradation of collagen by the bacterial collagenases are capable of stimulating the more angiogenic response and epithelial products of degradation of collagen by the endogenous Metalloproteases (42).

The wound repair process lasts the same as under normal conditions. Crivello (6) identifies inflammatory phenomena with the realization of MRI patients after a month of CCH injection, following the normal evolution of the reparative phenomena, and Eberlin (43) objective a fibrosis in surgeries of patients treated with collagenase for the disease of Dupuytren described histologically similar to recurrence of patients treated surgically (44). All these phenomena are not exclusively due to the action of collagenase. Here come all the enzymes responsible for homeostasis of the endogenous extracellular matrix in function. I.e. a collagenase injection causes the degradation of collagen and, in turn, stimulates the activation of endogenous Metalloproteases, agrecanases (responsible for the degradation of proteoglycans), interleukins, etc... These processes are responsible for the so frequent in this type of treatment (5) side effects and

taking into account this premise, which is practically inevitable, we could consider them in the same evolution of a classic treatment by surgery wound with the wound incision not considered as a complication.

LIMITATIONS OF OUR STUDY

Perhaps the most important limitation of our study is the antiquity of the citations. It should take into account that the implementation of the CCH in Dupuytren disease adds nothing new of the drug in their mechanism of action. It is simply a new application of an enzyme with a familiar mechanism. The realization of this work we considered suitable so that both physicians and pharmacists interested in the CCH clarifies their doubts about how the interaction between the collagen and the collagenases occurs.

We are also aware of the limitation of the study that the effect of the CCH is not limited to the degradation of collagen and that it triggers a series of responses in the body responsible in greater or lesser extent of the side effects of the treatment and that exceed the initial purpose of this review.

CONCLUSION

Collagenase from *Clostridium Histolyticum* currently applied in the treatment of Dupuytren's and Peyronie's disease consists of two types of collagenases. These collagenases act both as collagenases as gelatinases by self-degradation, giving different subtypes with different molecular weight. This phenomenon allows the variation of the substrate, taking initially the fibrillar collagen and digesting it progressively into oligopeptides, and therefore the complete degradation of the collagen. These products of collagen degradation triggered in the body inflammatory response of cure of wounds, responsible for most of this type of treatment local secondary phenomena.

REFERENCES

1. Duarte AS, Correia A, Esteves AC. Bacterial collagenases - A review. *Crit Rev Microbiol* 2014 Apr 22;

2. Mandl I, Keller S, Manahan J. Multiplicity of *Clostridium histolyticum* Collagenases. *Biochemistry*. 1964 ; 3(11):1737-41.

3. Starkweather KD, Lattuga S, Hurst LC, Badalamente MA, Guilak F, Sampson SP, Dowd A, Wisch D. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: an in vitro study. *J Hand Surg Am*. 1996 May; 21(3):490-5.

4. Del Carlo M, Cole AA, Hart SGE, Levine, LA. Comparative analysis of collagen degradation in Peyronie's disease plaque and Dupuytren's contracture cord tissues injected with mixed collagenase subtypes. *J Urol* 2009, 181, Suppl. 1.

5. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, Smith TM, Rodzvilla J. Injectable collagenase *clostridium histolyticum* for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):968-796.

6. Crivello KM, Potter HG, Moon ES, Rancy SK, Wolfe SW. Does collagenase injection disrupt or digest the Dupuytren's cord: a magnetic resonance imaging study. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016 Jan 14.

7. Briefing Document for Collagenase *Clostridium Histolyticum* (AA4500) in the Treatment of Advanced Dupuytren's Disease: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM182015.pdf> Consulted on 11 of March of 2016.

8. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/WC500103373.pdf Consulted on 11 of March of 2016.

9. Hoogerheide JC. Variability in morphological and biochemical properties of *Clostridium Histolyticum* (Weinberg and Seguin). *J Bacteriol*. 1937 Oct; 34(4): 387-407.

10. Worthington Enzyme Manual <http://www.worthington-biochem.com/CP/>. Consulted on 16 of April of 2016.

11. MacLennan JD, Mandl I, Howes EL. Bacterial digestion of collagen. *J Clin Invest*. 1953 Dec; 32(12):1317-22.

12. Mitchell WM, Harrington WF. Purification and properties of clostridiopeptidase B (*Clostripain*). *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1968;243(18):4683-92.

13. Seifter S, Gallop PM, Klein L, Meilman E. Studies on Collagen II. properties of purified collagenase and its inhibition. *J BiolChem*. 1959;234(2):285-93.

14. Conklin DA, Webster ME, Altieri PL, Berman S, Lowenthal JP, Gochenour RB. Large scale purification of proteinases from *Clostridium histolyticum* filtrates. *J Bacteriol*. 1961; 82: 589-94.

15. Yoshida E, Ihori H, Noda H. Antibody for Collagenase from *Clostridium histolyticum*. *The Journal of Biochemistry*. 1965; 58(2):183-5.

16. Stark, M. and Kühn, K. (1968), *The Properties of Molecular Fragments Obtained on Treating Calfskin*

- Collagen with Collagenase from *Clostridium histolyticum*. *European Journal of Biochemistry*, 6: 534–541. 17.
17. Kono T. Purification and partial characterization of collagenolytic enzymes from *Clostridium histolyticum*. *Biochemistry*. 1968; 7(3):1106–14.
18. Bond MD, Van Wart HE. Characterization of the individual collagenases from *Clostridium histolyticum*. *Biochemistry*. 1984; 23(13):3085–91.
19. Bond MD, Van Wart HE. Purification and separation of individual collagenases of *Clostridium histolyticum* using red dye ligand chromatography. *Biochemistry*. 1984;23(13):3077–85.
20. Bond MD, Van Wart HE. Relationship between the individual collagenases of *Clostridium histolyticum*: evidence for evolution by gene duplication. *Biochemistry*. 1984;23(13):3092–9.
21. Steinbrink DR, Bond MD, Van Wart HE. Substrate specificity of beta-collagenase from *Clostridium histolyticum*. *J Biol Chem*. 1985;260(5):2771-6.
22. Van Wart HE, Steinbrink DR. Complementary substrate specificities of class I and class II collagenases from *Clostridium histolyticum*. *Biochemistry*. 1985;24(23):6520-6.
23. Yoshihara K, Matsushita O, Minami J, Okabe A. Cloning and nucleotide sequence analysis of the colH gene from *Clostridium histolyticum* encoding a collagenase and a gelatinase. *J Bacteriol*. 1994; 176(21): 6489–96.
24. Matsushita O, Jung C-M, Katayama S, Minami J, Takahashi Y, Okabe A. Gene Duplication and Multiplicity of Collagenases in *Clostridium histolyticum*. *J Bacteriol*. 1999; 181(3): 923–33.
25. Matsushita O, Okabe A. Clostridial hydrolytic enzymes degrading extracellular components. *Toxicon* 2001 Nov; 39(11):1769–80.
26. Matsushita O, Jung C-M, Minami J, Katayama S, Nishi N, Okabe A. A Study of the Collagen-binding Domain of a 116-kDa *Clostridium histolyticum* Collagenase. *J Biol Chem* 1998; 273(6): 3643–8.
27. Jung C-M, Matsushita O, Katayama S, Minami J, Sakurai J, Okabe A. Identification of Metal Ligands in the *Clostridium histolyticum* ColH Collagenase. *J Bacteriol* 1999; 181(9): 2816–22.
28. Matsushita O, Koide T, Kobayashi R, Nagata K, Okabe A. Substrate Recognition by the Collagen-binding Domain of *Clostridium histolyticum* Class I Collagenase. *J Biol Chem* 2001; 276(12): 8761–70.
29. French MF, Mookhtiar KA, Van Wart HE. Limited proteolysis of type I collagen at hyperreactive sites by class I and II *Clostridium histolyticum* collagenases: complementary digestion patterns. *Biochemistry* 1987; 26(3): 681–7.
30. Toyoshima T, Matsushita O, Minami J, Nishi N, Okabe A, Itano T. Collagen-binding domain of a *Clostridium histolyticum* collagenase exhibits a broad substrate spectrum both in vitro and in vivo. *Connect Tissue Res*. 2001;42(4):281-90.
31. Bauer R, Wilson JJ, Philominathan STL, Davis D, Matsushita O, Sakon J. Structural Comparison of ColH and ColG Collagen-Binding Domains from *Clostridium histolyticum*. *J Bacteriol* 2013; 195(2): 318–27.
32. Wilson JJ, Matsushita O, Okabe A, Sakon J. A bacterial collagen-binding domain with novel calcium-binding motif controls domain orientation. *EMBO J* 2003; 22(8): 1743–52.
33. Philominathan STL, Koide T, Hamada K, Yasui H, Seifert S, Matsushita O, et al. Unidirectional Binding of Clostridial Collagenase to Triple Helical Substrates. *J Biol Chem* 2009; 284(16): 10868–76.
34. Philominathan STL, Matsushita O, Gensure R, Sakon J. Ca²⁺ induced linker transformation leads to compact and rigid collagen binding domain of *Clostridium histolyticum* collagenase. *FEBS J* 2009; 276(13): 3589–601.
35. Philominathan STL, Koide T, Matsushita O, Sakon J. Bacterial collagen-binding domain targets undertwisted regions of collagen. *Protein Sci* 2012; 21(10): 1554–65.
36. Eckhard U, Schönauer E, Nüss D, Brandstetter H. Structure of collagenase G reveals a chew-and-digest mechanism of bacterial collagenolysis. *Nat Struct Mol Biol*. 2011 Sep 25;18(10):1109-14.
37. Bauer R, Janowska K, Taylor K, Jordan B, Gann S, Janowski T, et al. Structures of three polycystic kidney disease-like domains from *Clostridium histolyticum* collagenases ColG and ColH. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2015; 71(Pt 3): 565–77.
38. Breite AG, McCarthy RC, Dwulet FE. Characterization and functional assessment of *Clostridium histolyticum* class I (C1) collagenases and the synergistic degradation of native collagen in enzyme mixtures containing class II (C2) collagenase. *Transplant Proc* 2011 Nov;43(9):3171–5.
39. Wyatt KE-K, Bourne JW, Torzilli PA. Deformation-dependent enzyme mechanokinetic cleavage of type I collagen. *J Biomech Eng*. 2009 May;131(5):051004.
40. Camp RJ, Liles M, Beale J, Saeidi N, Flynn BP, Moore E, et al. Molecular Mechanochemistry: Low Force Switch Slows Enzymatic Cleavage of Human Type I Collagen Monomer. *J Am Chem Soc* 2011; 133(11): 4073–8.
41. Radice M, Brun P, Bernardi D, Fontana C, Cortivo R, Abatangelo G. Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules. *J Burn Care Rehabil*. 1999 Jul-Aug;20(4):282-91.
42. Demidova-Rice TN, Geevarghese A, Herman IM. Bioactive peptides derived from vascular endothelial cell extracellular matrices promote microvascular morphogenesis and wound healing in vitro. *Wound Repair Regen* 2011; 19(1): 59–70.
43. Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with



Collagenase Clostridium Histolyticum: Plas Rec Surg 2015;
135(6): 1000e -1006e.

44. Sanjuan-Cervero R, Vaquero M, Carrera-Hueso FJ.
Letter: Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment
with Collagenase Clostridium Histolyticum. Plas Rec Sur
2016; 137(4): 760e–761e. doi:
10.1097/PRS.0000000000001996.

2.6-. VALORACIÓN ECONOMICA DEL TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE DUPUYTREN

Este apartado se ha desarrollado basándose en los siguientes trabajos no incluidos en el informe final de la tesis:

- "Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013 Oct 14;14(1):293."
- "Sanjuan-Cervero R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet JE, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P. Short-Term Cost-Utility Analysis of Collagenase Versus Fasciectomy for Dupuytren Contracture. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer, Cham; 2017. p. 271-5."

La problemática que supone hoy en día el uso de recursos sanitarios hace plantearnos nuevas perspectivas en cuanto al aprovechamiento de estos recursos. En el caso de la cirugía de mano (**Bebbington and Furniss, 2015**) se espera un aumento significativo tanto de diagnósticos como de tratamientos, sobre todo de los pacientes entre 60 y 75 años de los procedimientos quirúrgicos más habituales. Este fenómeno se debe a varios factores entre los que destacan el aumento de la población anciana con el aumento consiguiente de comorbilidades y factores predisponentes para determinadas enfermedades. Bebbigton (**Bebbington and Furniss, 2015**) indica que para la planificación de la provisión de servicios se deben incluir el uso eficiente de los tratamientos más coste efectivos, incluyendo en el caso de la ED la aponeurotomía con aguja y el uso de la CCH. Las primeras medidas adoptadas en la década de los años 90 del siglo pasado, pasaron por adoptar el

tratamiento de la ED en las Unidades de Cirugía Sin Ingreso (UCSI) (**Ebskov et al., 1997; Robins et al., 1993**), permitiendo eliminar las largas estancias hospitalarias que requerían los pacientes para este tratamiento. Actualmente los protocolos de tratamiento con CCH permiten realizar los tratamientos en la consulta (**Hurst et al., 2009**) o en unidades de cirugía menor (**Sanjuan-Cerveró et al., 2013**).

Pero, para la valoración de la instauración del tratamiento con CCH la pregunta que debe hacerse es si es más económico o no el tratamiento con CCH con respecto al tratamiento habitual (FSC). En nuestro centro (Hospital de Denia) se realizó un estudio de costes directos que establecía el precio del tratamiento con CCH 952 € por un precio estimado para la FSC de entre 1814-1961 € (**Tabla 1**), lo que supone una diferencia entre el 29 al 52 % (**Sanjuan-Cerveró et al., 2013**), dependiendo de factores como la hospitalización o la necesidad o no de un protocolo de fisioterapia post intervención (**Tabla 2**)(**Figura 1**). Se

realizó en el estudio comparativo con pacientes tratados de ambas formas y los resultados fueron similares en ambos grupos.

En cuanto al ahorro de recursos decir que el tiempo medio de realización de FSC es de unos 62 a 74 min por intervención (Atroshi et al., 2014; Mehta and Belcher, 2014) utilizando un quirófano de cirugía mayor. Para el tratamiento con CCH los pacientes pueden ser tratados en una sala de consultas o en un quirófano de cirugía menor agrupándolos en sesiones de unos 15 pacientes (Sanjuan-Cerveró et al.,

2013), lo que implica la posible utilización del quirófano reglado para otros fines. En cuanto a la fisioterapia, nuestro protocolo no incluye la remisión sistemática sino puntual de algún paciente a la realización de fisioterapia, lo que coincide con otras series publicadas (Atroshi et al., 2014; Mehta and Belcher, 2014). Para el tratamiento de DC, el uso de CCH en unidades de cirugía sin ingreso permite una combinación de la eficacia del tratamiento con una agresión y la hospitalización mínima.

Tabla 1. Costes unitarios en euros de acuerdo al tipo de tratamiento.

VARIABLE	CCH	FSC
Preoperatorio		66.02
Consulta de Anestesia		59.02
Primera vista de Cirugia Ortopedica	56.03	56.03
Costes asociados a Cirugia/Tratamientos	748.51	904.05
2 Cirujanos		229.34
1 Anestesista		134.15
Enfermeria (ayudante + circulante)		180.62
Personal de soporte (Auxiliares y Celadores)		8.38
Materiales quirurgicos especificos		327.47
Farmacos		24,09
Quirofono de cirugia menor (Cirujano + Enfermera)*	22.21	
Jeringas y material de campo quirurgico	1.30	
Collagenasa Clostridium Histolyticum (Xiapex®)	725	
Hospitalizacion		267.48
Cirugia Mayor Ambulatoria (UCSI)		121.32
Cirugia Menor Ambulatoria	77.28	
Visitas sucesivas de Cirugia Ortopedica (media, coste medio)	1.23; 51.68	1.98; 83.20
Cuidados de curas (media, coste medio)	0.74; 19.02	2.00; 51.42
Rehabilitacion (frecuencia, numero de sesiones, coste medio)		29%; 18.4; 473.83

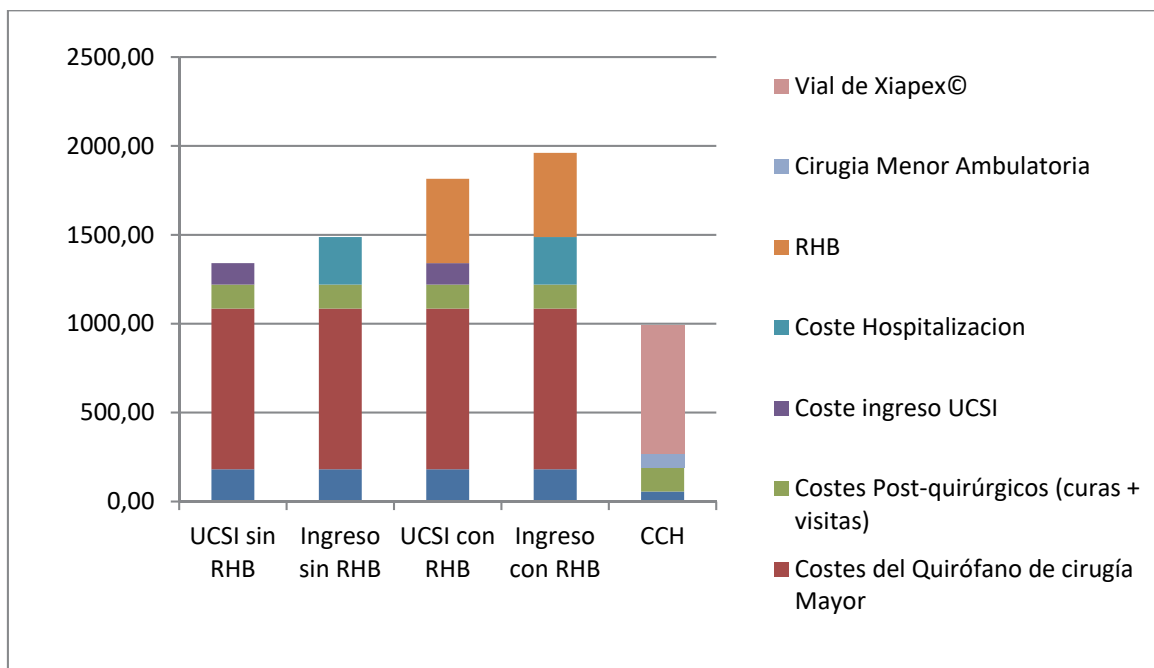
*Coste subjetivo de un día trabajado con una jornada laboral de 6 h para dos días consecutivos para un cirujano ortopédico con un coste total de 16.21€ por paciente. La misma escala se aplica a una única enfermera presente en el mini-quirófano con un coste de 6.00€ por paciente sin personal auxiliar

Tabla 2. Coste de los distintos procedimientos en euros de acuerdo al tipo de tratamiento.

	FSC	TOTAL FSC	CCH	TOTAL CCH
Costes previos a la cirugía	181.07		56.03	
Costes del Quirófano de cirugía Mayor	904.05	1085.12	748.51	804.54
Costes Post-quirúrgicos (curas + visitas)	134.62	1219.74	70.70	875.24
UCSI sin RHB	121.32	1341.06		
Ingreso sin RHB	267.48	1487.22		
RHB	473.83			
UCSI con RHB		1814.89		
Ingreso con RHB		1961.05		
Cirugía Menor Ambulatoria			77.28	952.52

FSC: Fasciectomy; CCH: Collagenase Clostridium Histolyticum; UCSI: Unidad de Cirugía Mayor Sin Ingreso; RHB: Rehabilitación. La Cirugía Menor Ambulatoria no requiere ingreso y es realizada en un quirófano denominado de "cirugías locales" o mini-quirófano.

Figura 1. Costes acumulados de los diferentes procedimientos de acuerdo al tipo de tratamiento y al régimen de ingreso.



FSC: Fasciectomy; CCH: Collagenase Clostridium Histolyticum; MAS: Major Ambulatory Surgery; RHB: Rehabilitation. La Cirugía Menor Ambulatoria no requiere ingreso y es realizada en un quirófano denominado de "cirugías locales" o mini-quirófano.

Finalmente recalcar los posibles costes indirectos. Aunque nosotros no hemos hecho una valoración de los mismos por no tratarse de nuestro tema de estudio, objetivamente la sensación es que los pacientes se reincorporan mucho más rápidamente a sus

actividades básicas de la vida diaria que con cirugía. Naam (Naam, 2013) establece en más de un mes la reincorporación del paciente de su baja laboral con el tratamiento con FSC, mientras que con el tratamiento con CCH estima una media de menos de dos días, lo

que nos parece un tanto precipitado. Jenkins (Jenkins et al., 2014) establece el retorno a las actividades de la vida diaria en una media de 9 días y la reincorporación laboral en 11 con el tratamiento con CCH, lo que supone mucho menor tiempo que en la FSC teniendo en cuenta que la retirada de la sutura quirúrgica se suele realizar a partir de la segunda semana tras el procedimiento. Finalmente Ines (Inês et al., 2011) calcula el ahorro en costes de productividad con el tratamiento con CCH en 1407 € con respecto al tratamiento con FSC.

Prácticamente no hay estudios que evalúen los costes asociados al tratamiento en España de la EC que incluyan el tratamiento con CCH. De Salas-Cansado (De Salas-Cansado et al., 2013) compara la fasciectomía en tres hospitales primarios en España. El coste total promedio por tratamiento fue de 2.250 €. Los costes varían entre los hospitales según el plan de hospitalización: los pacientes que requirieron ingreso representaron un gasto de € 2.467 por paciente y los pacientes ambulatorios representaron un gasto de € 1.703. La diferencia estriba principalmente en el coste de la estancia en el hospital, ya que exclusivamente los costes derivados de la cirugía en sí son bastante similares (1.074 € frente a los € 904 respectivamente).

El estudio más extenso de población afectada por ED puede ser la presentado por Gerber (Gerber et al., 2011) que incluyó a más de

60.000 pacientes del NHS inglés. Este estudio no tuvo en cuenta el uso de CCH. Entre las opciones de tratamiento registradas, la fasciectomía se utilizó en el 91% de los casos para el tratamiento de la ED. El promedio de gasto por intervención se estableció en £ 2.885 (€ 3.579) para los pacientes ambulatorios y 3.534 £ (4.384 €) para los pacientes con ingreso. Aunque los costes estimados variaron según el hospital y el estado del paciente, son significativamente más altos que los representados en nuestra área geográfica. En Francia (Maravic and Landais, 2005), el costo de fasciectomía ha sido establecida únicamente para los pacientes mayores de 45 años; la larga estancia hospitalaria (2 días), las diferencias en los costes entre los sectores público y privado, y la variación de los costes desde la fecha de publicación del artículo (2005) anulan la validez de estos resultados con respecto a los parámetros que estamos estudiando. Además, en este trabajo se representa una sobreestimación de costes, ya que los pacientes ambulatorios no fueron considerados. En este mismo trabajo el precio de fasciectomía percutánea era inusual, ya que se estimó en € 37 por una mano y € 65 para las dos.

Chen (Chen et al., 2011-a) trató de comparar en un análisis coste-utilidad varias técnicas de tratamiento de la ED en base a los años de vida ajustados por calidad (AVAC) mediante la creación de

varias situaciones posibles. El estudio concluyó que la CCH es un tratamiento coste-efectivo con un coste de menos de \$ 945 (€ 730) (en España, el precio actual de Xiapex® es de € 725 por vial) con los costes asociados de \$ 122 (€ 94.20) para la inyección, y un gasto total de € 824 por paciente. En Canadá (**Baltzer and Binhammer, 2013**) se realizó un estudio similar que concluyó que el tratamiento con CCH era coste-efectivo si el precio del procedimiento era menor de 875 \$ (780 €), preferible a la aponeurotomía con aguja si el precio era menor de 470 \$ (420 €) y que, en cualquier caso, el tratamiento con CCH tiene mejor efectividad que la aponeurotomía con aguja.

A pesar de que la fasciectomía percutánea es con mucho el tratamiento más barato, las tasas de recurrencia, variando, después de cinco años, se estiman entre el 50-85% (**van Rijssen et al., 2006, 2012**), y hacen que este tipo de tratamiento sea poco valorable, ya que los costos de fisioterapia no se compensan habitualmente debido a la recurrencia rápida de la enfermedad. Como ventaja presenta el ser procedimiento mínimamente agresivo. En un análisis, Chen (**Chen et al., 2011-b**) llevó a cabo una revisión adicional de la tasa de recurrencia según el tratamiento utilizado para el tratamiento de ED y concluyó que PNF tenía una tasa de recurrencia de 60%, la fasciectomía 30% y la infiltración CCH sólo el 15% para

una inyección, datos que en el caso de la CCH ha sido erróneos con el paso del tiempo (**Peimer et al., 2015-a**).

Con respecto a nuestra valoración económica, se estima por proceso, es decir, por infiltración. Por lo tanto, en los pacientes sometidos a protocolos con dos o tres infiltraciones, el precio se duplica y triplica, respectivamente, ya que este escenario no es considerado una recurrencia si no un tratamiento incompleto (**Hurst et al., 2009**). Del mismo modo, los pacientes con dos o incluso tres dedos afectados (cuerdas denominadas en Y o en pata de cuervo) que se resuelven utilizando una sola infiltración deberían ser considerados de manera diferente, ya que el coste final del tratamiento se reduce con respecto al tratamiento habitual de infiltración por articulación afecta. Finalmente también deberían valorarse las correcciones compensatorias de un dedo tratado (corrección de la MCF con el tratamiento de la IFP y viceversa)

El tratamiento con infiltración CCH Refleja 29-52% de disminución en los costes sanitarios (€ 388 € 1.008) y en el uso de recursos en comparación con el tratamiento de elección para EC fasciectomía. Como ya hemos comentado anteriormente el análisis se ha realizado para el centro donde se ha realizado el estudio (Hospital de Denia) (**Sanjuan-Cerveró et al., 2013**). Estos costes varían en función del país, el régimen de ingreso, los gastos de quirófano, la retribución al médico

por poner algunos ejemplos. En EEUU la diferencia que hemos observado nosotros aumenta 150% (**Chen et al., 2011-a**) (FSC más cara que CCH), en Reino Unido entre un 240-450% (**Jenkins et al., 2014**) o en Portugal solo un 11% (**Inês et al., 2011**), por este motivo hemos de ser cautos para la extrapolación de datos a posibles estudios farmacoeconómicos.

Con todo podemos concluir diciendo que, para el tratamiento de EC, el uso de CCH en unidades de cirugía menor permite una combinación de la eficacia del tratamiento con una agresión y una hospitalización mínima, manteniendo los sistemas de precaución (anestesista cercano, respiradores...) que todo procedimiento invasivo debe tener en cuenta.

2.7-. RESULTADOS CLÍNICOS CON EL TRATAMIENTO CON COLAGENASA CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

La parte correspondiente al mecanismo de acción de la colagenasa clostridium histolyticum se presenta en formato de un artículo científico que se publicó en la Rev Iberoam Cir Mano. Se trata de una revisión sistemática de la bibliografía que consistió en un análisis de los resultados clínicos con el tratamiento con colagenasa clostridium histolyticum dependiendo del tiempo de evolución considerándose dos grupos con el punto de corte de seguimiento un año. Además, se realizó un análisis del número de pacientes que alcanzaron el objetivo primario, la corrección media en grados y la alcanzada por cada articulación.

**Sanjuan-Cerveró R, Vazquez-Ferreiro P, Gomez-Herrero D,
Carrera-Hueso FJ.**

***Efficacy of Collagenase Clostridium Histolyticum for
Dupuytren Disease: A Systematic Review.***

Rev Iberoam Cir Mano 2017;45(02):070–88.

RESULTADOS CLÍNICOS CON EL TRATAMIENTO CON COLAGENASA CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Publicado en :

Rev Iberoam Cir Mano 2017;
45(2): 70-88

Sin Factor de Impacto

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,2}

Pedro Vázquez-Ferreiro ³

Diego Gomez-Herrero ^{2,4}

Francisco J Carrera-Hueso ⁵

FILIACIÓN

1 MS. Orthopedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain

2 PhD Student. University of Granada, Spain.

3 MD. Ophthalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

4 Pharmacy Service. Hospital 9 de Octubre. Valencia, calle de la Vall de la Ballestera 59, 46015, Valencia.

5 Ph D. Pharmacy Service. Hospital DrMoliner.

Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

RESUMEN

INTRODUCCION

La Colagenasa Clostridium Histolyticum se ha convertido en una alternativa terapéutica para la enfermedad de Dupuytren. Sin embargo, se desconoce su eficacia a medio-largo plazo. El objetivo de nuestro trabajo consiste en la realización de una revisión sistemática de los trabajos realizados.

MATERIAL Y METODO

Búsqueda bibliográfica sistemática. Análisis dependiendo del tiempo de evolución considerándose dos grupos con el punto de corte de seguimiento un año. Análisis del número de pacientes que alcanzaron el objetivo primario, la corrección media en grados y la alcanzada por cada articulación.

RESULTADOS

Los 50 estudios clínicos elegidos engloban un total de 4622 pacientes (media de 92.70). Se ha tratado un total de 7546 articulaciones siendo la media 148.15 (3925 MCF y 2350 IFP). A menos de un año de evolución el Primary End Point se alcanzó en el 48.9% de las articulaciones (69.77% de las MCF y 30.14% de las IFP), la corrección media en grados fue de 45.5 (DE: 19.18) grados; 40.8 grados en las MCF (DE: 10.12) y 35.6 en las IFP (DE: 13.23) y la corrección proporcional de las articulaciones fue del 72.9% (DE: 14.43) (83.9% para las MCF (DE: 12.58) y 64.2 para las IFP (DE: 16.35)). En seguimientos mayores a un año el Primary End Point se alcanzó en el 57.5% (68.9% de las MCF y 43.3% de las IFP), la corrección media en grados fue de 37.6 grados (DE: 10.93) (37.3 grados en las MCF (DE: 9.98) y 23.7 en las IFP (DE: 16.33)) y la corrección proporcional de las articulaciones fue del 87.3% (DE: 10.96) (90.3% para las MCF (DE: 6.94) y 75% de las IFP (DE: 13.54)).

CONCLUSIONES

Los resultados indican una respuesta satisfactoria al tratamiento con CCH mantenida a corto y medio plazo. La tasa de recurrencias es un dato incierto con los datos disponibles.

KEY WORDS

Collagenase, clostridium histolyticum, Dupuytren disease, Peyronie's disease, Mechanism of action.

INTRODUCCION

La Colagenasa Clostridium Histolyticum (CCH) utilizada para la Enfermedad de Dupuytren (ED) es una mezcla de dos enzimas que degradan los colágenos tipo I y III presentes de en el tejido anormal que constituye esta fibromatosis. El primer intento de inyección de sustancias dentro de la cuerda de la ED lo realizó Bassot^{1,2} en los años 60 del siglo pasado. Acuña el término “exeresis farmacodinamica” y obtiene resultado relativamente buenos publicados en el año 1969³ buscando un efecto proteolítico, antiinflamatorio y anestésico. El término Aponeurotoma Enzimática lo establece Hueston en 1971³, modificando ligeramente la mezcla para la inyección. Indica el tratamiento como una alternativa válida para aquellos pacientes que no puedan ser tratados por los medios habituales. McCarthy con una técnica similar obtiene buenos resultados indicando que la técnica es una alternativa eficaz como sustituto de la fasciectomía². Finalmente los estudios de Hurst y Badalamente^{4,5} permitieron establecer la eficacia del tratamiento con una enzima, la CCH que permitía la rotura de la cuerda de un modo local y de una forma mínimamente invasiva.

Desde la publicación del primer ensayo clínico con CCH⁶ y su comercialización en USA y Europa, este fármaco ha cobrado mayor importancia a lo largo del tiempo^{7,8} en cuanto a lo que se refiere el tratamiento de la ED. El desarrollo del estudio clínico CORDLESS^{9,10} que englobaba el seguimiento de los pacientes incluidos en cuatro ensayos clínicos anteriores ha mejorado el nivel de conocimiento de la evolución en el corto y medio plazo. A su vez estos mismos estudios han sido base de otras publicaciones en cuanto al análisis de subgrupos¹¹ y resultados parciales¹².

Numerosas series clínicas y estudios comparativos han sido publicados desde ese momento, proporcionando un punto de vista independiente en cuanto a los resultados clínicos obtenidos con el tratamiento. La variabilidad entre ellas es la norma más que la

excepción y la comparabilidad entre estudios es compleja¹³. Aunque la CCH es hoy en día una alternativa adoptada por numerosos cirujanos de mano en el tratamiento de la ED, se desconoce la tasa de recurrencias por lo que no está clara su situación en el arsenal terapéutico comparativo frente a la cirugía. La evidencia científica en el momento también es limitada ya que no se ha realizado ninguna revisión sistemática hasta el momento y los estudios comparativos con otras técnicas son limitados. El objetivo de nuestro trabajo consiste en la realización de una revisión sistemática que incluya todos estos trabajos valorando estudios independientes y objetivando el resultado del tratamiento con CCH desde su comercialización dirigida a valorar la eficacia del tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica estructurada en las bases de datos Pubmed, Google Scholar, Ovid y Web of Science con la siguiente estrategia: (dupuytren disease [MeSH Terms]) AND (collagenase[MeSH Terms] AND clostridium histolyticum[MeSH Terms]). La búsqueda ha abarcado los artículos publicados desde 3 de Septiembre de 2009 (fecha de publicación del estudio CORD I⁶) hasta el 15 de junio de 2017. Una búsqueda de la bibliografía gris fue realizada en las bases de datos de Tesis doctorales y en U.S. National institutes of Health Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov), así como una revisión manual de la bibliografía incluida en los artículos.

Se incluyeron inicialmente todos los diseños de estudios de cohortes, ensayos clínicos, casos-control y series de casos publicados en inglés, español, alemán, francés e italiano; y en los que se especificó un seguimiento de los pacientes durante al menos 30 días. Solamente se tuvieron en cuenta los estudios que recogieron pacientes diagnosticados con contractura de Dupuytren susceptibles a ser intervenidos con un grado de contractura inicial igual o superior a 20º y con al menos un grupo de pacientes tratados con CCH. Se excluyeron reanálisis de

series previas, o aquellos que no proporcionen datos para el análisis.

Se utilizó un formulario estructurado para la extracción y recogida definitiva de los datos de los estudios seleccionados por dos autores independientemente. Las discrepancias al comparar los resultados de ambos autores se resolvieron por un tercero. Para valorar el sesgo de los estudios utilizamos la escala STROBE, puntuando por dos investigadores cada uno de los estudios seleccionados y utilizando la media de ambos para valorar su calidad. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso con un tercer investigador.

Las principales variables recogidas de cada estudio fueron las características y diseño del estudio, las intervenciones realizadas, dosis empleadas de CCH, el número de inyecciones por paciente, el tiempo de extensión, los criterios de gravedad y resultados utilizados y el tiempo de seguimiento. Finalmente se recogió el tipo de financiación si lo hubiere de cada estudio. En los ensayos clínicos y estudios observacionales comparativos se tomaron solamente los resultados clínicos del grupo de pacientes tratados con CCH y se tomaron los mismos como referencia muestral.

Se realizó un análisis de la bibliografía existente en cuanto a los resultados, considerándose dos grupos con el punto de corte de seguimiento un año. La valoración de los resultados clínicos se ha realizado en base a tres parámetros: A) la cantidad de pacientes que han alcanzado el Primary End Point establecido en los estudios CORD^{6,14} (extensión final tras tratamiento entre 0-5º) expresando el resultado en total absoluto porcentaje de articulaciones que han alcanzado el objetivo; B) la valoración de la corrección media de cada articulación en grados también se ha valorado, considerándose esta como el resultado del grado de contractura inicial menos el grado de contractura final; y C) la proporción de corrección de la articulación tratada se ha recopilado también. Si algún artículo expresaba los resultados de dos modos distintos se han

incluido ambos. Se ha hecho una valoración de las recurrencias a lo largo del tiempo en los estudios destinados a tal efecto^{9,10} y en todos aquellos que citaran las mismas en su serie. Finalmente se ha valorado el concepto de tratamiento “no eficaz” en las series. Los datos faltantes en las tablas explican la falta de correlación directa entre resultados (A+B≠C ya que en un estudio pueden haberse dado resultados en global y no de las articulaciones MCF e IFP por ejemplo).

El cálculo de los resultados expresados en el texto se ha realizado del siguiente modo. Se ha establecido el Primary End Point incluido en los estudios CORD^{6,14} como referencia primaria de los resultados. El Secondary End Point se indica del mismo modo en los resultados de los estudios CORD^{6,14} como aquellos pacientes con mejoría de al menos el 50% de la contractura inicial; en nuestro análisis el número de estos pacientes reflejado es el de aquellos que han alcanzado este punto y se han excluido los incluidos en el Primary End Point especificando con ello aquellos pacientes con reducciones mayores del 50% pero excluyéndose aquellos que han alcanzado extensiones de entre 0-5 grados. La corrección media de las articulaciones afectas se ha obtenido mediante la obtención del dato directo del artículo correspondiente o la diferencia entre los grados medios iniciales de la media y los finales. Finalmente, la proporción o porcentaje de la corrección alcanzada se ha obtenido del mismo modo, expresando el tanto por ciento de corrección de cada una de las articulaciones tratadas.

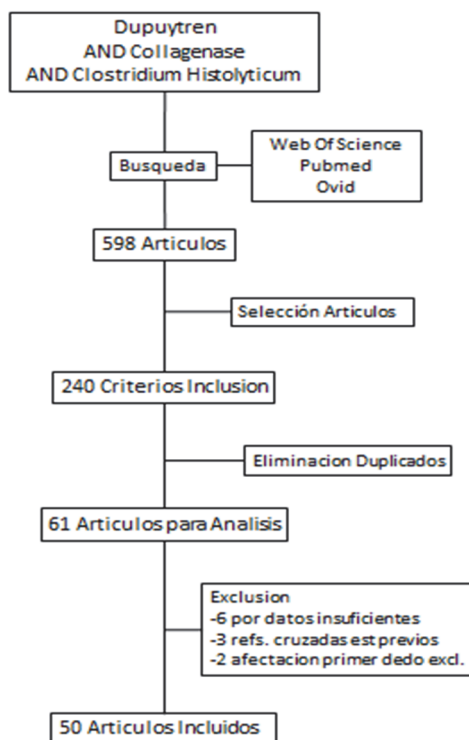
Las medidas inmediatas a aplicar tras el tratamiento con CCH es un tema controvertido, por ello se ha revisado en los artículos analizados el empleo o no de ortesis y la derivación a un protocolo de fisioterapia tras la administración de la CCH. En los últimos apartados se han analizado tanto las recurrencias como los fracasos de tratamiento, considerados habitualmente en la bibliografía como “pacientes no respondedores”.

RESULTADOS

1- Resultados de la búsqueda

Se han obtenido un total de 598 artículos de los que tan solo cumplieron los criterios de inclusión 240 estudios. Tras la eliminación de duplicados, se han eliminado aplicando los criterios de exclusión tras la lectura del resumen las revisiones, casos clínicos, cartas al director, editoriales y resúmenes de reuniones. Se han obtenido un total de 61 artículos para su análisis. Estos estudios fueron revisados en lectura completa del artículo. Se eliminaron 11 estudios por distintas razones: 6 por datos insuficientes respecto a los resultados clínicos (estudios de costes entre ellos), 3 por referencias cruzadas sobre estudios previos (análisis de subgrupos) y 2 por referencias exclusivas a resultados en el primer dedo de la mano (excluido del análisis del estudio CORD^{6,14}). Finalmente quedaron para análisis 50 publicaciones (Figura 1). La valoración interobservador realizada mediante la escala STROBE de los artículos incluidos ha mostrado una gran homogeneidad entre los

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos analizados.



investigadores ($\kappa > 0.85$).

2- Resultados de los estudios clínicos

Las principales características de los estudios seleccionados se muestran en la Tabla 1. Se ha incluido en la serie el control evolutivo correspondiente al estudio CORDLESS a 3 años⁹ teniendo en cuenta que para el cálculo de datos demográficos se han descontado los pacientes correspondientes a los estudios CORD I, CORD II, POINT I y II^{6,14,15}. Asimismo se ha excluido el estudio POINT X¹⁶ realizado en un subgrupo de pacientes correspondiente al estudio POINT II europeo. El seguimiento medio de los pacientes ha sido de 265 días (rango 14-1095, DE: 233 días). La media de pacientes por estudio ha sido de 95 con un rango muy variable entre 714¹⁷ a ocho en la primera serie independiente publicada en Alemania¹⁸ (Tabla 2).

La edad media de los pacientes ha sido de 65.2 años (rango 61.0-70.0). El 85% de los pacientes de los estudios fueron varones (media 92.5, rango 7-542). Treinta y tres series se han desarrollado en un único centro y 18 estudios han sido proyectos multicéntricos. En cuanto a la evolución temporal 36 estudios fueron de carácter prospectivo y 15 fueron de carácter retrospectivo.

Encontramos una gran heterogeneidad de estudios con muchas variaciones metodológicas. Los dos ensayos clínicos correspondieron a los ensayos clínicos CORD I⁶ y CORD II¹⁴ realizados en USA y Australia respectivamente y que comparaban el efecto de la CCH sobre placebo. Las nueve series de casos y controles comparaban el efecto de la CCH con cirugía mediante fasciectomía¹⁹⁻²³ o con la aponeurotomía con aguja²⁴⁻²⁷. Aunque la mayoría de los estudios estaban basados en series clínicas con un seguimiento determinado en el tiempo, se encontraron desde estudios de costes^{28,29}, aplicación del tratamiento en series poblacionales selectivas^{30,31}, protocolos de fisioterapia como grupo comparativo³², asistencia al tratamiento con ecografía³³ o la aplicación selectiva de nuevo del tratamiento

sobre pacientes que habían sufrido una recurrencia con tratamiento previo con CCH ³⁴. Dos estudios se limitaron a la valoración del tratamiento en una sola articulación del mismo dedo comparándola con la aponeurotomía: Stromberg ²⁵ sobre la MCF y Skov ²⁷ sobre la IFP. Skirven ³² realizó su estudio solo con resultados con IFP.

En cuanto a la metodología de estudio, encontramos distintos modelos de diseño de estudio como las series de recopilación de casos con distintos programas ^{35,36}, estudios en open label como el JOINT ¹⁵ o el ReDUCTo ³⁷, o estudios como el CORD II ¹⁴ que se inician con un doble ciego randomizado para continuar con un open label y del que se han recopilado solo los datos de la primera parte por incluirse los resultados de la segunda en el estudio CORDLESS ⁹. Warwick ³⁸ realizó una serie en donde se especificaban resultados sobre cuerdas “no habituales” (cuerdas natatorias, en Y o en pata de cuervo) del mismo modo que Verheyden ³⁹. Varios estudios ⁴⁰⁻⁴² valoraron la repercusión respecto al tiempo de extensión tras la administración uniforme del tratamiento.

Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios incluidos estuvieron basados en la ficha técnica del medicamento. Todos los pacientes incluidos presentaron una contractura inicial mínima de 20° en las articulaciones IFP o MCF. Los estudios que han seguido rigurosamente los criterios CORD han limitado el grado de flexión máxima también incluida en el estudio. Los criterios de seguimiento presentaron mucha heterogeneidad. Tras la lectura de los artículos, directa o indirectamente 26 estudios siguieron los criterios de los ensayos clínicos CORD para mostrar sus resultados. En cambio, 5 siguieron la clasificación de Tubiana ^{18,28,43-45} y uno siguió criterios propios ³⁰. Los restantes 19 no especificaron criterios de seguimiento. La medición de resultados mezcló valores en distintos grados de medición: a priori 16 artículos utilizaron el ROM (range of movement) para valorar resultados total o

parcialmente, mientras que los 35 restantes no utilizaron este método limitándose a valorar los resultados en déficit de extensión en grados por articulaciones separadas, articulaciones conjuntas (PED = Pasive Extension Deficit) o incluso un artículo ⁴⁴ incluye la IFD (TPED = Total Pasive Extension Deficit).

Los 50 estudios clínicos elegidos englobaron un total de 4622 pacientes (media de 92.70). Se ha tratado un total de 7546 articulaciones siendo la media 148.15 articulaciones tratadas por estudio (3925 MCF (10.31 de media) y 2350 IFP (58.03 de media)). La dosis empleada fue la estándar en todos los estudios excepto dos artículos que utilizaron el doble de dosis en la misma mano en un momento ^{17,46} y 4 estudios que utilizaron la dosis estándar más el remanente que queda en el vial en distintos formatos ^{39,47-49}. Veintitrés estudios siguieron un protocolo de inyección en el que admitieron de 1 a 3 infiltraciones por infiltración y paciente, cuatro ^{25,29,38,47} estudios han utilizado 1 o 2 inyecciones, aunque siguieron los protocolos CORD y presumiblemente si hubiese hecho falta se hubiesen usado 3 y el resto han utilizado un protocolo de una inyección de una infiltración por articulación. En los estudios donde se especificó cuántos viales se utilizaron por articulación, la media fue de 1.23 (rango 0.8-1.6; DE: 0.36), presentando solo un artículo un uso de menos de un vial por articulación ⁵⁰ y siendo los que más viales usaron por articulación el artículo de Gilpin ¹⁴ (1.5) y el de Sood ³⁰ (1.6). El tiempo de extensión fue variable entre los artículos oscilando entre las 24 h (dato predominante) hasta los 7 días en un ensayo clínico de Mickelson ⁴⁰.

La realización sistemática de un protocolo de fisioterapia tras el tratamiento con CCH es otro de los puntos controvertidos en los resultados. Trece artículos indican que sistemáticamente se remitió a los pacientes un protocolo establecido de fisioterapia o que los controles fueron realizados por fisioterapeutas especialistas en mano ^{20,25,29,32,34,35,40,41,44,48,51-53}, cuatro especifican que los pacientes no recibieron fisioterapia ^{6,22,49,54}, dos solo si es

preciso ^{46,55} y el resto no indican si se incluyó en el protocolo de tratamiento un protocolo de fisioterapia o no.

El uso de ortesis nocturnas se recomienda durante un periodo de 3 meses en ficha técnica del producto ⁵⁶. La bibliografía es variable a este respecto. Veintisiete artículos indican el uso sistemático de este dispositivo ^{6,14,15,17,20,22,25,26,30,33,35,36,38-41,44,46-49,51,54,57-60} y un estudio multicentrico indica que en solo uno de los centros se utilizó sin realizar un análisis estadístico de lo que esta medida podría indicar ⁶¹.

3. Resultados clínicos

Los estudios analizados marcan una delimitación temporal en cuanto al tiempo de evolución. A pesar de no haber una indicación formal en cuanto al tiempo de evolución, los estudios marcan un antes y un después con la limitación temporal menor o mayor a un año. Los estudios con evolución menor de un año tratan de valorar la efectividad clínica del tratamiento o alguna de sus modificaciones (si el tratamiento realmente funciona reduciendo la contractura en la ED) y los estudios a un año o más tratan de valorar la eficacia del tratamiento (si el efecto conseguido se mantiene en el tiempo). Para el cálculo de los resultados clínicos (Apéndice A) se han considerado los datos de los estudios de menos de un año (Tabla 3) junto con los valores de los resultados intermedios de los estudios a un año o más (Tabla 4).

3.1 Estudios con menos de un año de evolución

El tiempo medio de seguimiento ha sido de 104 (DE: 75) días. En el análisis se incluyeron un total de 4666 articulaciones (media de 194.41 articulaciones por articulo) (2467 MCF (media de 129.84) y 1516 IFP (media de 75.80)). En cuanto a alcanzar el Primary End Point como objetivo, el 48.9% de las articulaciones tratadas lo consiguió (69.77% de las MCF y 30.14% de las IFP). La corrección media en grados de todas las articulaciones tratadas fue de 45.5 (DE: 19.18)

grados; 40.8 grados en las MCF (DE: 10.12) y 35.6 en las IFP (DE: 13.23). La corrección proporcional de las articulaciones fue del 72.9% (DE: 14.43) en el global (83.9% para las MCF (DE: 12.58) y 64.2 para las IFP (DE: 16.35)).

3.2 Estudios con más de un año de evolución

El tiempo medio de seguimiento ha sido de 467 días (DE: 196.36). En el análisis se incluyeron un total de 2870 articulaciones (media de 138.66 articulaciones por estudio) (1459 MCF (media de 97.26) y 842 IFP (media de 56.13)). En cuanto a alcanzar al Primary End Point como objetivo, el 57.5% de las articulaciones tratadas lo consiguió (68.9% de las MCF y 43.3% de las IFP). La corrección media en grados de todas las articulaciones tratadas fue de 37.6 grados (DE: 10.93) (37.3 grados en las MCF (DE: 9.98) y 23.7 en las IFP (DE: 16.33)). La corrección proporcional de las articulaciones fue del 87.3% (DE: 10.96) en el global (90.3% para las MCF (DE: 6.94) y 75% de las IFP (DE: 13.54)).

3.3 Recurrencias

Aparte de los estudios CORDLESS ^{9,10} pocos estudios recogieron la incidencia de recurrencias entre sus resultados ^{19,30,34,35,37,48,58}. La tasa de recurrencias durante el periodo de seguimiento del estudio osciló entre el 1.7% en un año ³⁷ al 59% en la serie de Sood ³⁰ en el mismo periodo pero con unos criterios propios de recurrencia. El rango de esta tasa eliminando estos dos valores osciló entre el 7-28%. Todos los artículos que mencionaron la tasa de recurrencias tuvieron un seguimiento entre 6 y 18 meses. Hemos de tener en cuenta la serie de Bear ³⁴ con una recurrencia del 28% en pacientes ya tratados previamente con CCH tras un año de seguimiento.

Los estudios CORDLESS se diseñaron como estudios clínicos observacionales para la valoración de la tasa de recurrencias a lo largo del tiempo. Se han publicado estos seguimientos a tres ⁹ y a cinco ¹⁰ años. La valoración de la tasa de recurrencias se calculó en base al Secondary End Point (corrección en al

menos un 50% de la contractura inicial) objetivándose una tasa de recidivas del 38% (28% para las MCF y 58% para las IFP) a los tres años y del 48% (39% para las MCF y 65% para las IFP) a los cinco años. Peimer indica que el 75% de las recurrencias se produjo tras los tres primeros años de tratamiento ¹⁰ siendo muy significativamente menor en la evolución posterior.

3.4 Fracazos de tratamiento

Un concepto poco aclarado en la bibliografía en cuanto al tratamiento con CCH lo constituyen los fracasos de tratamiento, es decir, la inyección de CCH en una cuerda de Dupuytren sin efecto alguno. Peimer ¹⁰ en el seguimiento a cinco años del estudio CORDLESS indica que los pacientes tratados sin efectividad en los estudios CORD y JOINT fue del 18% (9% para las MCF y 32% para las IFP), mientras que los pacientes que cumplieron el seguimiento del estudio CORDLESS fue del 14% (7% para las MCF y 26% de las IFP). Solo dos autores más incluyeron este concepto: Keller ⁶⁰ indica un 3% de fracasos de tratamiento y el mismo Peimer (ref) en otro trabajo que no incluye a los pacientes de los estudios CORD relata una tasa del 16% (8 pacientes).

DISCUSION

Actualmente la CCH es una alternativa terapéutica para la ED tanto en Europa ⁸ como en USA ⁷. Sin embargo, la heterogeneidad en las publicaciones ha sido más la norma que la excepción en los estudios relacionados con la CCH. Si bien prácticamente todos los estudios han mantenido una uniformidad en cuanto a la contractura mínima con la que empezar el tratamiento (20 grados), algunos han aumentado ligeramente esta cifra a 30 grados. Otros datos como la pérdida de limitación del tope de extensión (inicialmente se estableció en 100 grados para el dedo), la variación de los criterios de gravedad en cuanto a la adopción de unos propios en vez de cualquier otra clasificación de la ED muestra la heterogeneidad en las publicaciones como es

frecuente en las publicaciones de cirugía de Dupuytren ¹³.

La medición de resultados es otro ejemplo: el tratamiento CCH se realiza a nivel de una articulación de forma aislada, con la ruptura de la cuerda se puede producir una corrección compensatoria de la articulación adyacente del mismo dedo. La medición de ambas articulaciones de forma conjunta tras el tratamiento de una sola de ellas constituye un error que origina sesgos en los estudios clínicos al igual que la corrección de una articulación puede verse enmascarada por la afectación de la contigua o la retracción del dedo adyacente ⁶². Igualmente la inclusión en el resultado de articulaciones no tratadas cuando presentan una contractura de base, empeora el resultado final si se hace una valoración conjunta del dedo (MCF + IFP). De hecho para paliar estos defectos en los estudios CORD los resultados se expresan de los dos modos: por un lado la corrección de la articulación intervenida y por otro en forma de "Range Of Movement" (ROM) ^{6,14,54}. Se engloban en los estudios, a su vez, distintas formas de medición (ROM, PEM (Pasive Extension Deficit), articulaciones aisladas) que dificultan la comparabilidad de resultados entre los estudios (Tabla 1).

Los resultados clínicos indican una extensión completa de los dedos en torno al 50% de los casos que se mantiene al año y la reducción media de la contractura en todos los pacientes es de alrededor del 75%, lo que indica una efectividad del tratamiento notable. Los resultados de nuestro estudio pueden parecer contradictorios con una reducción de la contractura digital en los estudios al año mayor que en los estudios de evolución menor de un año, pero la heterogeneidad de los trabajos publicados y la falta de homogeneidad de protocolos utilizados ⁶³ explican esta variación que no elimina el resultado final. La presencia de una mayor cantidad de pacientes que hayan alcanzado el Primary End Point en los estudios de más de un año de evolución se debe, en parte, a que muchos de estos estudios están financiados o tienen relación con la empresa

promotora del medicamento, por lo que los criterios de selección de pacientes, la experiencia del cirujano o el mantenimiento en protocolo de los pacientes minimizando las pérdidas de individuos con un resultado positivo puede verse sesgada ^{9,34,35,37,48,54,60}.

En cuanto al tratamiento de las articulaciones, los resultados mostrados coinciden en muchas de las series publicadas. El resultado sobre la articulación MCF es mejor que sobre la IFP y las recurrencias sobre esta última también son mucho más frecuentes. Los datos presentados no permiten el hacer un estudio por gravedad de la articulación afecta tal y como hacen algunos autores ^{9,14,46,57} los datos analizados indican que la contractura inicial más grave indica peor resultado del tratamiento, más en concreto sobre la IFP. Respecto al tema de las recurrencias la falta de estudios a medio y largo plazo impide la realización de una valoración objetiva; sin embargo los estudios CORDLESS evidencian una clara tendencia hacia la recurrencia con una tasa global del 48% a los 5 años ¹⁰. Garcia-Olea ⁶⁴cuantifica el empeoramiento de los pacientes de su serie en 1.5 grados por mes.

Los protocolos de fisioterapia no se han incluido en los ensayos clínicos y no se puede valorar la mejoría o perdurabilidad del tratamiento con ellos. A pesar de la indicación de la utilización de férulas nocturnas muchos estudios han obviado esta medida coadyuvante, posiblemente por la mala cumplimentación de los pacientes ⁴¹ y la incomodidad que representa durante un periodo de tiempo prolongado. Estas dos medidas son, sin duda, las más variables en los estudios analizados. Uno de los primeros estudios clínicos comparativos ³² precisamente valoraba el uso de estas medidas en el tratamiento con CCH y concluía en el aparente beneficio de ellas en el corto plazo de tiempo.

Entre los principales problemas que no se plantean en las series analizadas se encuentra la tasa de malos resultados y de "no efectivos". No se realiza el mismo análisis en estos

pacientes que con los que presentan buen resultado. Actualmente no hay una explicación de por qué algunos pacientes no responden al tratamiento.

Dentro de las limitaciones de nuestro trabajo, el principal es la posibilidad de sesgos en cuanto a la recopilación de datos. La inyección sobre una articulación y la medición del resultado completo sobre el dedo afecto es de por sí un sesgo que comenten algunos de los artículos citados y ha dificultado la comparabilidad de esta técnica con los procedimientos quirúrgicos (fasciectomia parcial) en donde clásicamente se tratan radios completos. Los resultados vienen expresados habitualmente como una diferencia de grados entre el resultado inicial y final con un rango en cada valor; la obtención de la diferencia entre ambos resultados para la valoración de la corrección obtenida es muy sencilla, pero en cambio es prácticamente imposible la valoración de la desviación estándar de la muestra, impidiendo la realización de estudios estadísticos amplios y constituyendo la principal limitación de nuestro estudio. Por desgracia estas limitaciones son insalvables y bien conocidas en los análisis de la bibliografía ¹³.

En conclusión podemos decir que hay una falta de uniformidad en cuanto al planteamiento de los trabajos y los resultados en cuanto a la valoración del tratamiento con CCH para la ED. A pesar de ello los resultados indican una respuesta satisfactoria al tratamiento en una gran cantidad de pacientes mantenida a corto y medio plazo, con una tasa de recurrencia de más del 50%, produciéndose éstas mayormente dentro de los tres primeros años de seguimiento. La tasa de recurrencias es un dato incierto con los datos disponibles.

BIBLIOGRAFIA:

1. Smeraglia F, Del Buono A, Maffulli N. Collagenase clostridium histolyticum in Dupuytren's contracture: a systematic review. *Br Med Bull.* 2016;118(1):149-158.
2. Desai SS, Hentz VR. The Treatment of Dupuytren Disease. *J Hand Surg.* 2011;36(5):936-942.

3. Hueston JT. Enzymic fasciotomy. *The Hand*. 1971;3(1):38-40.
4. Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg*. 2002;27(5):788-798.
5. Badalamente MA, Hurst LC. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg*. 2000;25(4):629-636.
6. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med*. 2009;361(10):968-979.
7. Zhao JZ, Hadley S, Floyd E, Earp BE, Blazar PE. The Impact of Collagenase Clostridium histolyticum Introduction on Dupuytren Treatment Patterns in the United States. *J Hand Surg*. August 2016.
8. Marks M, Krefter C, Herren D. Behandlungsmethoden bei Patienten mit Morbus Dupuytren in der Schweiz. *Handchir · Mikrochir · Plast Chir*. 2016;48(03):155-160.
9. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. *J Hand Surg*. 2013;38(1):12-22.
10. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg*. 2015;40(0):1597-1605.
11. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Cohen BM. Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum in the Treatment of Proximal Interphalangeal Joints in Dupuytren Contracture: Combined Analysis of 4 Phase 3 Clinical Trials. *J Hand Surg*. 2015;40(5):975-983.
12. Witthaut J, Bushmakim AG, Gerber RA, Cappelleri JC, Le Graverand-Gastineau M-PH. Determining clinically important changes in range of motion in patients with Dupuytren's Contracture: secondary analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled CORD I study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(11):791-798.
13. Warwick D. Dupuytren's disease: my personal view. *J Hand Surg Eur Vol*. July 2017;1753193417715773.
14. 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*. 2010;35(12):2027-2038.e1.
15. 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*. 2013;38(1):2-11.
16. Warwick D, Arner M, Pajardi G, et al. 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 Vol*. January 2014;1753193413519926.
17. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg*. 2015;40(10):1963-1971.
18. Spanholtz TA, Holzbach T, Wallmichrath J, et al. [Treatment of Dupuytren's contracture by means of injectable collagenase: first clinical experiences]. *Handchir Mikrochir Plast Chir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Handchir Organ Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Mikrochir Peripher Nerven Gefasse Organ V*. 2011;43(5):275-280.
19. Vollbach FH, Walle L, Fansa H. Dupuytren's Disease - Patient Satisfaction and Functional Results one Year after Partial Fasciectomy and Injection of Collagenase. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2013;45(5):258-264.
20. Muppavarapu RC, Waters MJ, Leibman MI, Belsky MR, Ruchelsman DE. Clinical outcomes following collagenase injections compared to fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture. *Hand N Y N*. 2015;10(2):260-265.
21. Povlsen B, Povlsen SD. What is the better treatment for single digit dupuytren's contracture: surgical release or collagenase clostridium histolyticum (xiapex) injection? *Hand Surg*. 2014;19(03):389-392.
22. Zhou C, Hovius SER, Slijper HP, et al. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(1):87-97.
23. Tay TKW, Tien H, Lim EYL. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand*. 2015;20(3):386-390.
24. Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ, Hess AV, Stone JD. A Comparison of Percutaneous Needle Fasciotomy and Collagenase Injection for Dupuytren Disease. *J Hand Surg*. 2013;38(12):2377-2380.
25. Strömberg J, Ibsen-Sörensen A, Fridén J. Comparison of Treatment Outcome After Collagenase and Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial With a 1-Year Follow-Up. *J Hand Surg*. 2016;41(9):873-880.
26. Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. One-year results of needle fasciotomy and collagenase injection in treatment of Dupuytren's contracture: A two-centre prospective

- randomized clinical trial. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(6):577-582.
27. Skov ST, Bisgaard T, Søndergaard P, Lange J. Injectable Collagenase Versus Percutaneous Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Proximal Interphalangeal Joints: A Randomized Controlled Trial. *J Hand Surg.* 2017;42(5):321-328.e3.
28. Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs 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 Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):293.
29. Murphy LE, Murphy KM, Kilpatrick SM, Thompson NW. The use of Collagenase Clostridium Histolyticum in the management of Dupuytren's contracture-outcomes of a pilot study in a District General Hospital setting. *Ulst Med J.* 2017;86(2):94-98.
30. Sood A, Therattil PJ, Paik AM, Simpson MF, Lee ES. Treatment of dupuytren disease with injectable collagenase in a veteran population: a case series at the department of veterans affairs new jersey health care system. *Eplasty.* 2014;14:e13-e13.
31. Waters MJ, Belsky MR, Blazar PE, Leibman MI, Ruchelsman DE. Collagenase Enzymatic Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Patients on Chronic Immunosuppression. *Am J Orthop Belle Mead NJ.* 2015;44(11):518-521.
32. Skirven TM, Bachoura A, Jacoby SM, Culp RW, Osterman AL. The Effect of a Therapy Protocol for Increasing Correction of Severely Contracted Proximal Interphalangeal Joints Caused by Dupuytren Disease and Treated With Collagenase Injection. *J Hand Surg.* 2013;38(4):684-689.
33. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. [Collagenase injection in Dupuytren's disease, evaluation of the ultrasound assisted technique]. *Chir Main.* 2014;33(3):196-203.
34. Bear BJ, Peimer CA, Kaplan FTD, Kaufman GJ, Tursi JP, Smith T. Treatment of Recurrent Dupuytren Contracture in Joints Previously Effectively Treated With Collagenase Clostridium histolyticum. *J Hand Surg.* March 2017.
35. McMahon HA, Bachoura A, Jacoby SM, Zelouf DS, Culp RW, Osterman AL. Examining the efficacy and maintenance of contracture correction after collagenase clostridium histolyticum treatment for Dupuytren's disease. *Hand N Y N.* 2013;8(3):261-6.
36. Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: Patterns of Use and Effectiveness in Clinical Practice. *J Hand Surg.* 2013;38(12):2370-2376.
37. Haerle, Max, Witthaut, Jörg, Giunta, Riccardo, et al. Treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum under clinical practice conditions: ReDUCTo study. 2015.
38. Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol.* August 2015.
39. Verheyden JR. Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *J Hand Surg Eur Vol.* April 2014:1753193414530590.
40. Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI. Prospective Randomized Controlled Trial Comparing 1- Versus 7-Day Manipulation Following Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg.* 2014;39(10):1933-1941.e1.
41. 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 Vol.* 2014;39(5):466-471.
42. Kaplan FTD, Badalamente MA, Hurst LC, Merrell GA, Pahk R. Delayed manipulation after collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture. *HAND.* 2014;10(3):578-582.
43. Mármol-Soler S, Espejo-Ortega L, Gutiérrez-Ortega C, et al. Tratamiento no quirúrgico de la contractura de Dupuytren con colagenasa de Clostridium histolyticum. *Cir Plástica Ibero-Latinoam.* 2013;39(3):247-254.
44. Alberton F, Corain M, Garofano A, et al. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *Musculoskelet Surg.* 2014;98(3):225-232.
45. 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. *Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol.* 2013;57(6):398-402.
46. Coleman S, Gilpin D, Kaplan FTD, et al. Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for Multiple Dupuytren Contractures. *J Hand Surg.* 2014;39(1):57-64.
47. Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop.* 2015;86(3):310-315.
48. Lauritzson A, Atroshi I. Collagenase injections for Dupuytren's disease: prospective cohort study assessing 2-year treatment effect durability. *BMJ Open.* 2017;7(3):e012943.
49. Grandizio LC, Akoon A, Heimbach J, Graham J, Klena JC. The Use of Residual Collagenase for Single Digits With

- Multiple-Joint Dupuytren Contractures. *J Hand Surg.* 2017;42(6):472.e1-472.e6.
50. Odinson A, Brenne LE, Lurie TB, Finsen V. Dupuytren's Contracture. The Safety and Efficacy of Collagenase Treatment. *J Hand Surg Asian-Pac Vol.* 2016;21(02):187-192.
51. Binter A, Neuwirth M, Rab M. Treatment of Dupuytren's Disease with Collagenase - A 1-Year Follow-up of 37 Patients. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2014;46(6):355-360.
52. Considine S, Heaney R, Hirpara KM. Early results of the use of collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Ir J Med Sci.* 2015;184(2):323-327.
53. Pérez-Giner RA, Aguilera L. Resultado precoz del tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante inyección de collagenasa. *Rev Iberoam Cir Mano.* 2015;43(01):13-19.
54. Hirata H, Tanaka K, Sakai A, Kakinoki R, Ikegami H, Tateishi N. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren's contracture in non-Caucasian Japanese patients (CORD-J Study): the first clinical trial in a non-Caucasian population. *J Hand Surg Eur Vol.* June 2016.
55. Verstreken F, Degreef I, Decramer A, et al. Effectiveness and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in Dupuytren's disease: an observational study in Belgium. *Acta Orthop Belg.* 2016;82(2):397-404.
56. European Medicines Agency - Find medicine - Xiapex.
57. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase *clostridium histolyticum* injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13(1):61.
58. Arora R, Kaiser P, Kastenberger T-J, Schmiedle G, Erhart S, Gabl M. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum* as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *Oper Orthopadie Traumatol.* 2016;28(1):30-37.
59. Hansen KL, Werlinrud JC, Larsen S, Ipsen T, Lauritsen J. Difference in Success Treating Proximal Interphalangeal and Metacarpophalangeal Joints with Collagenase: Results of 208 Treatments. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(4):e1275.
60. Keller M, Arora R, Schmiedle G, Kastenberger T. Therapie des Morbus Dupuytren mit Kollagenase *Clostridium histolyticum*. *Orthop.* January 2017:1-7.
61. Malafa MM, Lehrman C, Criley JW, Amirlak B. Collagenase Dupuytren Contracture: Achieving Single Treatment Success with a Hand Therapist-Based Protocol. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4(2).
62. Rodrigues JN, Zhang W, Scammell BE, Davis TRC. Dynamism in Dupuytren's contractures. *J Hand Surg Eur Vol.* March 2014:1753193414529074.
63. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P, Gomez-Herrero D. Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of Dupuytren Disease: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2017;31(2):105-115.
64. García-Olea A, Dudley AF, Gimeno Andrade MD, Ocampos M, Fahandezh-Saddi H, Del Cerro M. Efectividad del tratamiento de la enfermedad de Dupuytren (ED) mediante fasciotomía enzimática con collagenasa. Estudio multicéntrico cohortes prospectivo. *Rev Iberoam Cir Mano.* 2014;42:97-106.
65. Peimer CA, McGoldrick CA, Kaufman G. Nonsurgical Treatment of Dupuytren Contracture: 3-Year Safety Results Using Collagenase *Clostridium histolyticum*. *J Hand Surg.* 2013;38(10):e52.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Artículo	Fecha	Tipo	Evolución	Centro	País de origen	Diseño del estudio	Seg	Severidad	Dosis	Ciclo tto	Medida	Extensión
Hurst ⁶	2009	R	P	M	USA	Doble ciego randomizado 2:1	90	CORD	E	1-3 (1,44)	ROM	24
Gilpin ¹⁴	2010	R	P	M	Australia	Doble ciego randomizado 2:1 + Abierto	90	CORD	E	1-3 (1,5)	ROM	24
Spanholtz ¹⁸	2011	S	P	U	Alemania	Serie de casos. Seguimiento	14	Tubiana	E	(1-3)	Def ext	24-30
Coleman ⁵⁷	2012	S	P	U	Australia	1er paso 1 dosis y 2º paso 2 dosis en la misma mano	270	CORD	E	1	ROM	24
Peimer ⁹	2013	S	P	M	Europa-Australia-USA	Seguimiento CORD I + CORD II + JOINT I + JOINT II	1095	CORD	E	(1-3)	ROM	
Peimer ⁶⁵	2013	S	R	M	USA	Retrospectivo sobre historias clínicas	30	CORD	E	1,08 (1-3)	ROM	24
Vollbach ¹⁹	2013	C	P	U	Alemania	Comparativo con Fasciectomia	365		E		ROM	
Skirven ³²	2013	C	P	U	USA	Comparativo IFP con fisioterapia y sin ella	30	CORD	E	1	Def ext	24
Marmol ⁴³	2013	S	P	U	España	Seguimiento	30	Tubiana	E	1	Def ext	24
McMahon ³⁵	2013	S	P	M	USA	Retrospectivo sobre historias clínicas	450		E		Def ext	24
Alberton ⁴⁴	2013	S	P	U	Italia	Limitado a 1 dosis	180	Tubiana	E	1	Def ext	24
Martin-Ferrero ⁴⁵	2013	S	R	U	España	Limitado a 1 dosis	365	Tubiana	E	1	Def ext	24
Nydick ²⁴	2013	C	P	U	USA	Comparativo con Aponeurotoma con aguja	180		E	1-3	Def ext	24
Sanjuan ²⁸	2013	C	R	U	España	Estudio de Costes	180	Tubiana	E	1	Def ext	24
Witthaut ¹⁵	2013	S	P	M	USA-Australia-Europa	Abierto	270	CORD	E	1-3 (1,4)	ROM	24
Binter ⁵¹	2014	S	R	U	Austria	Revisión retrospectiva	365	CORD	E	1	ROM	24
Mickelson ⁴⁰	2014	R	P	U	USA	Diferencias entre tiempo extensión	30		E	1	Def ext	1-7 días
Considine ⁵²	2014	S	P	U	Irlanda	Seguimiento	45		E	1	Def ext	24
Garcia-Olea ⁶⁴	2014	S	P	M	España	Seguimiento	365		E		Def ext	
Muppavarapu ²⁰	2014	C	R	U	USA	Comparativo con Fasciectomia	426	CORD	E	1,08 (1-3)	ROM	24-48
Sood ³⁰	2014	S	R	U	USA	Selección de pacientes "Veteranos"	369	Propio	E	1,6 (1-3)	Def ext	24
Coleman ⁴⁶	2014	C	R	M	USA-Australia	Dos dosis en la misma mano en un tiempo	60		E	1	ROM	24
Leclere ³³	2014	S	R	U	Suiza	Inyección asistida por ecografía	300		E	1,17 (1-3)	Def ext	24
Povlsen ²¹	2014	C	P	U	UK	Comparativo con Fasciectomia			E	1	ROM	72
Manning ⁴¹	2014	S	R	U	UK	Comparación de los tiempos de extensión tras la inyección	98		E	1	Def ext	48
Warwick ³⁸	2014	S	P	M	Europa	Recuperación funcional y recursos sanitarios	180		AV	1-2	Def ext	24-48 x

Verheyden ³⁹	2014	S	R	U	USA	Revisión y aumento de dosis	60		AV	1	Def ext	24
Perez-Giner ⁵³	2015	S	P	U	España	Seguimiento	90	CORD	E	1,19 (1-3)	Def ext	24
Considine ⁵²	2015	S	P	U	Irlanda	Limitado a una dosis	45	CORD	E	1	Def ext	48
Zhou ²²	2015	C	R	M	Holanda	Comparativo con Fasciectomia	84	CORD	E	(1-3)	Def ext	24-72
Kaplan ⁴²	2015	S	P	M	USA	Randomizado. Extensión a distintos tiempos	90	CORD	E	1	Def ext	24-96
Gaston ¹⁷	2015	S	P	M	USA-Australia-Nueva Zelandia-Europa	Dos dosis en la misma mano	60	CORD	DB	1	ROM	24-48-72
Atroschi ⁴⁷	2015	S	P	U	Suecia	Seguimiento	21	CORD	AV	1 - 2	Def ext	24-48 x
Tay ²³	2015	C	R	U	Malaysia	Comparativo con Fasciectomia	730		E	1-3	Def ext	24
Waters ³¹	2015	S	R	M	USA	Pacientes con inmunosupresión crónica	201	CORD	E	1	Def ext	24-48
Haerle ³⁷	2015	S	P	M	Alemania	Abierto, Sin intervención	365		E	1-3	Def ext	24
Stromberg ²⁵	2016	C	P	U	Suecia	Comparación con Aponeurotomía (solo MCP)	365	CORD	E	(1-2)	Def ext	24
Murphy ²⁹	2016	S	P	U	UK	Análisis de costes	690	CORD	E	1,1 (1-2)	Def ext	48
Odinsson ⁵⁰	2016	S	P	U	Noruega	Seguimiento	365		E	0,8 (1-3)	Def ext	48
Arora ⁵⁸	2016	S	R	U	Austria	Seguimiento	365	CORD	E	1-3	Def ext	24
Hirata ⁵⁴	2016	S	P	M	Japón	Abierto	365	CORD	E	1,2 (1-3)	ROM	24
Verstreken ⁵⁵	2016	S	P	M	Bélgica	Multicentrico	90	CORD	E	(1-3)	ROM	
Malafa ⁶¹	2016	S	R	U	USA	Seguimiento	180	CORD	E	1 (1-3)	Def ext	24
Scherman ²⁶	2016	C	P	M	Suecia	Comparativo con Aponeurotomía	365		E	1	Def ext	24-72
Bear ³⁴	2017	S	P	M	USA-Australia-Europa	Valoración nuevos ttos tras recurrencia	365	CORD	E	1,23 (1-3)	ROM	24
Lauritzon ⁴⁸	2017	S	P	U	Suecia	Seguimiento	730		AV	1	Def ext	24-48
Grandizio ⁴⁹	2017	S	R	U	USA	Una dosis en una articulación y resto de vial en otra cuerda	30	CORD	AV	1	Def ext	24
Hansen ⁵⁹	2017	S	P	U	Dinamarca	Comparación resultados MCF e IFP	365	CORD	E	1,2 (1-3)	Def ext	24
Keller ⁶⁰	2017	S	P	U	Austria	Seguimiento	365		E	(1-3)	Def ext	24
Skov ²⁷	2017	C	P	U	Dinamarca	Comparación con Aponeurotomía (solo IFP)	730		E	1	Def ext	24

Tipo; R: Randomizado, C: Cohortes, S: Serie de casos. Centro; U: Unicentrico, M: Multicentrico. Evolucion; P: Prospectivo, R: Retrospectivo. Seg: Seguimiento en días. Severidad: Criterios de severidad adoptados en el estudio. Dosis; E: estándar. AV: Todo el vial, DB: Doble dosis. Ciclo tto: Numero de dosis estipuladas en el protocolo, entre paréntesis la media de inyecciones por paciente. Medida: Tipo de medida del resultado del tratamiento, ROM: Range of Movement; Def Ext: Deficit de extensión. Extension: Tiempo transcurrido desde la inyección de CCH hasta la extensión en días (x indica la realización entre 24-48 h a elección del cirujano).

Tabla 2. Características demográficas de los estudios analizados.

Artículo	Fecha	N CCH	Edad Media	Varones (%)	TTO previo	Hª Fam
Hurst ⁶	2009	203	62,7	171	79	85
Gilpin ¹⁴	2010	66	63,8	39	28	22
Spanholtz ¹⁸	2011	8	62,5	6		
Coleman ⁵⁷	2012	12	63,7	11	5	6
Peimer ⁹	2013	643	66	542		278
Peimer ⁶⁵	2013	463	65,5	342		
Vollbach ¹⁹	2013	14				
Skirven ³²	2013	21	63	19	12	
Marmol ⁴³	2013	15	64			
McMahon ³⁵	2013	64	N/A	31		
Alberton ⁴⁴	2013	40	66	36		
Martin-Ferrero ⁴⁵	2013	35	68,1	35	3	
Nydick ²⁴	2013	29	67	25		
Sanjuan ²⁸	2013	91	65,1	38		
Witthaut ¹⁵	2013	587	63,7	498	308	245
Binter ⁵¹	2014	37	66	32	0	
Mickelson ⁴⁰	2014	43	64,5	35	10	19
Considine ⁵²	2014	10	66	10	2	
Garcia-Olea ⁶⁴	2014	148	64	140	24	44
Muppavarapu ²⁰	2014	73	64	61	24	
Sood ³⁰	2014	16	69,9	16		2
Coleman ⁴⁶	2014	60	64	51	26	25
Leclere ³³	2014	33	64,4	28		
Povlsen ²¹	2014	10				
Manning ⁴¹	2014	45	63	33	8	
Warwick ³⁸	2014	144	N/A	119		
Verheyden ³⁹	2014	40	66	38		
Perez-Giner ⁵³	2015	10	65,6	7		
Considine ⁵²	2015	104	61	83	27	56
Zhou ²²	2015	37	65,5	34		
Kaplan ⁴²	2015	714	64	616	376	337
Gaston ¹⁷	2015	164	70	134	23	
Atroshi ⁴⁷	2015	29	65	13		
Tay ²³	2015	237	64			
Waters ³¹	2015	8	66			
Haerle ³⁷	2015	86	65,1	69		28
Stromberg ²⁵	2016	69	66	56	0	34
Murphy ²⁹	2016	20	64,8	20		11
Odinsson ⁵⁰	2016	77	69	66		
Arora ⁵⁸	2016	120	62			
Hirata ⁵⁴	2016	77	68	70	35	
Verstreken ⁵⁵	2016	104	64,4	85	85	47
Malafa ⁶¹	2016	36	65,1	33		
Scherman ²⁶	2016	56		36		
Bear ³⁴	2017	52	66,5	50	52	
Lauritzon ⁴⁸	2017	48	68	38	6	
Grandizio ⁴⁹	2017	34	65	23		5
Hansen ⁵⁹	2017	212	66	195	0	
Keller ⁶⁰	2017	120	62	107		
Skov ²⁷	2017	29	62	45		

N CCH: Número de pacientes tratados con CCH en el estudio. TTO Previo: Número de pacientes de la serie que han recibido tratamiento previo para la ED en el dedo tratado con CCH (cualquiera). Hª Fam: Número de pacientes con historia familiar de ED en la serie.



Tabla 3. Estudios con seguimiento a menos de un año.

Artículo	Fecha	Seg	N total	N MCF	N IFP	PEP	PEP MCF	PEP IFP	SEC	SEC MCF	SEC IFP	Corr Me In	MCF	IFP	Corr media	Corr MCF	Corr IFP	% Total	% MCF	% IFP
Hurst ⁶	2009	90	203	133 (65)	70 (34)	130 (64)	102 (76)	28 (40)	73 (35)	31 (23)	42 (60)				36,7	41	29	79	87	64
Gilpin ¹⁴	2010	90	45	20 (44)	25 (55)	20 (44)	13 (65)	7 (28)	25 (55)	7 (35)	18 (72)				25,4	42	32	70,5	79,5	57,6
Spanholtz ¹⁸	2011	14	16												33	33	32			
Coleman ⁵⁷	2012	270	36	22 (61)	14 (38)										29,7	29	31	79,7	83,1	74,3
Peimer ⁶⁵	2013	30	629	398 (63)	231 (36)	284 (45)	222 (55)	62 (26)	125 (19)	62 (15)	63 (27)					38	34	75	81	66
Skirven ³²	2013	30	22		22 (100)												49			88
Marmol ⁴³	2013	30	31	24 (77)	7 (22)	31 (100)	24 (100)	7 (100)							44	47		98	100	94
Alberton ⁴⁴	2013	180	40	32 (80)	8 (20)	29 (72)						60	41	67	60	59	67			
Nydick ²⁴	2013	180	34	14 (41)	5 (14)											30	24			
Sanjuan ²⁸	2013	180	62	31 (50)	31 (50)											42	32	70	88	52
Witthaut ¹⁵	2013	270	879	531 (60)	348 (39)	497 (56)	369 (69)	128 (36)	175 (19)	101 (19)	74 (21)					55	25	72,6	84	55,2
Mickelson ⁴⁰	2014	30	45	24 (53)	21 (46)	22 (48)	14 (58)	8 (38)	22 (48)	10 (41)	12 (57)					45	48	46,5	45	48
Considine ⁵²	2014	45	13													54	30			
Coleman ⁴⁶	2014	60	120	75 (62)	45 (37)	72 (60)	57 (76)	15 (33)							57	32	27		86	66
Manning ⁴¹	2014	98	50	42 (84)	8 (16)		39 (92)						49	48		49	74	51	94	50
Warwick ³⁸	2014	180	521										49	45		43	33			
Verheyden ³⁹	2014	60		38 (N/A)	30 (N/A)		27 (71)	13 (43)					38	36		33	31		85	76
Perez-Giner ⁵³	2015	90	13	12 (92)	5 (38)	13 (100)	12 (100)	5 (100)								54	30			
Considine ⁵²	2015	45	66	33 (50)	33 (50)				39 (59)	25 (75)	14 (42)					13	24			
Zhou ²²	2015	84					29 (N/A)									45				
Kaplan ⁴²	2015	90	1448	896 (61)	552 (38)	437 (30)	579 (64)	158 (28)	458 (31)	221 (24)	237 (42)	27			70			74	84	60
Gaston ¹⁷	2015	60	159												55	39	28			
Atroshi ⁴⁷	2015	21	29	21 (72)	8 (27)											33	19		83	32
Waters ³¹	2015	201	13	7 (53)	6 (46)										13	38	43			
Verstreken ⁵⁵	2016	90	111	74 (66)	40 (36)	72 (64)	58 (78)	14 (35)	28 (25)	23 (31)	5 (12)				45			86,1		
Malafa ⁶¹	2016	180	47	40 (85)	7 (14)	36 (76)									40	41	38			
Grandizio ⁴⁹	2017	30	34			32 (94)	20 (N/A)	12 (N/A)							83	45	39		95	80

Seg: Tiempo de seguimiento. N: Número de casos. MCF: Articulación metacarpofalangaica. IFP: Articulación interfalangaica proximal. PEP: Primary End Point. SEC: Secondary End Point. Corr Me In: Corrección Media en punto de corte intermedio. Corr Media: Corrección Media Final. % Total: Porcentaje de corrección del dedo tratado al final del seguimiento. % MCF: Porcentaje de corrección de la articulación MCF al final del seguimiento. % IFP: Porcentaje de corrección de la articulación IFP al final del seguimiento.

Tabla 4. Estudios con seguimiento a más de un año.

Artículo	Fecha	Seg	N total	N MCF	N IFP	PEP	PEP MCF	PEP IFP	SEC	SEC MCF	SEC IFP	Corr Me In	MCF	IFP	Corr Media	Corr MCF	Corr IFP	% Total	% MCF	% IFP
Peimer ⁹	2013	1095	1080	648 (60)	432 (40)	623 (57)	451 (69)	172 (39)	301 (27)	152 (23)	149 (34)				21	28	15			
Vollbach ¹⁹	2013	365	16									33			31					
McMahon ³⁵	2013	450	64	46 (71)	18 (28)							41	47	25	33	42	10			
Martin-Ferrero ⁴⁵	2013	365	35	30 (85)	5 (14)								56	63		60	58			
Binter ⁵¹	2014	365	40	14 (35)	8 (20)	21 (52)														
Garcia-Olea ⁶⁴	2014	365	156	58 (37)	16 (10)								38	50		35	23			
Muppavarapu ²⁰	2014	426	100	56 (56)	44 (44)	29 (29)	26 (46)	3 (6)							28	21	37			
Sood ³⁰	2014	369	27	18 (66)	9 (33)				27 (100)	18 (100)	9 (100)					36	29		83,3	55,6
Leclere ³³	2014	300	52										33	31		28	21			
Tay ²³	2015	730	298	99 (33)	56 (18)	146 (48)	95 (95)	51 (91)	8 (2)	3 (3)	5 (8)					45	56	96	97	91
Haerle ³⁷	2015	365	86	63 (73)	23 (26)								28	20		31	8			
Stromberg ²⁵	2016	365	69	69 (100)		61 (88)	61 (88)					50	50		47	47				
Murphy ²⁹	2016	690											45	18		35	6			
Odinsson ⁵⁰	2016	365	109	70 (64)	71 (65)	84 (77)	56 (80)	28 (39)					32	23		28	16			
Arora ⁵⁸	2016	365	120			85 (70)			31 (25)							28	30			
Hirata ⁵⁴	2016	365	77	47 (61)	30 (38)	66 (85)	44 (93)	22 (73)	3 (3)	0 (0)	3 (10)				40	42	35	91	97	83
Scherman ²⁶	2016	365	56	40 (71)	16 (28)							48	55	3	45	50	-2	75		
Bear ³⁴	2017	365	51	31 (60)	20 (39)	18 (35)	11 (35)	7 (35)							32	33	31		83	69
Lauritzon ⁴⁸	2017	730	50									66	49	17	59	45	14			
Hansen ⁵⁹	2017	365	235	170 (72)	65 (27)	104 (44)	76 (44)	28 (43)				47	47	47		47	39		91	76
Keller ⁶⁰	2017	365	120			85 (70)										28	18			
Skov ²⁷	2017	730	29		29 (100)						8 (27)				40		8			

Seg: Tiempo de seguimiento. N: Número de casos. MCF: Articulación metacarpofalangaica. IFP: Articulación interfalangaica proximal. PEP: Primary End Point. SEC: Secondary End Point. Corr Me In: Corrección Media en punto de corte intermedio. Corr Media: Corrección Media Final. % Total: Porcentaje de corrección del dedo tratado al final del seguimiento. % MCF: Porcentaje de corrección de la articulación MCF al final del seguimiento. % IFP: Porcentaje de corrección de la articulación IFP al final del seguimiento.

APENDICE A: Seguimiento de todos los estudios analizados

Artículo	Fecha	Seg	N total	N MCF	N IFP	PEP	PEP MCF	PEP IFP	SEC	SEC MCF	SEC IFP	Corr media	Corr MCF	Corr IFP	% Total	% MCF	% IFP
Hurst	2009	90	203	133 (65)	70 (34)	130 (64)	102 (76)	28 (40)	73 (35)	31 (23)	42 (60)	36,7	41	29	79	87	64
Gilpin	2010	90	45	20 (44)	25 (55)	20 (44)	13 (65)	7 (28)	25 (55)	7 (35)	18 (72)	25,4	42	32	70,5	79,5	57,6
Spanholtz	2011	14	16									33	33	32			
Coleman	2012	270	36	22 (61)	14 (38)							29,7	29	31	79,7	83,1	74,3
Peimer	2013	30	629	398 (63)	231 (36)	284 (45)	222 (55)	62 (26)	125 (19)	62 (15)	63 (27)		38	34	75	81	66
Vollbach	2013	365	16									33					
Skriven	2013	30	22		22 (100)									49			88
Marmol	2013	30	31	24 (77)	7 (22)	31 (100)	24 (100)	7 (100)				44	47		98	100	94
McMahon	2013	450	64	46 (71)	18 (28)							41	47	25			
Alberton	2013	180	40	32 (80)	8 (20)	29 (72)						60	41	67			
Martin-Ferrero	2013	365	35	30 (85)	5 (14)								56	63			
Nydick	2013	180	34	14 (41)	5 (14)								30	24			
Sanjuan	2013	180	62	31 (50)	31 (50)								42	32	70	88	52
Witthaut	2013	270	879	531 (60)	348 (39)	497 (56)	369 (69)	128 (36)	175 (19)	101 (19)	74 (21)		55	25	72,6	84	55,2
Mickelson	2014	30	45	24 (53)	21 (46)	22 (48)	14 (58)	8 (38)	22 (48)	10 (41)	12 (57)		45	48	46,5	45	48
Considine	2014	45	13										54	30			
Garcia-Olea	2014	365	156	58 (37)	16 (10)								38	50			
Coleman	2014	60	120	75 (62)	45 (37)	72 (60)	57 (76)	15 (33)				57	32	27		86	66
Leclere	2014	300	52										28	21			
Povlsen	2014		10										20	17			
Manning	2014	98	50	42 (84)	8 (16)		39 (92)						49	74	51	94	50
Warwick	2014	180	521										43	33			
Verheyden	2014	60		38 (N/A*)	30 (N/A*)		27 (71)	13 (43)					33	31		85	76
Perez-Giner	2015	90	13	12 (92)	5 (38)	13 (100)	12 (100)	5 (100)					54	30			
Considine	2015	45	66	33 (50)	33 (50)				39 (59)	25 (75)	14 (42)		13	24			
Zhou	2015	84						29 (N/A)					45				
Kaplan	2015	90	1448	896 (61)	552 (38)	437 (30)	579 (64)	158 (28)	458 (31)	221 (24)	237 (42)	70			74	84	60
Gaston	2015	60	159									55	39	28			
Atroschi	2015	21	29	21 (72)	8 (27)								33	19		83	32
Waters	2015	201	13	7 (53)	6 (46)							13	38	43			
Haerle	2015	365	86	63 (73)	23 (26)								28	20			
Stromberg	2016	365	69	69 (100)		61 (88)	61 (88)					50	50				
Murphy	2016	690											45	18			
Odinsson	2016	365	109	70 (64)	71 (65)	84 (77)	56 (80)	28 (39)					32	23			
Hirata	2016	365	77	47 (61)	30 (38)	66 (85)	44 (93)	22 (73)	3 (3)	0 (0)	3 (10)	40	42	35	91	97	83
Verstreken	2016	90	111	74 (66)	40 (36)	72 (64)	58 (78)	14 (35)	28 (25)	23 (31)	5 (12)	45			86,1		
Malafa	2016	180	47	40 (85)	7 (14)	36 (76)						40	41	38			
Scherman	2016	365	56	40 (71)	16 (28)							45	55	3	75		
Lauritzon	2017	730	50									66	49	17			
Grandizio	2017	30	34			32 (94)	20 (N/A)	12 (N/A)				83	45	39		95	80
Hansen	2017	365	235	170 (72)	65 (27)	104 (44)	76 (44)	28 (43)				47	47	47		91	76

Seg: Tiempo de seguimiento. N: Número de casos. MCF: Articulación metacarpofalangaica. IFP: Articulación interfalangaica proximal. PEP: Primary End Point. SEC: Secondary End Point. Corr Me In: Corrección Media en punto de corte intermedio. Corr Media: Corrección Media Final. % Total: Porcentaje de corrección del dedo tratado al final del seguimiento. % MCF: Porcentaje de corrección de la articulación MCF al final del seguimiento. % IFP: Porcentaje de corrección de la articulación IFP al final del seguimiento.

2.8-. VALORACIÓN DE LAS COMPLICACIONES CON EL TRATAMIENTO CON COLAGENASA CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

La parte correspondiente a la valoración de las complicaciones con el tratamiento con colagenasa Clostridium Histolyticum se presenta en formato de un artículo científico publicado en la revista BioDrugs. Consistió en un análisis de la bibliografía existente en cuanto a los cambios de la técnica de administración del fármaco inicial, estableciéndose una agrupación de los efectos secundarios según su mecanismo de fisiopatológico de origen.

***Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P,
Gomez-Herrero D.***

***Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of
Dupuytren Disease: A Systematic Review.***

BioDrugs. 2017 Apr;31(2):105–15.

ADVERSE EFFECTS OF COLLAGENASE IN THE TREATMENT OF DUPUYTREN DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

Publicado en:

BioDrugs. 2017 Apr;31(2):105-115

**Factor de Impacto 2017:
2.835**

Cuartil: Q2

(Pharmacology 100/256)

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,2}

Francisco J Carrera-Hueso ³

Pedro Vázquez-Ferreiro ^{4,2}

Diego Gomez-Herrero ^{5,2}

FILIACIÓN

1 MS. Orthopedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain

2 PhD Student. University of Granada, Spain.

3 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital DrMoliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

4 MD. Ophthalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

5 Pharmacy Service. Hospital Nisa Rey Don Jaime, Castellón, Spain

ABSTRACT

BACKGROUND

Collagenase clostridium histolyticum (CCH) has proven to be both safe and effective in the treatment of Dupuytren disease. The medium-term outcomes are similar to those achieved with surgery and most adverse effects are self-limiting and are considered to be mild or moderate.

OBJECTIVE

A systematic review of the adverse effects of CCH in DD since the release of the drug to evaluate incidence, severity, classification, and definitions.

METHODS

Analysis of the literature regarding modifications to the original treatment protocol and grouping of adverse effects according to their pathophysiological origin.

RESULTS

Twenty-eight clinical studies and five case reports/series analyzing 4456 patients with a mean age of 63.6 years were included. Mean follow-up was 7.07 months (range, 3-24 months) and the mean number of patients per study was 148 (range, 5-1082 patients).

Adverse effects reported by the studies were not classified into groups. The most common effects were peripheral edema (54.4%), bruising (42.9%), and upper limb pain (28.3%). Significant biases were observed for use of terminology, demarcation of sites of involvement, severity criteria, and assessment methods.

CONCLUSION

A simpler and clearer consensus-based classification system would enable better evaluation and comparison of the adverse effects of CCH in the treatment of Dupuytren disease. Consideration of inflammatory phenomena as part of the mechanism of action of the drug would significantly reduce overall adverse effect rates.

KEY WORDS

Collagenase, clostridium histolyticum, Dupuytren disease, Peyronie's disease, Mechanism of action.

1. INTRODUCTION

Collagenase clostridium histolyticum (CCH) has been shown to be a safe and effective treatment for Dupuytren disease, and medium-term outcomes are similar to those achieved with surgery [1]. The treatment, however, is not exempt from adverse effects. Although most of these are self-limiting and mostly mild or moderate [2,3], some authors have reported an alarming incidence [4]. In fact, almost all patients experience at least one adverse effect attributed to CCH [3].

The adverse effects of CCH are due to the agent's dual immunological and inflammatory mechanism of action. Because of its bacterial origin, CCH triggers an immune response [5], but it also has enzymatic activity that disrupts the extracellular matrix and triggers an inflammatory response [6] due to the release of collagen fragments and the degradation of collagen. The recommended dose of CCH powder is 0.58 mg per injection and the volume of solvent required for reconstitution is determined by the type of finger joint being treated (metacarpophalangeal (MCP) or proximal interphalangeal (PIP)).

It is difficult to accurately assess the adverse effects of CCH as the original injection protocol described by Hurst et al. [2] has been modified on numerous occasions using very different approaches. Moreover, studies have used inconsistent nomenclature to describe, evaluate, and classify adverse effects.

The main aim of this systematic review was to evaluate the adverse effects reported for the use of CCH in DD since the drug was first marketed, with a focus on incidence, severity, classification, and definitions.

2. METHODS AND MATERIAL

The PubMed, ProQuest, and Web of Science databases were searched from January 1, 2008 to July 1, 2016 using the following strategy: (Dupuytren's disease [MeSH Terms]) AND (collagenase [MeSH Terms] OR clostridium histolyticum [MeSH Terms]). The same terms were then used without Boolean operators.

This search was supplemented by a hand-search of key articles and a gray literature search of the Teseo doctoral thesis database, the U.S. National Institutes of Health ClinicalTrials.gov registry, and key conference proceedings from the previous 5 years.

The criteria for the inclusion of articles in the systematic review were descriptions of the clinical use of CCH in patients with an initial contracture of 20° or more, use of a control group (clinical trials, case-control studies, and cohort studies), clinical series, a follow-up period of at least 30 days, and publication in English, Spanish, French, or Italian. To compile a more complete list of adverse effects reported for CCH, we also analyzed case reports and series describing serious adverse events.

KEY POINTS

- Secondary effects of the Collagenase Clostridium Histolyticum are due to a dual phenomenon: inflammatory due to the degradation of collagen, and immunological due to its bacterial origin.
- So far, the published literature focuses on the outcome of the treatment at short and medium term. There are no studies based on the mechanism, incidence or impact of the secondary effects after the treatment.
- Consistent criteria are needed concerning the definition of secondary effects to carry out further comparative studies.

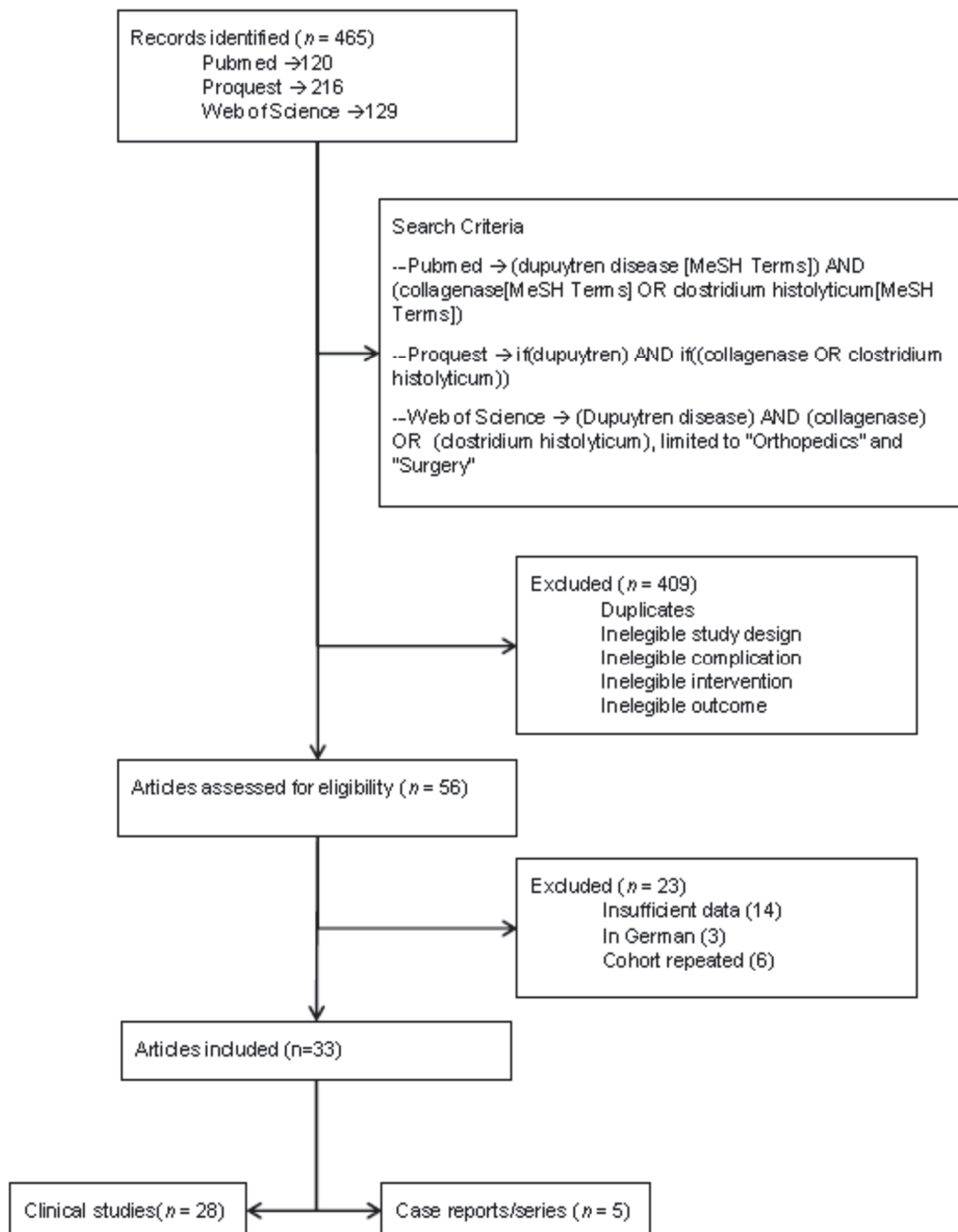
Two authors (RSC and FJCH), working independently, recorded relevant data from the selected studies using a structured form, and any discrepancies were resolved by a third party (PVF). The STROBE scale for assessing study quality was applied separately by two investigators, with calculation of mean scores for each study. Discrepancies in this case were also resolved by consensus with a third researcher.

The main variables recorded were study characteristics and design, interventions, CCH

dozes, use of anesthesia during any stage of treatment, and time of finger extension.

Figure 1. Flowchart showing article identification and selection. MESH Medical Subject Heading

Flowchart showing article identification and selection



Funding sources, where mentioned, were also recorded. In studies with one comparison group, data were only collected from the group treated with CCH, and the size of the group was used as the sample size.

The literature was also reviewed to identify modifications to the original injection protocol described by Hurst et al. [2]. Adverse effects were classified into four groups based on their pathophysiological mechanism of action. The terminology used to record the adverse effects was the same as that used by each author.

3. RESULTS

3.1. Search results

The initial search yielded 465 publications (Figure 1). After the exclusion of duplicate studies and the screening of abstracts to identify studies that did not meet the inclusion criteria, 56 studies were shortlisted for full-text review. Of these, 23 were further excluded: 14 with insufficient data on adverse effects (despite contacting the authors), three written in German, and six describing cohorts featured in other studies (subgroup analyses). The final number of articles included in our review was thus 33, of which five were case reports or series. Inter-rater agreement on the quality of reporting of relevant STROBE items was very high ($\kappa > 0.85$).

Adverse effects considered by the authors as serious or worthy of special consideration in the full-text reviews were assessed, together with complications described in case reports or series that were not reported in any of the other texts.

3.2. Clinical study results

The 28 clinical publications analyzed included two clinical trials, three case-control studies, and 23 cohort studies (Table 1). Mean follow-up per patient was 7.07 months (range 3-24 months) and the mean number of patients per study was 148, ranging from just five patients in a series focusing on DD of the thumb [9] to 1082 patients in a report of patients from 11 clinical studies [3]. The mean age of the

patients was 63.6 years. There were 14 single-center studies and 14 multicenter studies.

The two clinical trials—Collagenase Option for the Reduction of Dupuytren's (CORD) I [2] and CORD II [7] studies conducted respectively in the United States and Australia following the pivotal trials of the drug—compared CCH with placebo. Two of the three case-control studies, compared CCH with fasciectomy surgery [23, 27] and the other one compared collagenase injection with needle aponeurotomy [14]. They also compared the effect of the intervention with the treatment of the adjacent joint on the same finger. The 23 cohort studies described clinical follow-up of patients treated with CCH [3-4, 8, 11-13, 15, 18, 20, 22, 27, 29, 30, 31] and modifications to the original protocol [2], such as increased doses [19, 21, 25, 26], time of manipulation [17, 24, 25], and the treatment of specific locations (thumb) [9] or patients [28].

Eighteen of the studies were prospective and 10 were retrospective. For the analysis of adverse effects, we also included five case reports and series and three adverse effects that were not described in the other studies.

The comparison of variables between studies was prone to considerable bias as the methods and criteria varied greatly from one study to the next. Most of the studies described clinical follow-up only, but there was also a mix of study designs, such as cohort studies that used different protocols [3, 8, 11, 18], open-label studies (e.g., JOINT [15] and RedDUCTo [29]), and studies such as CORD II [7] that started as a double-blind randomized controlled trial and continued as an open-label trial. We also identified early interventions (e.g., use of ultrasound-guided injection [16]) that may have influenced adverse effect outcomes. Other modifications to the original protocol were related to administration of anesthesia prior to injection or manipulation and variations in doses, time of finger manipulation, and follow-up duration.

The 28 studies described results for 4456 patients. The overall rate of adverse effects was reported in 13 studies [2, 4, 7, 12-15, 17-22], and

ranged from 46% (in a study that did not count the most common adverse effects, such as hand edema [4]) to 100% [7,14,19,21,22,28].

Only four studies [4, 7, 12, 15] specified whether patients experienced more than one adverse effect and again, the rates varied greatly (from 15% [12] to 100% [7]).

Most of the adverse effects reported were self-limiting and resolved within approximately two weeks to a month [2-4,9,12,15,17,18,21,26,28,31]. With the exception of a few cases, such as cutaneous lacerations [12, 26], there was no mention of how long it took different types of effects to resolve. In one study [29], half of the adverse effects were still present a month after the treatment, while in another [31], they had practically all disappeared after this period.

The most common adverse effects were peripheral edema (n = 2425 [54.4%]), contusion or bruising (n = 1915 [42.9%]), and upper limb pain (n = 1258 [28.3%]). Peripheral edema was included as an upper limb complication when a distinction was made between upper limb and injection site complications. Overall, peripheral edema was poorly defined, and none of the articles specified whether it referred to the rest of hand or to the forearm and/or upper arm (Table 2).

3.3. Classification and terminology

There is no established classification system for reporting the adverse effects of CCH. Most of the studies included lists of the effects in the text or summarized their frequency in a table. Three studies classified effects according to their severity: mild (temporary and well tolerated), moderate (causing discomfort and disrupting basic activities of daily living), or severe (causing considerable disruption of basic activities of daily living, disability, and/or death) [19, 20, 25]. The CORD I, II and J studies did not report adverse effects with an incidence of less than 5% [2,7,31]. Another six articles excluded some milder adverse effects but they all still reported rates of above 60% [4,9,13,21,27,29]. In one of these six studies, Warwick et al. [4]

only recorded complications that they deemed to be clinically relevant. Severe adverse effects were described within in the text in many cases, but were rarely included in tables or lists of general adverse effects (Table 3).

3.4. Classification according to mechanism of action

As mentioned, CCH has a dual immunological and inflammatory mechanism of reaction related to the bacterial origin of the protein and the enzymatic degradation of collagen [5, 6]. These effects are initially observed at the injection site and may subsequently extend to the entire upper limb with involvement of the axilla. For our analysis, we classified non-serious adverse effects into four groups: inflammatory, immunological, pain-related, and other.

Adverse effects of an inflammatory nature were the most common. They affect the injection site and their severity varies with the intensity of the inflammatory process. Many patients experience more than one type of inflammatory effect. The typical sequence of development is erythema < edema < swelling < ecchymosis (where there is already slight extravasation of blood) < hematoma < blisters (due to alteration of the basement membrane in the dermis) < blood blisters (associated with vascular damage) < hemorrhage (associated with skin rupture) < skin laceration < necrosis. We encountered the first evidence of classification bias at this stage in relation to the difficulty of clearly distinguishing between the different stages of the inflammatory process and a lack of criteria for accurately determining extent of involvement and severity. Although Hirata et al. [31] used this inflammation-based classification system, they stated that most adverse effects were due to local reactions (which would be logical), and indicated only their severity. Injection of CCH outside the cord can produce local phenomena affecting the tendon, including rupture of pulleys and tendons. Inflammation extending to the upper limb can follow the same pattern, and joints

Table 1-. Studies included and their characteristics.

AUTHOR*	YEAR	COUNTRY	LOC.	TYPE	DOSE	TIME	N	AGE	STUDY DESIGN	COMPARISON GROUP	ANEST	EXT
Hurst [2]	2009	USA	M	R	S	3	308	62.70	Double-blind randomized 2:1	CCH (n = 204), Placebo (n = 104)	N	24
Gilpin [7]	2010	Australia	M	R	S	12	66	63.80	Double-blind randomized 2:1 + open-label	CCH (n = 45), Placebo (n = 21)	N	24
Peimer [8]	2012	USA	M	CH	S	12	115	N/A	MedWatch program - cases report	N/A	N ¥	24 ¥
Bendon [9]	2012	UK	S	CH	S	3	5	64.00	Single dose only	Thumbs only	Y	24
Coleman [10]	2012	Australia	S	CH	S	3	12	63.70	1st step 1 dose and 2nd step 2 doses in the same hand	NO	1st inj.	24
McMahon [11]	2013	USA	M	CH	S	15	64	N/A	Retrospective chart review	N/A	Y	24
Alberton [12]	2013	Italy	S	CH	S	6	40	66.00	Single dose only	N/A	Y	24
M. Ferrero [13]	2013	Spain	S	CH	S	12	35	68.10	Single dose only	NO	S †	24
Nydic [14]	2013	USA	S	CC	S	6	29	67.00	Comparison with needle aponeurotomy	CCH (n = 29), PNF (n = 30)	Y	24
Witthaut [15]	2013	USA, Aus, Eur.	M	CH	S	9	587	63.70	Open-label	JOINT I (n = 201) JOINT II (n = 386)	NR	24
Leclere [16]	2014	Switzerland	S	CH	S	6	33	64.40	Ultrasound-guided injection	NO	Y ‡	24
Peimer [3]	2014	USA, Aus, Eur.	M	CH	S	12*	1082	63.00	Review of 11 phase I-III clinical trials	NO	NR	N/A
Manning [17]	2014	UK	S	CH	S	3,5	45	63.00	Time to extension after injection	NO	Y	48
Sood [18]	2014	USA	S	CH	S	3	16	69.90	Retrospective chart review	NO	N/A	24
Coleman [19]	2014	USA, Aus	M	CH	DB	2	60	64.00	Two simultaneous doses in the same hand	NO	S	24
Warwick [20]	2014	Europe	M	CH	S	6 2	249	60.00	Functional recovery and sanitary resources	NO (POINTX)	S	N/A
Verheyden [21]	2014	USA	S	CH	WV	1	144	N/A	Review of use of increased dose	NO	Y	24
Considine [22]	2015	Ireland	S	CH	S	1,5	13	65.60	Single dose only	NO	Y §	48
Zhou [23]	2015	Netherlands	M	CC	S	3	104	61.00	Comparison with fasciectomy	CCH (n = 104), FSC (n = 114),	Y	24-72
Kaplan [24]	2015	USA	M	CH	S	3	37	65.50	Extension at different times. Randomized	1 day (n = 13), 2 days (n = 11), 4 days (n = 13)	Y	24-96
Gaston [25]	2015	USA, Aus, NZ, Eur	M	CH	DB	2	714	64.00	Two doses in the same hand	NO	S	24-72
Atroshi [26]	2015	Sweden	S	CH	WV	1 **	164	70.00	Follow-up	Comparison of increasing doses	Y	24-48
Tay [27]	2015	Malaysia	S	CC	S	24	18	65.00	Comparison with fasciotomy	CCH (n = 18), FSC (n = 19)	Y ‡	24
Warwick [4]	2015	UK	S	CH	S	N/A	237	64.00	Natatory cords, scars, grafts, and combination.	NO (including POINTX)	Y	24-48
Waters [28]	2015	USA	M	CH	S	12	8	66.00	Patients with chronic immunosuppression	NO	Y	24-48
Haerle [29]	2015	Germany	M	CH	S	12	87	65.10	Open-label, non-interventional	NO	Y	24
Arora [30]	2016	Austria	S	CH	S	12	120	62.00	Follow-up	NO	Y	24
Hirata [31]	2016	Japan	M	CH	S	12	77	68.00	Open-label	NO	S	24

* **AUTHOR**: first author of study; **YEAR**: year of publication; **COUNTRY**: country/region in which study was performed (Aus: Australia, Eur: Europe, NZ :New Zealand); **LOC**: location (M: MULTICENTER, S: single-center; **TYPE**: study type (R: clinical trial, CC: case control, CH: cohort); **DOSE**: injection dose (S: standard, DB: double dose, WV: whole vial); **TIME**: Follow-up in months (*: mean , ** Follow-up made by telephone`); **N**: number of patients included; **AGE**: mean age in years; **COMPARISON GROUP**: comparison group; **ANEST**: anesthesia (Y: Yes, N: no, S: if needed, NR: not recommended, ¥: Depending on surgeon, †: EMLA for injection and anesthesia for extension, ‡: For injection and extension, §: Ulnar and median nerve block); **EXT**: Time from injection to finger extension in hours (¥ depending on the surgeon). N/A: not available. CCH: collagenase clostridium histolyticum. FSC: fasciectomy. PNF: percutaneous needle aponeurotomy. JOINT and POINTX are the names of related studies.

may be involved occasionally. The most common complication in this group was edema beyond the injection site (59.94%), followed by hematoma on the hand, also referred to as bruising or contusion (43.10%), local hemorrhage (19.8%), and inflammation (inflammation or swelling) (19.85%). These are the terms employed by the authors, but their use was inconsistent. Some authors grouped several complications under the same terms [13], others used very similar terms to describe different complications [3], and none of the authors indicated the severity of lesions. An overview of the inflammatory adverse effects reported is provided in Appendix 1 (injection site inflammation), Appendix 2 (local inflammation), and 3 (upper limb inflammation).

Adverse effects of an immunological nature result from the activation of Langerhans cells in the dermis that act as antigen-presenting cells [5]. The inflammation follows the course of the lymph vessels to the axillary lymph nodes. The sequence is thus as follows: lymphangitis < lymphadenopathy (epitrochlear or lymph node) < axillary pain. These events would be followed by hypersensitivity reactions or rash, or, within the category of serious effects, anaphylactic reactions. Cases described as exfoliation of the skin can also be included in this group, since certain drug-induced allergic reactions may be accompanied by an undetectable rash. The next stage would be

desquamation of the skin. This was reported in one study, but the site of involvement (injection site, palm, upper limb, or generalized) was not specified [3]. There was one report of an anaphylactic reaction [25]. The most common immunological adverse effects were lymphadenopathy (10.9%) and axillary pain (5.2%) (Appendix 4).

Pain-related adverse effects start with the inflammatory response and include both pruritus and pain caused by the release of histamine [32]. This group also includes injection-site pain, which on occasions can be very intense and cause great discomfort. The sequence of severity would be determined as follows: pruritus < sensitivity (tenderness) < injection site pain. Patients, however, may also experience upper limb pain. Nerve injuries should also be included in this category. These are possibly the result of abrupt extensions or extensions in severe contractures that can stretch and injure the nerve, causing numbness, hypoesthesia, paresthesia, hyperesthesia, or peripheral neuropathy. Other adverse effects in this category would be those related to complex regional pain syndrome type I and type II, for example, hyperesthesia, prolonged pain, and even vasomotor disorders and intolerance to cold [33-35]. The most common pain-related adverse effects were upper limb pain (31%), injection site pain (25.75%), and sensitivity (tenderness) (19.2%) (Appendix 5). Chronic persistent pain was resolved with surgery in isolated cases [36, 37].

Table 2. Total number of adverse effects according to location and cause.

TYPE OF ADVERSE EFFECT	No. of patients	% (of 4456 patients)	No. of adverse effects per patient
Inflammatory (injection site and hand)	5640	126.57*	1.27
Inflammatory (upper limb)	2762	61.98	0.62
Pain	3743	84.00	0.84
Immunological	834	18.72	0.19
Other	40	0.90	0.01
TOTAL adverse effects	13019	292.17*	2.92

*The rate of adverse effects is greater than 100% as there was more than effect per patient.

The last group includes adverse effects that do not fit into the other three categories (Annex 6). It also includes effects outside the structure of our study. Peimer et al. [1], for example, reported a case of cutaneous atrophy [1], Sanjuan et al. [38] reported a case of vasospasm in an unforced extension, and Swanson et al. [39] speculated on the possible action of CCH in patients with a history of dermofasciectomy. There were also two reports of fibrosis associated with DD recurrence following treatment with CCH [36, 40].

Overall, the most common adverse effects reported for CCH in DD were inflammatory effects, followed by pain-related effects and, to a lesser extent, immunological effects. Contrary to what was reported, the total number of adverse effects described in the different studies indicates that patients experienced more than one adverse effect in each group. Our data indicate that the mean number of adverse effects per patient was 2.92 (Table 2).

4. DISCUSSION

CCH contains a mixture of purified collagenases from two genes, *ColG* and *ColH*, which respectively encode collagenase AUX-I and collagenase AUX-II. These enzymes have collagenolytic and gelatinolytic activities that successively weaken the structure of collagen (mainly type I and type III) until this forms oligopeptide of aminoacids [41-43]. DD is a fibroproliferative disorder of the palm caused by the extracellular deposition of mainly type I and III collagen. The build-up of collagen eventually results in the formation of a fibrous cord that impedes the correct extension of the affected fingers and can impact patient quality of life [44].

CCH weakens and disrupts the structure of the cord, facilitating its rupture. The collagen fragments generated during this degradation directly stimulate and activate neutrophils, macrophages, and monocytes [45, 46], triggering an inflammatory response. This response is identical to that seen in normal wounds and occurs within 24 to 72 hours [47].

The resulting inflammatory effects are thus normally observed when the bandage is removed for the finger extension procedure. The products secreted for the degradation and subsequent recomposition of the extracellular matrix include the endogenous collagenases or metalloproteinases (MMPs), which are responsible for eliminating the collagen remnants generated by the action of CCH. MMP-2 (gelatinase-A) and MMP-9 (gelatinase-B) are the first to appear. MMP-9 is detectable within 4 to 8 hours of the onset of the inflammatory response [48] and activates pro-MMP-2. MMP-8 (collagenase-2), in turn, is released by neutrophils [49]. Free type I and III collagen fibers resulting from the disruption of the extracellular matrix are chemotactic for fibroblasts [46], which secrete MMP-1 (interstitial collagenase). These phenomena have been observed in vitro with bioactive fragments of extracellular matrix following treatment with CCH; compared with placebo, CCH resulted in greater activation of fibroblasts [6]. The activation of all the MMP signaling pathways means that practically all patients treated with CCH will experience inflammatory reactions. In addition, the degradation of collagen fragments will trigger the release of histamine from mast cells [32], causing pruritus and pain. If we consider that these reactions are inherent to the actual treatment, they should perhaps not be considered post-treatment adverse effects, at least not in their mild forms, just as skin wounds are not considered a complication of fasciectomy surgery [3]. The same could be said for donor site wounds in dermofasciectomy surgery or the inconveniences associated with fat removal in percutaneous aponeurotomy and lipofilling [50].

The articles included in this review are characterized by significant bias in relation to evaluation criteria and nomenclature. There were no definitions of what constituted an adverse effect, no clear distinction between sites of involvement (injection site, hand, back of hand, limb), no descriptions of severity criteria (with the same complications

Table 3. Serious adverse effects reported by authors.

Author	Hurst	Peimer	McMahon	Alberton	Witthaut	Coleman	Warwick	Considine	Zhou	Gaston•[25]
Author	Hurst *[2]	Peimer [8]	McMahon [11]	Alberton [12]	Witthaut [15]	Coleman [19]	Warwick ‡[20]	Considine [22]	Zhou [23]	Gaston•[25]
Year of publication	2009	2012	2013	2013	2013	2014	2014	2015	2015	2015
Peripheral edema	4(2)									
Injection site pain	4(2)					1(1.6)				
Pain with CCH injection								1(10)		
Pain in upper limb	4(2)									
Injection site hemorrhage	3(1.5)									1(0.14)
Contusion	2(1)								3(5)	
Tenderness	2(1)									
Other †	8(2)									
Skin laceration	1(0.5)									
Tendon rupture	1(0.5)	3(2.6)	1(1.5)	3(0.3)		1(1.6)				1(0.14)
Lymphangitis										1(0.14)
DVT + PE										1(0.14)
DVT				1(0.1)	1(0.17)					
Malaise										1(0.14)
Surgical wound							18(7)			
Pulley rupture		1(0.85)				1(1.6)				
Tendinitis		1(0.85)		1(0.1)	1(0.17)					
Boutonniere finger		1(0.85)		1(0.1)						
Hipersensitivity/rash		4(3.5)								
Anaphylactic reaction										1(0.14)
Ligament damage				1(0.1)						
CRPS				1(0.1)						
Sensory disturbance				1(0.1)						
Severe	20(9.9)	10(8.7)	1(1.6)	9(22.5)	2(0.34)	3(5)	18(7)	1(10)	3(4.5)	6(0.8)

The table only includes adverse effects reported as serious by the authors. The total percentage for the series is shown in parentheses. CCH: collagenase clostridium histolyticum. DVT: deep vein thrombosis. PE: pulmonary embolism. CRPS: complex regional pain syndrome. †Other: (thoracic pain, ecchymosis, cellulitis at injection site, muscle spasms, myocardial infarction, skin laceration). * Hurst et al described adverse effects unrelated to treatment. ‡ Only 8 adverse effects (3.9%) were described as serious in the text, but 18 serious skin lesions (7%) were reported. • 72 adverse effects / (10%) are mentioned in the text but only 10 (0.8% of total) are explained.

sometimes described as mild and sometimes as severe) [2, 3], and no details on which methods were used to assess pain.

Patients can experience pain at three stages of treatment: during the injection of CCH, during examination prior to extension, and during the actual extension. Only one article distinguished between procedural pain, injection site pain, and extension pain [20]. It is worth noting, however, that anesthesia has been routinely administered during finger manipulation since 2012 [4,13,17,21-24,26-30]. Another problem related to the reporting of pain was that none of the studies described how or when it was measured. Finally, no distinction was made between pain and tenderness.

The terminology used to describe cutaneous dehiscence was inconsistent. Skin lesions, wound dehiscence, skin laceration, skin hemorrhage, hemorrhage at injection site, and laceration are all reported as different complications [e.g., 3], and there is no indication of severity. In addition, a distinction was not made between hemorrhage and dehiscence of the skin, but for hemorrhage to occur there must be a rupture of the skin. It is possible that skin hemorrhages were reported as mild skin lesions. Only one article, by Atroshi et al. [26] defined skin tear as a full-thickness skin rupture of any size. The same article reported that the risk of skin tear was significantly increased by the use of anesthesia, although this association was not reported by any of the other articles. The use of the term blister formation was also inconsistent and referred to blisters, injection site vesicles, and blood blisters, with no indication of size or other features.

In the article that linked an increase in skin tears to the use of anesthesia during manipulation, Atroshi et al. [26] reported a skin tear rate of 40%. In the original protocol [2], the finger extension procedure is modified according to the patient's tolerance of pain. Up to three attempts are made and manipulation is stopped when the patient feels discomfort. On occasions, the cord is left to break itself

over time. When anesthesia is administered during manipulation, the procedure involves a single extension, as it is assumed that any skin tear that may occur would resolve in a relatively short time, without sequelae [26]. The high rate of skin tears reported by Atroshi et al. was not reflected in any of the other series, although anesthesia administration was associated with an increased rate of tears in some series (24.3% [21], 18% [17], and 18.5% [30]). More moderate rates were observed in other series (8% [23], 11% [24], and 13.5% [27]), although it should be noted that these contained fewer patients. One possible confounder in the study by Atroshi et al. was their use of a higher dose of CHH than indicated on the label. One study did not recommend the use of anesthesia, although it suggested leaving the final decision to the surgeon [15] and four studies did not make any clear recommendations [19, 20, 25, 31]. Two studies used local anesthesia for the injection [16, 27] while another used EMLA cream [13].

Time of manipulation was one of the procedures that varied most with respect to the original protocol [24, 25] but no significant differences were found for final outcomes. Two studies performed finger extension 48 hours after CCH injection [17, 22], one waited for between 24 and 72 hours [23], and another waited for 96 hours [24]. One study that compared extensions performed at 24, 48 and 72 hours found no statistically significant differences for frequency or type of adverse effects [25].

Dose modifications with respect to the original protocol were also reported [2]. One study compared the use of single and double doses in the same patients [19], another (not included in our systematic review) administered two doses in the same hand [51], and another two injected an entire vial into a cord [21, 26]. These four studies reported an increase in inflammatory-type adverse effects, supporting reports from phase II studies conducted prior to the release of the drug [52]. The recommended dose indicated on the label is 0.58 mg, and therefore the injection of a whole

vial would correspond to a dose of 0.78 mg (increase of 0.20 mg (34%) [21]) while two injections would correspond to a dose of 1.16 mg.

The first limitation of our study is related to potential selection bias in the original studies, although we attempted to control for this through the use of strict inclusion and exclusion criteria and by having two investigators, working independently, apply the STROBE scale to rate the quality of the studies. Even though we conducted a grey literature search and included all types of clinical study designs and several languages, we were unable to fully control for publication bias. Because of the nature of our study— a systematic review—we were unable to assess the possible relationship between confounders or modifiers that might have influenced, favorably or otherwise, the probability of adverse effects, since there were no control groups in the majority of studies. An additional difficulty was the variability between studies. Differences, for example, in extension technique, use of anesthesia, time of manipulation, CCH dose, definitions of adverse effects, and choice of variables and assessment methods can all significantly influence adverse effect rates. This was the case of the article by Warwick et al. [4], for example, which used a classification system based on blister size and cutaneous dehiscence.

Clinical reports on the use of CCH in DD to date have mainly focused on short- and medium-term outcomes, avoiding to some extent assessment of potential long-term adverse effects, which are considered to be minimal [2-4, 7-31]. However, fibrosis in DD recurrences is gradually being considered as a possible long-term adverse effect, although its cause is not well defined. It could be the result of normal healing following cord rupture but without the skin lesion that occurs with fasciectomy [53]. In this respect, the morphologic aspects of the cord will vary from one surgeon to the next [54]. In our opinion, fibrosis is part of a normal healing process following an inflammatory response triggered by CCH and the subsequent appearance of a new cord [53].

5. CONCLUSION

Although attempts have been made to evaluate adverse effects due to CCH in DD in a manner similar to that described by Hurst et al. [2], inconsistencies in definitions, classifications, and grading systems make it very difficult to identify adverse effects of interest (namely moderate or serious effects) and to assess and compare these effects. The establishment of a clearer and simpler consensus-based classification system (e.g., mild/moderate/severe inflammatory effects) would greatly facilitate this task. Finally, if inflammatory effects were considered to be part of the mechanism of action of the drug and not adverse effects, we would probably see a dramatic reduction in the currently alarming rates reported for CCH in DD [4].

6. REFERENCES

1. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study): 5-Year Data. *J Hand Surg Am.* 2015;40:1597–605.
2. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *New Engl J Med* 2009;361:968–79.
3. 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.* 2014;1753193414528843.
4. Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016 Jul;41(6):583-8. doi: 10.1177/1753193415600670. *Epub* 2015 Aug 25.
5. Abbas, Abul, Lichtman, Andrew H, Pillai, Shiv. *Cellular and Molecular Immunology.* 8th ed. Elsevier; 2014.
6. Radice M, Brun P, Bernardi D, Fontana C, Cortivo R, Abatangelo G. Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20:282–91.
7. 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.* 2010;35:2027–2038.e1.
8. Peimer CA, McGoldrick CA, Fiore GJ. Nonsurgical treatment of Dupuytren's contracture: 1-year US post-

- marketing safety data for collagenase clostridium histolyticum. *Hand (N Y)*. 2012;7:143–6.
9. Bendon CL, Giele HP. Collagenase for Dupuytren's disease of the thumb. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:1390–2.
10. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:61.
11. McMahon HA, Bachoura A, Jacoby SM, Zelouf DS, Culp RW, Osterman AL. Examining the efficacy and maintenance of contracture correction after collagenase clostridium histolyticum treatment for Dupuytren's disease. *Hand (N Y)*. 2013;8:261–6.
12. Alberton F, Corain M, Garofano A, Pangallo L, Valore A, Zanella V, et al. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *Musculoskelet Surg*. 2014;98:225–32.
13. Martín-Ferrero MA, Simon-Perez C, Rodriguez-Mateos JI, Garcia-Medrano B, Hernandez-Ramajo R, Brotat-Garcia M. [Tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la colagenasa del Clostridium histolyticum]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57:398–402.
14. Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ, Hess AV, Stone JD. A Comparison of Percutaneous Needle Fasciotomy and Collagenase Injection for Dupuytren Disease. *J Hand Surg*. 2013;38:2377–80.
15. 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*. 2013;38:2–11.
16. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. [Traitement de la maladie de Dupuytren par collagénase injectable, évaluation de l'échographie assistée]. *Chir Main*. 2014;33:196–203.
17. 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 Vol*. 2014;39:466–71.
18. Sood A, Therattil PJ, Paik AM, Simpson MF, Lee ES. Treatment of Dupuytren Disease With Injectable Collagenase in a Veteran Population: A Case Series at the Department of Veterans Affairs New Jersey Health Care System. *Eplasty [Internet]*. 2014 [cited 2016 Jul 15];14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977593/>
19. Coleman S, Gilpin D, Kaplan FTD, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM, et al. Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for Multiple Dupuytren Contractures. *J Hand Surg*. 2014;39:57–64.
20. Warwick D, Arner M, Pajardi G, Reichert B, Szabo Z, Masmajejan EH, et al. 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 Vol*. 2014;1753193413519926.
21. Verheyden JR. Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *J Hand Surg Eur Vol*. 2014;1753193414530590.
22. Considine S, Heaney R, Hirpara KM. Early results of the use of collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Ir J Med Sci*. 2015;184:323–7.
23. Zhou C, Hovius SER, Slijper HP, Feitz R, Van Nieuwenhoven CA, Pieters AJ, et al. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:87–97.
24. Kaplan FTD, Badalamente MA, Hurst LC, Merrell GA, Pakh R. Delayed manipulation after collagenase clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture. *HAND*. 2014;10:578–82.
25. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg*. 2015;40:1963–71.
26. Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop*. 2015;86:310–5.
27. Tay TKW, Tien H, Lim EYL. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Hand Surg*. 2015;20:386–90.
28. Waters MJ, Belsky MR, Blazar PE, Leibman MI, Ruchelsman DE. Collagenase Enzymatic Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Patients on Chronic Immunosuppression. *Am J Orthop*. 2015;44:518–21.
29. Haerle, Max, Witthaut, Jörg, Giunta, Riccardo, Huscher, Dörte, Pieper, Lars, Kirch, Wilhelm, et al. Treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum under clinical practice conditions: ReDUCTo study. 2015 [cited 2016 Jul 15]; Available from: <http://dx.doi.org/10.3205/gpras000034>
30. Arora R, Kaiser P, Kastenberger T-J, Schmiedle G, Erhart S, Gabl M. Injectable collagenase Clostridium histolyticum as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *Oper Orthop Traumatol*. 2016;28:30–7.
31. Hirata H, Tanaka K, Sakai A, Kakinoki R, Ikegami H, Tateishi N. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum injection for Dupuytren's contracture in non-Caucasian Japanese patients (CORD-J Study): the first clinical trial in a non-Caucasian population. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016;

32. Wize J, Wojtecka-Lukasik E, Maśliński S. Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents Actions*. 1986;18:262–5.
33. Patterson RW, Li Z, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Complex regional pain syndrome of the upper extremity. *J Hand Surg Am*. 2011;36:1553–62.
34. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007;8:326–31.
35. King ICC, Belcher HJCR. Cold Intolerance Following Collagenase Clostridium histolyticum Treatment for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg*. 2014;39:808–9.
36. Rozen WM, Edirisinghe Y, Crock J. Late complications of clinical clostridium histolyticum collagenase use in Dupuytren's disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e43406.
37. Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. Early Outcome of Needle Fasciotomy and Collagenase Injection in Treatment of Dupuytren Contracture: A 2-Center Prospective Randomized Clinical Trial. *J Hand Surg*. 2014;39:e31.
38. Sanjuan-Cervero R, Franco N. Vasospasm after Collagenase Clostridium Histolyticum Infiltration in Dupuytren's Contracture. *Int J Med Pharm Case Reports*. 2014;1:42–8.
39. 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*. 2013;38:548–51.
40. Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum: Plastic Reconstr Surg. 2015;135:1000e–1006e.
41. Bond MD, Van Wart HE. Purification and separation of individual collagenases of Clostridium histolyticum using red dye ligand chromatography. *Biochem*. 1984;23:3077–85.
42. Bond MD, Van Wart HE. Characterization of the individual collagenases from Clostridium histolyticum. *Biochem*. 1984;23:3085–91.
43. Bond MD, Van Wart HE. Relationship between the individual collagenases of Clostridium histolyticum: evidence for evolution by gene duplication. *Biochem*. 1984;23:3092–9.
44. McGrouther DA. Dupuytren's Contracture. In Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, Wolfe SW (2007): "Green's Operative Hand Surgery", 5th Ed, Marban Editorial, Madrid, pages 159-186.
45. Postlethwaite, A.E., Kang, A.H. Collagen-and collagen peptide-induced chemotaxis of human blood monocytes. *J Exp Med*. 1976;143:1299–307.
46. Postlethwaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978;75:871–5.
47. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*. 2009;37:1528–42.
48. Grinnell F, Zhu M, Parks WC. Collagenase-1 complexes with alpha2-macroglobulin in the acute and chronic wound environments. *J Invest Dermatol*. 1998;110:771–6.
49. Hasty KA, Jeffrey JJ, Hibbs MS, Welgus HG. The collagen substrate specificity of human neutrophil collagenase. *J Biol Chem*. 1987;262:10048–10052.
50. Hovius SER, Kan HJ, Smit X, Selles RW, Cardoso E, Khouri RK. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128:221–8.
51. Coleman S, Gilpin D, Kaplan FT, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM, Jones N, Tursi JP. Efficacy and safety of concurrent collagenase clostridium histolyticum injections for multiple Dupuytren contractures. *J Hand Surg Am*. 2014 Jan;39:57-64.52. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and Safety of Injectable Mixed Collagenase Subtypes in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg*. 2007;32:767–74.
52. Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and Safety of Injectable Mixed Collagenase Subtypes in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg*. 2007;32:767–74.
53. Sanjuan-Cervero R, Vaquero M, Carrera-Hueso FJ. Re: Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum. *Plast Reconstr Surg*. 2016; 137:760e–761e.
54. Hay DC, Louie DL, Earp BE, Kaplan FTD, Akelman E, Blazar PE. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *J Hand Surg Eur Vol*. 2014;39:463–5.



APPENDIX

ADVERSE EFFECTS OF COLLAGENASE IN THE TREATMENT OF DUPUYTREN DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW

AUTHORS NAME

Rafael Sanjuan-Cerveró^{1,2} (sanjuan.rafcer@gmail.com)

Francisco J Carrera-Hueso³ (javier_carrera2690@yahoo.es)

Pedro Vazquez-Ferreiro^{4,2} (cefotaxima@gmail.com)

Diego Gomez-Herrero^{5,2}

AFFILIATION

¹ MS. Orthopaedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante
03700, Spain

² PhD Student. University of Granada, Spain.

³ Pharm.D Pharmacy Service. Hospital Dr. Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

⁴ MD.Ophthalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

⁵ Pharmacy Service. Hospital Nisa Rey Don Jaime, Castellón, Spain

CORRESPONDING AUTHOR

Rafael Sanjuan-Cervero

Mail: sanjuan.rafcer@gmail.com

Phone: +34 655523150

Postal address: C/ del Vall 42, 1º, 1ª. Cullera 46400 Valencia – Spain

Appendix 1. Adverse effects related to injection site.

AUTHOR	Edema	Swelling	Hematoma	Blister	Vesicles *	Hemorrhage
Hurst [2]		43(21)†		4(2)		76(37)
Gilpin [7]		29 (36.1)		7 (6.5)		46 (42.6)
Peimer [8]			10 (3.7)			
Witthaut [15]		156 (27)		34 (6)		216 (37)
Peimer [3]		261 (24.1)	2 (0.2)		47 (4.4)	369 (34.1)
Sood [18]		4 (25)				1 (6.3)
Coleman [19]		8 (11)	11 (18)			
Warwick [20]	20(8)	23 (9)	39 (15)			
Verheyden [21]		144 (100)				
Zhou [23]		3 (5)				
Kaplan [24]		32 (86)	26 (70)			
Gaston [25]		42 (6)	59 (8)			45 (6)
Tay [27]		6 (16.2)				
Waters [28]	8(100)					
Haerle [29]						31 (36.5)
Arora [30]		52 (43.4)				51 (43.6)
Hirata [31]	12(12)	35 (34)	11 (11)			

† Adverse effects /(% in relation to total number of patients in series)

* Vesicles are defined by Peimer et al. as a different complication to blisters (3)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)

Appendix 2. Adverse effects related to local inflammatory processes

AUTHOR	Erythema	Inflammation	Ecchymosis	Contusion - Bruising	Hematoma +/- Blisters	Blisters	Blood blister	Skin hemorrhage *	Hemorrhage *	Wound *	Skin dehiscence	Skin lesion *	Wound dehiscence *	Skin necrosis *	Tendon Rupture
Hurst [2]	13 (6.5)	8 (4)	51 (25)	104 (51)		11 (5.5)	7 (3.5)				22 (11)				2(1)
Gilpin [7]				79 (73.1)											
Peimer [8]				26 (9.6)			8 (3)				35 (13)				
Bendon [9]							1 (20)				1 (20)				
Coleman [10]				24 (100)			2 (8.3)				4 (16.7)				
McMahon [11]			56 (88)								11 (17)				
Alberton [12]						4 (10)					9 (22.5)				
M. Ferrero [13]					13 (37)						9 (25.7)				
Nydick [14]			28 (96.5)								10 (34.5)				
Witthaut [15]			41 (7)	350 (60)			45 (8)				55 (9)				
Leclere [16]											4 (12)				
Peimer [3]	43 (4)		194 (17.9)	590 (54.5)		25 (2.3)	97 (9)	3 (0.3)	1 (0.1)	6 (0.6)	120 (11.1)	2(0.2)	1(0.1)	2(0.2)	3(0.3)
Manning [17]			1 (2)	18 (40)			2 (4)				8 (18)				
Sood [18]			7 (43.8)								6 (37.5)				
Coleman [19]			(3 (5)	48 (80)			7 (12)				15 (25)				
Warwick [20]			17 (7)	34 (13)							37 (15)				
Verheyden [21]			144 (100)								35 (24.3)				
Considine [22]				10 (100)							7 (70)				
Zhou [23]	3 (5)			42 (64)			9 (14)				5 (8)				
Kaplan [24]							5 (14)				4 (11)				
Gaston [25]			37 (5)	419 (59)			89 (12)				160 (22)				
Atroschi [26]											66 (40)				
Tay [27]											5 (13.5)				
Warwick [4]				21 (7)			46 (15)				62 (21)				
Waters [28]				8 (100)			2 (25)				3 (37.5)				
Haerle [29]			13 (15.3)	66 (77.6)			56 (65.9)				3 (3.53)				
Arora [30]	52 (43.1)						29 (24.3)				22 (18.5)				
Hirata [31]				76 (75)							16 (16)	8(8)			

† Adverse effects /((% in relation to total number of patients in series)

* Defined as such in Peimer et al. (3)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)

Appendix 3. Adverse effects related to inflammatory processes in the upper limb

AUTHOR	Peripheral edema	Edema *	Joint swelling	Swelling	Hematoma
Hurst [2]	148 (72.5)		6 (3)	5 (2.5)	
Gilpin [7]	89 (82.4)				
Peimer [8]	30 (11)				
Coleman [10]	24 (100)				
McMahon [11]	25 (39)				
Alberton [12]	2 (5)				9 (22.5)
Nydick [14]	29 (100)				
Witthaut [15]	439 (75)				45 (8)
Peimer [3]	837 (77.4)	26 (2.4)	31 (2.9)	32 (3)	
Manning [17]	12 (27)				
Coleman [19]	49 (82)				
Warwick [20]	111 (44)				49 (19)
Verheyden [21]				58 (40)	
Zhou [23]	49 (74)				
Kaplan [24]					1 (3)
Gaston [25]	552 (77)				
Tay [27]					6 (16.2)
Warwick [4]				9 (3)	
Haerle [29]					4 (4.7)
Arora [30]	29 (24.4)		51 (43.6)		
Hirata [31]				9 (9)	

† Adverse effects /((% in relation to total number of patients in series)

* Defined as such in Peimer et al. (3)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)

Appendix 4. Adverse effects related to immunogenicity

AUTHOR	Lymphangitis	Lymphadenopathy	Arthralgia	Axillary pain	Lymph node pain *	Skin exfoliation *	Rash
Hurst [2]	21 (10)	20 (10)	7 (3.5)	10 (5)			
Gilpin [7]		26 (24.1)		13 (12)			
Peimer [8]		8 (3)					
Bendon [9]		2 (40)					
Coleman [10]		13 (54.2)					
McMahon [11]	4 (6)						
Alberton [12]	3 (7.5)						
M. Ferrero [13]		2 (5.7)		1 (3)			
Nydick [14]		6 (20.7)					
Witthaut [15]		42 (7)		45 (8)			
Leclere [16]	1 (3)						
Peimer [3]		120 (11.1)	39 (3.6)	72 (6.7)	40 (3.7)	2 (0.2)	
Manning [17]				10 (22)			
Coleman [19]		22 (37)					
Warwick [20]		17 (7)	16 (6)				
Verheyden [21]		58 (40)					
Zhou [23]		2 (3)		6 (9)			
Gaston [25]		93 (13)		51 (7)			
Warwick [4]				37 (12)			2 (1)
Haerle [29]		20 (23.5)					
Arora [30]		10 (8.7)	2 (2.1)	5 (4.3)			
Hirata [31]		6 (6)					

† Adverse effects /((% in relation to total number of patients in series)

* Defined as such in Peimer et al. (3)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)



Appendix 5. Adverse effects related to pain

AUTHOR	Proce- dural pain	Injection site pruritus	Pruritus	Tenderness	Injection site pain	Pain in hand	Pain in upper limb	Numbne ss	Parae sthesi a	Hypoest hesia	Hypere sthesia	Peripheral neuropathy	Pain *	Prolonged alteration of sensitivity	Prolong ed pain (>28 days)	CRPS
Hurst [2]		11 (5.5)	22 (11)	54 (26.5)	66 (32)		63 (31)								1 (0.5)	1 (0.5)
Gilpin [7]			18 (16.6)	26 (24.1)	45 (41.6)		56 (51.8)							1 (0.9)		
Peimer [8]				6 (2.2)	7 (2.6)		8 (3)									1 (0.85)
Coleman [10]			15 (62.5)		8 (33.3)		22 (91.7)									
Nydick [14]			7 (24.1)													
Witthaut [15]			59 (10)	156 (25)	248 (42)		224 (38)									
Leclere [16]					20 (60)											1 (3)
Peimer [3]		57 (5.3)	136 (12.6)	310 (28.7)	439 (40.6)		391 (36.2)		24 (2.2)	18 (1.7)	3 (0.3)	1 (0.1)	37 (3.4)			1 (0.1)
Manning [17]				12 (27)				1 (2)								
Sood [18]			1 (6.3)	1 (6.3)												
Coleman [19]			20 (33)				50 (83)									
Warwick [20]	31 (12)			15 (6)	53 (21)		65 (26)									
Verheyden [21]				144 (100)												
Considine [22]					1 (10)				1 (10)							
Zhou [23]							17 (26)		3 (5)							
Kaplan [24]			4 (11)		10 (27)		1 (3)	1 (3)							1 (3)	
Gaston [25]			106 (15)		101 (14)		361 (50)									
Tay [27]					9 (24.3)											
Warwick [4]						9 (3)										
Haerle [29]			8 (9.4)										55 (64.7)	4 (4.7)		
Arora [30]				52 (43.1)	35 (29.4)											
Hirata [31]		6 (6)			78 (77)											

† Adverse effects /(% in relation to total number of patients in series)

* Defined as such in Peimer (ref) and Haerle (3) (29)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)



Appendix 6. Other adverse effects

AUTHOR	Dizziness	Headache	Transaminase increase at 28 days	Quick proliferation of the cord	Flare reaction	Drug ineffective	Skin decoloration	Skin disorder *	Skin tightness *	Nausea
Hurst [2]	1 (0.5)	5 (2.5)								
Gilpin [7]				1 (0.9)						
Peimer [8]						13 (4.8)				
Coleman [10]							1 (4.16)			
M. Ferrero [13]			2 (5.7)							
Peimer [3]							9 (0.8)	3 (0.3)	3 (0.3)	
Warwick [20]			1 (0.4)							
Zhou [23]					1 (2)					
Haerle [29]		1 (1.7)								1 (1.7)

† Adverse effects /((% in relation to total number of patients in series)

* Defined in this way in Peimer et al. (3)

§ Percentage in relation to the total number of patients analyzed in our review (n = 4456)

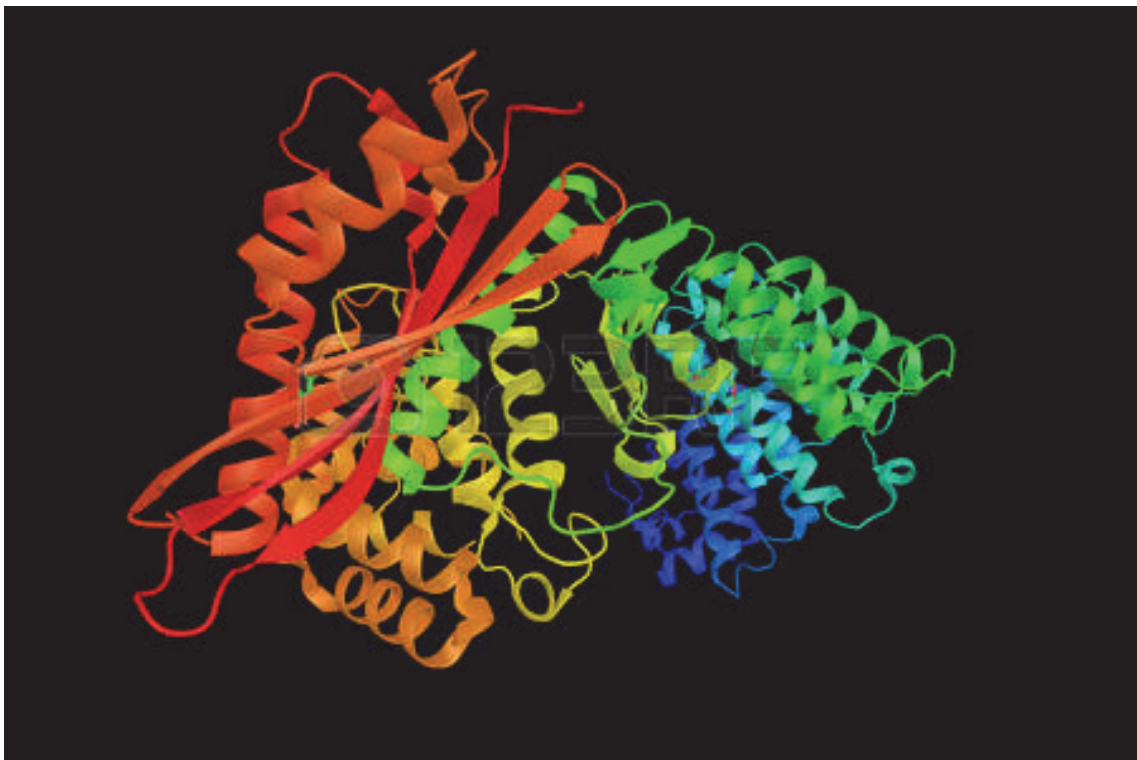
§ Percentage is referred to the total number of patients included in the study (n=4456)



JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

*Nunca consideres el estudio
como una obligación,
sino como una oportunidad para penetrar
en el bello y maravilloso mundo del saber.*

Albert Einstein (1859-1955)



Representación tridimensional de la molécula de la Colagenasa Clostridium Histolyticum



3-. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La actual necesidad de optimización de los recursos sanitarios pretende mejorar las propuestas de tratamiento de modo que se intenten conseguir nuevas alternativas terapéuticas que, con los mejores resultados en salud a medio y largo plazo, consuman la menor cantidad de recursos. El tratamiento clásico de la ED y la técnica de tratamiento más utilizada sigue siendo la fasciectomía (FSC) (**Lipman et al., 2016**). En las últimas 3 décadas los protocolos de tratamiento han ido mejorando ostensiblemente pasándose desde hospitalizaciones prolongadas de los pacientes hasta las intervenciones en régimen ambulatorio, lo que ha permitido la optimización de recursos en cuanto al tratamiento de esta patología (**Ebskov et al., 1997; Robins et al., 1993**). La actual tendencia en el mundo quirúrgico hacia técnicas mínimamente invasivas y tratamientos que aceleren la recuperación funcional del paciente ha permitido que el empleo de la CCH ocupe un lugar destacado en el tratamiento de la ED apenas cinco años después de su comercialización. Todo ello unido al aumento de prevalencia esperado de la enfermedad durante los próximos años, incita a medidas de rápida resolución de las enfermedades con el mínimo impacto posible sobre la calidad de vida del paciente (**Bebbington and Furniss, 2015**), siendo la CCH una opción útil tanto desde el punto de vista del proveedor de servicios, del cirujano y, sobre todo, desde el mismo paciente (**Leskelä et al., 2016**).

Los protocolos de actuación en el uso de la CCH han demostrado disminuir el gasto sanitario global tanto en el tiempo inmediato de administración del fármaco como en la recuperación del paciente para la reincorporación a su vida tanto social como laboral con una mínima cantidad de efectos adversos considerados como mayores o graves (**Baltzer and Binhammer, 2013; Chen et al., 2011–a; Inês et al., 2011; Sanjuan-Cerveró et al., 2013**). Sin embargo, los estudios actuales básicamente se han centrado en dos aspectos: el comentado previamente sobre el impacto económico sobre el sistema sanitario y los resultados clínicos considerados a medio plazo ya que las series clínicas no permiten un seguimiento a largo plazo dado el tiempo desde la comercialización del fármaco.

La principal inquietud del presente estudio se basa precisamente en suplir las carencias actuales acerca del empleo de la CCH como tratamiento de la ED. Los estudios de serie de casos clínicos no justifican de un modo adecuado los efectos secundarios y en los foros de debate se establecen preguntas como *“quien estaría dispuesto a utilizar un medicamento con una tasa de efectos*

secundarios de más del 90% y con una tasa de recidivas de enfermedad de casi el 50% a cinco años".

El estudio en profundidad del mecanismo de acción del fármaco y las consecuencias de su administración demuestran que los efectos secundarios no son tales según la definición de la OMS (**Royall, 1971**), ya que sí son esperados tras la administración del fármaco. Los estudios que expondremos a lo largo de esta tesis así lo demuestran y, aunque por motivos académicos, hayamos seguido las pautas establecidas en los estudios CORD (**Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009**), planteamos una serie de alternativas que nos permiten ver el tratamiento con CCH de otro modo en tanto en cuanto lo que se ha considerado hasta ahora como efecto secundario es considerado como acción intrínseca del fármaco, lo que disminuiría de modo considerable la tasa de efectos secundarios.

Actualmente, la ED no tiene una cura definida y la recidiva de la enfermedad a medio y largo plazo es muy alta en todas las series clínicas descritas para los tratamiento "clásicos". Las tendencias actuales en el mundo del tratamiento de la ED pasan por opciones radicales, en donde se intenta reseca la mayor cantidad de tejido patológico posible, y opciones más conservadoras, en donde lo que se busca es a través de una mínima actuación en el enfermo restituir la funcionalidad con la mínima repercusión posible sobre el paciente, estando en este grupo incluido el tratamiento con CCH. No obstante, los resultados preliminares obtenidos con el tratamiento mediante la CCH a medio plazo se consideran esperanzadores e incluso equiparables a los de otras técnicas mucho más agresivas como la FSC (**Peimer et al., 2015-a**). La serie clínica presentada en esta tesis es una de las más extensas hasta el momento basada en estudios independientes de la industria, tanto en número de pacientes como en tiempo de evolución. Los resultados obtenidos nos van a permitir tanto valorar la comparación con otras series como establecer nuevas pautas de tratamiento sin alterar la forma de administración del fármaco que ayuden en la mejora asistencial de cara al paciente sin interferir en absoluto con la eficacia del tratamiento establecido.

La administración de forma intralesional de la CCH disminuye las consecuencias a largo plazo y las complicaciones graves de los tratamientos quirúrgicos (**Denkler, 2010**) (lesiones vásculo-nerviosas y atrofia principalmente). No olvidemos que muchos de los pacientes con formas recurrentes de ED, sobre todo del 5º radio de la mano, acaban en amputaciones debido a estas complicaciones (**Degreef and De Smet, 2009**). Esta administración mínimamente invasiva y local nos permite a nivel de las recurrencias el poder administrar de

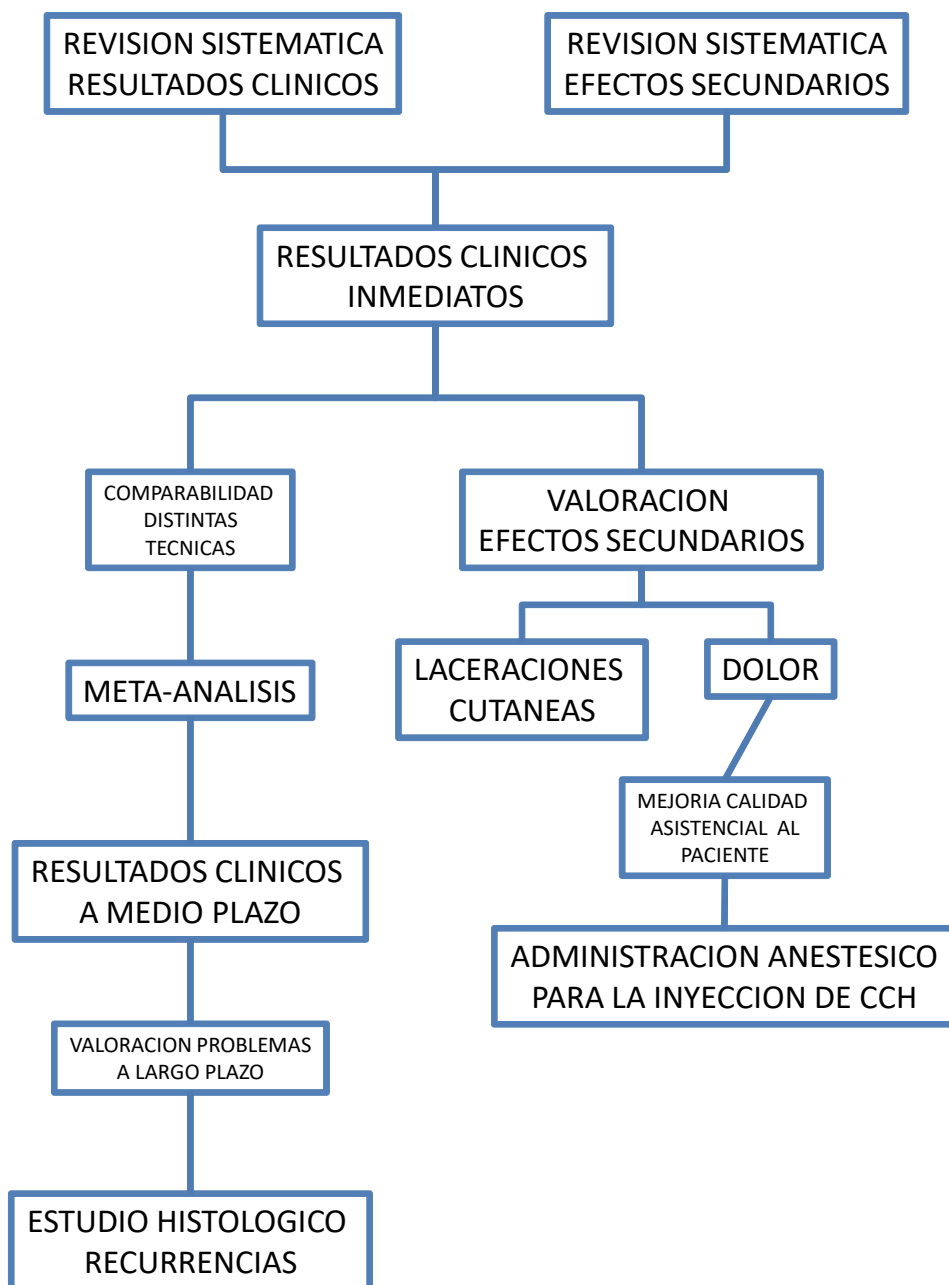
nuevo el tratamiento con la máxima seguridad para el paciente y con resultados similares al tratamiento inicial (**Bear et al., 2017**). Teniendo en cuenta que algunos autores indican que en la evolución a largo plazo de sus pacientes, prácticamente todos han sufrido en mayor o menor medida algún tipo de recidiva (**McGrouther, D, 2005; Wolfe et al., 2017**), la administración sobre un lecho más o menos "virgen" permite disminuir enormemente consecuencias catastróficas en tratamientos sucesivos sobre la misma zona de la mano.

Por todo ello, se valoró la realización de los siguientes trabajos en la presente tesis doctoral en base a un estudio prospectivo observacional:

- Revisión sistemática en cuanto a resultados clínicos.
- Revisión sistemática en cuanto a efectos secundarios.
- Efectividad del tratamiento: Valoración a 30 días desde la administración del medicamento.
- Valoración de efectos secundarios y su relación con la efectividad del tratamiento.
- Valoración del dolor como efecto secundario en la administración de CCH.
- Valoración de la aplicación de anestésico local mediante un bloqueo a nivel de la muñeca para disminución del dolor con la administración de CCH.
- Valoración de las dehiscencias cutáneas en el tratamiento con CCH.
- Realización de un meta-análisis en cuanto a la comparabilidad del tratamiento con CCH respecto a otras técnicas de tratamiento para la ED.
- Valoración de eficacia del tratamiento con CCH: Estudio de cohorte a un año de evolución.
- Valoración de efectos secundarios a largo plazo: Estudio histológico de recurrencias tras la administración de CCH como primer tratamiento.
- Perspectivas de futuro: Discusión acerca de cuáles son las necesidades de investigación de la CD
- Proyectos de futuro: Discusión teórica de la propuesta de un nuevo tratamiento para la CD basado en la utilización de la CCH.

En la siguiente figura, se presenta un visión general de la necesidad de los trabajos realizados a largo del estudio.

Figura 2- Visión esquemática de los trabajos realizados. Justificación de la necesidad de los mismos.



HIPÓTESIS

No tengas miedo a la perfección,

nunca la alcanzarás

Salvador Dalí (1904-1989)



Sir Henry Cline,

autor desconocido, extraído de "wellcomecollection.org"



4-. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Como **hipótesis de trabajo** se establece que *la CCH para el tratamiento de la enfermedad de Dupuytren limitada de la mano supone una alternativa terapéutica eficiente y efectiva con respecto a la fasciectomía quirúrgica.*

Como **hipótesis alternativa** se establece la preponderancia de los resultados clínicos y de los efectos secundarios de la FSC sobre la CCH.



OBJETIVOS

*La verdadera sabiduría
es reconocer la propia ignorancia.*

Sócrates (470-399 a.C.)



Estadio I de la Contractura de Dupuytren según la clasificación de Tubiana



5-. OBJETIVOS

5.1-. Objetivo primario

Evaluar la efectividad del tratamiento de la colagenasa *Clostridium histolyticum* en la enfermedad de Dupuytren limitada a uno o dos radios (dedos) de la mano afectada y su evolución en el tiempo y valorar los resultados a corto y medio plazo así como las complicaciones en el tratamiento y la tasa de recurrencias a medio plazo.

5.2-. Objetivos secundarios

1. Determinar en qué mano, dedo y/o tipo de articulación es más efectivo la infiltración con CCH.
2. Evaluar las complicaciones clínicas, tanto inmediatas como en la evolución, y los mecanismos patogénicos relacionados con el uso del medicamento.
3. Describir y evaluar los principales efectos secundarios del tratamiento con CCH a corto y medio plazo.
4. Determinar la influencia de los factores predisponentes y de riesgo en la efectividad del tratamiento con CCH.



MATERIAL Y MÉTODOS

*La inteligencia es útil para todo,
suficiente para nada.*

Henry-Frédéric Amiel (1821-1881)



Estadio II de la Contractura de Dupuytren según la clasificación de Tubiana



6-. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1-. Diseño

El estudio fue prospectivo observacional. En los casos necesarios se realizaron grupos de pacientes para el análisis de distintas variables (ej. uso de anestésico a nivel de la muñeca). Las características específicas correspondientes al análisis de los distintos apartados de la tesis, se especifican en el apartado de resultados en cada una de las publicaciones adjuntadas.

El estudio fue aprobado por los siguientes organismos con el código de protocolo JPJ-COL-2015-01:

- Comité de investigación del Hospital de Denia (Alicante).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en fecha 9 de Septiembre de 2015.
- Comité de ética del Hospital de la Ribera (Alzira – Valencia) en fecha de 22 de Diciembre de 2015.
- Comité Autonómico de Estudios Post-autorización Observacionales (CAEPO) en fecha de 28 de Septiembre de 2016.

6.2-. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS

La población objeto del estudio fue constituida por aquellos pacientes diagnosticados de ED que acudieron a la consulta del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología de un hospital terciario con una población aproximada de actuación de 150.000 habitantes.

Todos los pacientes tuvieron que cumplir los siguientes requisitos: mayores de 18 años de edad, uno o dos dedos afectados por mano, una o dos articulaciones afectas (interfalángica y/o metacarpofalángica), excluyéndose para el estudio la afectación de la articulación interfalángica distal y el pulgar (**Hurst et al., 2009**), y la aceptación de la inclusión en el estudio mediante la correspondiente firma del consentimiento informado (**Anexo I**).

La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó de forma consecutiva tal y como se realizaba el diagnóstico de ED. Los pacientes aceptaban el

tratamiento y la inclusión en el estudio tras una entrevista personalizada para el tratamiento con CCH. Durante la entrevista en la que se incluía a los pacientes en el estudio, se explicaba tanto el tratamiento de su enfermedad con CCH así como las alternativas que presenta el centro para tal fin (FSC).

6.3-. PLAN DE TRABAJO

El seguimiento de los pacientes se realizó a corto-medio plazo, es decir de 0-12 meses en cada uno de los pacientes, independientemente de su incorporación al estudio.

Las definiciones temporales se han establecido del siguiente modo:

- Tiempo de intervención: desde la inyección de la CCH hasta la extensión del dedo intervenido.
- Corto plazo: desde el final del procedimiento (momento de la extensión del dedo afecto) hasta el primer control clínico al mes de evolución.
- Medio plazo: desde el mes posterior a la intervención hasta el año.
- Largo plazo: a partir del año.

Para cada seguimiento, se diseñó un formulario de recogida de datos con respuestas fijas y espacio controlado, que se ha reflejado lo más fidedignamente posible en una base de datos única destinada para tal fin, en MS Access 2007. La clave relacional de la base de datos fue el número de registro interno del estudio y la fecha de intervención. La base de datos relacional contactó con un responsable único del fichero de acuerdo a la Ley Orgánica 15/ 1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Se obtuvo permiso desde el centro donde se realizó la investigación clínica (Hospital de Denia) para el uso único y exclusivamente con fines de investigación, se firmó el contrato correspondiente con el centro según estipula la ley. El compromiso del investigador con el centro implica la aceptación de las condiciones impuestas, el mantenimiento en todo momento del anonimato de los pacientes y la destrucción de la base de datos una vez pasados 5 años del final del estudio.

6.4-. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES

La eficacia de la intervención se definió en base a dos tipos de medición:

- Como una reducción de la contractura menor de 5° grados al final de la intervención (Primary End Point o PEP) en aquellos estudios que siguen los protocolos de actuación basándose en los estudios CORD (**Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009**) destinados a la valoración clínica del uso de la CCH tras los estudios pivotaes del fármaco. En los casos que no se alcanzó esta medida, se consideró, acorde a estos estudios, la evolución satisfactoria en una mejoría de al menos el 50% de la contractura inicial de la articulación intervenida (Secondary End Point o SEP).
- En los casos no aplicables (por comparación con estudios ya publicados) el valor relativo de la resolución de la contractura especificado en porcentaje (%) sobre la contractura inicial fue aplicado.

Se calculó en todos los pacientes la contractura en grado inicial (antes del tratamiento) medida con un goniómetro y la final en las sucesivas revisiones: tras el tratamiento y durante el proceso evolutivo objetivando la extensión que consigue el dedo de un modo pasivo (PEM=Passive Extension Motion), es decir extendiendo pasivamente el dedo medido sin la acción de la fuerza muscular, calculando la flexión de las articulaciones MCF e IFP.

Se recogieron todas las posibles complicaciones relacionadas con el tratamiento y documentadas tanto en ficha técnica de la CCH como en la bibliografía científica. Una de las principales complicaciones que ha sido evaluada, ha sido el dolor a lo largo de todo el procedimiento, medido mediante escala NRS (Numerical Rating Score) (**Bijur et al., 2003**) de forma verbal mediante pregunta directa del observador al paciente en cada uno de los pasos del procedimiento. La laceración de la piel con la extensión de la cuerda, considerado como una de las complicaciones del tratamiento más incómodas para el paciente en la evolución a corto plazo también ha sido considerada con especial énfasis. El principal problema detectado en el momento de la compilación de las complicaciones del tratamiento es la falta de criterios y clasificaciones establecidas. Desde la recogida inicial de datos se siguió el patrón adaptado en los estudios CORD (**Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009**) y se siguieron durante todo el estudio sin modificaciones.

Así, se consideraron las siguientes variables de estudio representadas en su totalidad en la **Tabla 3**:

- **Variables independientes o de resultado:** Dependiendo del estudio realizado, se consideró como variable de resultado: la valoración de las complicaciones y los resultados en la variación de grados de la contractura de la ED o la clasificación de Tubiana.
- **Variables dependientes:** Se agrupan a su vez en:
 - Factores demográficos: Edad, sexo, origen del paciente...
 - Enfermedades y factores asociados: Diabetes, tabaquismo, positividad a HIV, presencia de enfermedad de Ledderhorse o Peyronie, etc.
 - Factores relacionados directamente con la ED: Dedo afecto, bilateralidad, antecedentes familiares de ED, etc.
 - Otros factores: Tipo de trabajo, etc.

Tabla 3. Diseño de la base de datos y las variables recogidas, y por consiguiente analizadas:

NOMBRE	DESCRIPCION	CODIFICACION
NRI	Número de registro interno, Numero de historia clínica	Numérica
EDAD	Edad cumplidos	Numérica en años cumplidos
SEXO	Sexo	1= Varón 0= Mujer
RAD	Dedo de la mano afecto	Numérica (si dos separados por coma) 1 Pulgar 2 Índice 3 Corazón 4 Anular 5 Meñique
REC	Recurrencia de Enfermedad de Dupuytren en el mismo dedo tras actuación médica	1=Si 0=No
RHB	Necesidad de fisioterapia	1=Si 0=No
SES_RHB	Nº SESIONES Numero de sesiones de Fisioterapia	Numérica
VIS_OT	Número de visitas como sucesivas a consulta externa	Numérica
CURAS_COT	Número de curas en el hospital. Establecer el dinero del material de cada una de ellas es imposible por la variabilidad de las mismas	Numérica
LADO	Lado	0=Derecha 1=Izquierda
MCF_ini	Grados de contracción de la Metacarpofalángica antes de la intervención	Numérica Medido en grados
IF_ini	Grados de contracción de la Interfalángica Proximal antes de la intervención	Numérica Medido en grados
TUB_ini	GRADO TUBIANA: Suma de la contractura de las articulaciones metacarpofalángica e interfalángica	Numérica Medido en grados
Clas_TUB_i	Clasificación TUBIANA al inicio	0= No contractura 1= Contractura 0-45º 2= Contractura 45-90º 3= Contractura 90-135º 4= Contractura >135º
MCF_f	Grados de contracción de la Metacarpofalángica después de la intervención	Medido en grados
IF_f	Grados de contracción de la Interfalángica Proximal después de la intervención	Medido en grados

COMPL	Complicaciones	0 No 1 Sí
T_Com	Tipo de Complicación	0 Sin complicación 1 D = Dolor en sitio de inyección 2 E = Edema mano/dedo 3 Q =Equimosis dosal/volar 4 L = Laceracion de piel 5 A = Linfadenopatía 6 P = Prurito 7 F = Flictena sangre
EVA_In	Valoracion dolor con escala NRS con la inyección de CCH	Numérica (0-10)
EVA_Man	Valoracion dolor con escala NRS con la extensión del dedo tras el tratamiento con CCH	Numérica (0-10)
Dif_MCF	Diferencia entre inicio y final de la MCF	Medido en grados
Dif_IF	Diferencia entre inicio y final de la IF	Medido en grados
TUB_f	Resultado (MCF + IFP)	Medido en grados
Clas_TUB_f	Clasificación TUBIANA al final	0= No contractura 1= Contractura 0-45º 2= Contractura 45-90º 3= Contractura 90-135º 4= Contractura >135º
Dif_Tub	Diferencia entre inicio y final de la IF	Medido en grados
EFI_MCF	Eficacia: Por debajo de 5º del MCF final	0 No 1 Sí
EFI_IF	Eficacia: Por debajo de 5º del IF final	0 No 1 Sí
EFI_Tub	Eficacia del tratamiento: Modificación de 40º en Tubiana	0 No 1 Sí
Dummy_Efi	Variable para cálculos. Suma de las 3 anteriores	
EFI_Total	Cumpla los 3 requisitos anteriores	
Hist_Fami	Historia familiar de Dupuytren	0 No 1 Sí
BILAT	Bilateralidad	0 No 1 Sí
DM	Diabetes Mellitus	0 No 1 Sí
ALCOH	Alcoholismo	0 No 1 Sí
DIAT	Diátesis de Dupuytren	0 No 1 Sí
IQ previa	Intervención quirúrgica previa	0 No 1 Sí
ACO	Anticoagulación	0 No 1 Sí
T_ACO	TIPO Anticoagulantes	0 No anticoagulados 1 Antiplaquetarios 2 Anticoagulantes
TABACO	Número de cigarrillos/día	Numérica
Epile	Antecedentes o Presencia de Epilepsia	0 No 1 Sí
Traba	Profesión que requiere de Trabajo físico	0 No 1 Sí
VIH	Infección por el Virus Inmunodeficiencia Humana	0 No 1 Sí

Un aspecto interesante a estudiar a medio plazo es la aparición de recidivas y fracasos tras los tratamientos. El análisis a medio plazo, como constituye el objeto de nuestro trabajo, es insuficiente para sacar conclusiones tanto por el tamaño muestral como por el tiempo de evolución. Las definiciones actuales, aunque variando ligeramente en el concepto (Felici et al., 2014; Kan et al., 2017) establecen un periodo mínimo para la consideración de recurrencias de un año. Este ha sido el tiempo mínimo de seguimiento de los pacientes. La recidiva es definida como un aumento de la contractura digital de al menos 20° desde la última infiltración con cuerda patológica palpable con un intervalo de tiempo de al menos 6 semanas desde el tratamiento.

Por ello, se realizó un estudio anatomo-patológico para valorar qué es lo que sucede con la recurrencia de la ED tras un tratamiento inicial con CCH. La utilización de técnicas histológicas ha constituido en este apartado una excepción a la sistemática de estudio del resto de la tesis. El análisis de las muestras se realizó de modo rutinario mediante una tinción con hematoxilina/eosina. La utilización de la óptica a 4 aumentos permitió la visualización de toda la muestra y los detalles se analizaron con ópticas de 10 o 100 aumentos. El estudio inmunohistoquímico se realizó con los siguientes anticuerpos prediluidos (monoclonal mouse de Dako®):

- **Beta-catenina-1:** La β -catenina se encuentra a nivel de la ED aumentada tanto en el citoplasma como en el núcleo con respecto al tejido normal en fases activas (Bowley et al., 2007) y en zonas involutivas (Dolmans et al., 2011). La presencia de β -catenina no se relaciona con la posibilidad de recurrencias.
- **CD34:** El CD34 es un marcador de estos fibrocitos presente en mayor cuantía en muestras de ED respecto de sujetos sanos; principalmente se muestra en células derivadas de la cuerda y del nódulo y en las zonas limítrofes de la lesión donde determinan la presencia de fibroblastos (Iqbal et al., 2012).
- **MIB-1 (Ac-anti Ki67):** El marcador Ki67 (Scholzen and Gerdes, 2000) está estrictamente asociado a proliferación celular y está ausente en células en reposo. El Ki67 es una señal de que los miofibroblastos son las células más pro-proliferativas presentes en la ED.
- **Actina específica de músculo liso (SMA):** El SMA se muestra en la ED principalmente a nivel de los nódulos; es el marcador característico de los miofibroblastos por la transformación de fibrocitos en miofibroblastos (Viil et al., 2015).

El procesado se llevó a cabo con un equipo Omnis® (Agilent-Dako®) con el pH indicado por el fabricante en cada caso. Para valorar la positividad del

resultado se comparó con los controles internos del propio tejido: CD34 con la positividad de los fibroblastos del tejido adyacente y el endotelio vascular y la actina musculo-específica con la muscular de los vasos existentes. El análisis de la proliferación indicada por el MIB-1 se realizó por recuento de los núcleos positivos en las zonas alteradas del tejido, independiente de su grado de celularidad. El mismo proceso se realizó con la beta-catenina con un punto de corte positivo, de la tinción de membrana, en al menos el 50 % de las células de núcleo proliferante.

La clasificación de la celularidad/fibrosis de las cuerdas se realizó en bases a los criterios establecidos por Rombouts (**Rombouts et al., 1989**) en la que se establecen las mismas 3 categorías que establece Luck (**Luck, 1959**) indicando que a mayor celularidad mayor posibilidad de recurrencia.

6.5-. TAMAÑO DE LA MUESTRA PREVISTO

El carácter del estudio es prospectivo observacional conforme a las solicitudes de investigación obtenidas.

La determinación en su inicio del protocolo de actuación con la introducción del tratamiento con CCH en el Hospital de Denia (**Sanjuan-Cerveró et al., 2013**) establecía una realización aproximada de unos 50 tratamientos al año, dato que se ha cumplido de modo aproximado, incluyéndose en el estudio un total de 208 tratamientos durante el periodo de investigación establecido.

6.6-. MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Los métodos para la obtención de datos se han realizado en base a distintos procedimientos:

- Revisión de historias clínicas para la valoración de antecedentes patológicos y datos epidemiológicos del paciente.
- Entrevista con los pacientes para la valoración de datos epidemiológicos, duración de la enfermedad, mano dominante, intervenciones previas y satisfacción de los resultados. Valoración del dolor mediante escala NRS (Numerical Rating Score).

- Observación directa de la intervención para la descripción y gradación de la lesión y observación de efectos secundarios locales a corto y medio plazo.
- Medición de estado previo y de resultados mediante goniómetro digital. Esta medición de la contractura en grados de la articulación afecta antes y después de la intervención y constituye la medición objetiva de los resultados. Los goniómetros que se han utilizado para la realización de las mediciones son los siguientes:
 - Goniómetro digital JAMAR: presente en el set Jamar® Hand Eval Kit 2, Small Joint Goniometer 7507 (Lafayette Instrument®, 3700 Sagamore Parkway North, Lafayette, IN 47903 USA, www.lafayetteinstrument.com).
 - Goniómetro digital Baseline Digit, goniómetro digital estándar de 15 cm (6") y medición de 180° (Fabrication Enterprises Inc.®, Elmsford, New York 10523 USA, www.FabricationEnterprises.com).

6.7-. MANEJO DE LOS DATOS

La recogida y manejo de los datos se realizó en base a dos procedimientos:

- En las entrevistas previas a la intervención se sistematizó una recogida de datos basada en aspectos básicos pre-intervención consistente en la valoración clínica inicial con el tipo de afectación, antecedentes patológicos y epidemiológicos, intervenciones previas y evolución de las mismas.
- En las revisiones clínicas la recogida de datos se centró en la evolución clínica y aparición de efectos secundarios a corto y medio plazo, además de la posible presencia de recurrencias o fracasos de tratamiento.
- En los casos con dehiscencias cutáneas se sistematizó la recogida de datos en cuanto a evolución de la herida y tipo de curas.
- En el momento de la intervención o de la infiltración y en el de la manipulación se creó una tabla de recogida de datos que compila los datos anteriores.

Sistemáticamente, los datos se exportaron a dos sistemas de almacenamiento:

- Tabla de datos de Microsoft Excel®.
- Base de datos Microsoft Access®.

6.8-. CONTROL DE CALIDAD

Se diseñaron unos formularios específicos para la recogida de información. Todos los datos recogidos en los formularios fueron incorporados por medios telemáticos mediante escáner y comprobados posteriormente que ha sido la transacción correcta a la base de datos Access® diseñada para este estudio. Antes de su análisis, los datos fueron sometidos a pruebas de congruencia relacionales así como a análisis de datos posibles datos perdidos o "missing".

6.9-. LIMITACIONES DEL DISEÑO, DE LA FUENTE DE INFORMACIÓN Y DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS

Las principales limitaciones fueron determinadas por la ausencia de referencias en el tratamiento de la CCH, dada su reciente aprobación para el uso comercial tanto por la FDA como por la AEM.

La comparabilidad entre estudios (Ver apartados de antecedentes referidos a la revisión sistemática de los resultados clínicos y de las complicaciones) constituyó otra de las limitaciones, tanto en lo referente a los resultados clínicos como a las complicaciones.

6.10-. Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes.

6.10.1-. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.

La realización de un estudio observacional sobre un procedimiento establecido en el que no se ha realiza ninguna modificación respecto al protocolo de actuación habitual no supone a priori ningún riesgo añadido para los pacientes. La observación y evaluación del procedimiento, análisis de los resultados y la obtención consiguiente de las conclusiones pertinentes puede aportar beneficios a corto y medio plazo en cuanto a la modificación de las pautas de actuación.

La adición de anestésico al procedimiento de inyección podría suponer una modificación de la pauta de administración del fármaco. Tal y como se detalló en el capítulo correspondiente a la administración de anestésicos en el momento previo de la administración del fármaco, no requiere ni implica ninguna modificación de las pautas establecidas actualmente en lo referido al tratamiento con CCH, por lo que no debe ser considerado una modificación del procedimiento de tratamiento o de administración del fármaco.

6.10.2-. Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

La decisión sobre el tratamiento definitivo con CCH ha de cumplir los siguientes criterios: afectación de uno o dos radios por mano, afectación por radio en forma de cuerda única y no presentar contraindicación médica a la administración del medicamento según ficha técnica. Estos criterios se tomaron en base a medidas fármaco-económicas y clínicas. Durante la visita clínica en la que se decidió el tratamiento, aquellos pacientes candidatos al tratamiento con CCH recibieron detalladas explicaciones sobre las opciones de tratamiento (FSC vs CCH que son las técnicas utilizadas en el centro donde se ha realizado el estudio). La decisión final de tratamiento vino consensuada entre el facultativo y el paciente. Una vez decidido el tratamiento, el paciente firmó el consentimiento específico para el procedimiento que se le iba a aplicar y la inclusión en el estudio clínico.

Este consentimiento fue el mismo que se aplicó a aquellos pacientes que no se incluyeron en el estudio salvo por una modificación en la que se incluyó precisamente su conformidad para la obtención de datos y de material gráfico para la realización de estudios clínicos. Todos los pacientes además de la información escrita, tuvieron sistemáticamente información verbal del procedimiento y de la inclusión de sus datos para estudio. Sólo se incluyeron aquellos pacientes con conformidad por escrito de ambos procedimientos. En el documento del consentimiento informado se proporcionaron datos para la obtención de más información del procedimiento a través de Internet, por si el paciente lo consideró oportuno **(Anexo I)**.

6.11-. Confidencialidad de los datos

Durante toda la investigación, incluida su publicación o comunicaciones, hasta su finalización se rigió por la legislación vigente, especialmente la Ley de



Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4-VII-2007), y la Declaración de Fortaleza (Brasil) en 2013.



RESULTADOS

*El arte de la vida
es el arte de evitar el dolor.
Thomas Jefferson (1743-1826)*



Estadio III de la Contractura de Dupuytren según la clasificación de Tubiana



7-. RESULTADOS

La sección de resultados se ha realizado mediante la publicación de diversos estudios clínicos que pasamos a reproducir a continuación.

Los resultados del presente estudio, así como la discusión de los mismos, se presentan estructurados en siete artículos científicos. Todos ellos responden a la pregunta formulada en el objetivo primario, variando su contenido en el aspecto relacionado con determinados puntos formulados en los objetivos secundarios.

El primer estudio clínico responde a la valoración de la efectividad del tratamiento con CCH, es decir, ver si se consigue el efecto deseado con el tratamiento. Se establece el punto de medición al mes de la intervención en donde los fenómenos inflamatorios acontecidos tras la inyección de CCH ha desaparecido normalmente. Se establece una relación y comparación con los efectos secundarios medidos con la administración del tratamiento para ver si existe una relación entre número de efectos secundarios y efectividad inmediata del tratamiento.

Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P.

Adverse effects associated with collagenase clostridium histolyticum in dupuytren disease: a prospective study.

Pendiente de decision tras revision en Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research en 2018.

El segundo trabajo hace referencia a la medición mediante una escala de valoración verbal del dolor ocasionado con la inyección del tratamiento con CCH y del dolor ocasionado en el momento de la extensión del dedo y rotura de la cuerda. Se valora mediante un sistema de regresión logística la relación entre el dolor en ambos momentos.

**Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P,
Fikri-Benbrahim N, Franco-Ferrando N, Peimer CA.**

***Pain associated with treatment of Dupuytren contracture
with collagenase Clostridium histolyticum.***

Journal of Hand Surgery 2017;42(2):e109–14.

El tercer trabajo guarda estrecha relación con el anterior. Se introduce como factor modificador del dolor (no del tratamiento) la administración de anestesia en forma de bloqueo de los nervios mediano y cubital a nivel de la muñeca, se miden del mismo modo que en trabajo anterior los valores del dolor en los mismos puntos y se estudia tanto la relación entre el dolor en los dos momentos (inyección/extensión) en todos los pacientes de la serie de modo conjunto y por separado en aquellos que han recibido anestesia.

**Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P,
Peimer CA.**

***Anaesthesia in the collagenase clostridium histolyticum
injection for Dupuytren's disease.***

***Pendiente de decisión tras revisión en Journal of Plastic,
Reconstructive & Aesthetic Surgery en 2018.***

*MENCION ESPECIAL EN SUB-SECCION MANO Y MUÑECA
DEL XVIII EFFORT (European Federation of National
Association of Orthopedics and Traumatology) Congress.
Viena (Austria) 31 de Mayo a 2 de Junio de 2017.
Presentado como Poster Científico.*

El artículo del apartado 7.4 se centra en el análisis de las causas y frecuencia de las laceraciones cutáneas en el tratamiento con CCH. Se establece además un estudio comparativo en el que se valoran dos tipos distintos de curas, objetivando su evolución, tiempo de cura y factores asociados.

**Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Oliver-Mengual S,
Ramón-Barríos MA, Peimer CA, Fikri-Benbrahim N.**

***Skin laceration in collagenase clostridium histolyticum
treatment for Dupuytren contracture.***

***Aceptado y pendiente de publicación en Orthopedic
Nursing Journal en 2018.***

En el siguiente trabajo se realizó un meta-análisis para la valoración actual del tratamiento con CCH con respecto a las otras técnicas más frecuentemente utilizadas en el tratamiento de la ED (la FSC y PFN) basándose en las referencias bibliográficas que comparan dos o más técnicas en un mismo estudio.

**Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P,
Ramon-Barrios MA.**

***Efficacy and adverse effects of collagenase use in the
treatment of Dupuytren's disease: a meta-analysis.***

Bone Joint J 2018;100-B(1):73-80.

SELECCIONADO PARA FORMACION CONTINUADA
ACREDITADA EN LA CLINICA MAYO

A continuación, el trabajo consistió en valorar los resultados clínicos a medio plazo, en el periodo comprendido como mínimo como para considerar recurrencias (un año). Se evaluaron problemas adicionales como la no duración del tratamiento o la no efectividad así como los resultados considerados como parciales en el tratamiento según los estándares establecidos en la literatura de referencia.

**Sanjuan-Cerveró R, Vazquez-Ferreiro P, Gomez-Herrero D,
Carrera-Hueso FJ, Fikri-Benbrahim N.**

***Evolución al año de tratamiento con CCH para la
contractura de Dupuytren: estudio prospectivo.***

***Aceptado en la Revista Española de Cirugía Ortopédica y
Traumatología, 2018.***

Finalmente los artículos correspondientes a los capítulos 7.7 y 7.8 hacen referencia a una duda que actualmente se mantiene en todos aquellos que tratan la Ed con CCH. ¿Qué pasa tras el tratamiento? En el capítulo 7.7 se realizó el análisis de una sola muestra histológica y se remitió a publicación como respuesta a un artículo en donde se remarca la alteración anatómica tras el tratamiento con CCH en casos de recidiva de ED. En el capítulo 7.8 se realizaron una serie clínica y un análisis comparativo entre pacientes tratados previamente con CCH y FSC analizando la histología de las muestras para detectar diferencias entre ambas muestras.

Sanjuan-Cervero R, Vaquero M, Carrera-Hueso FJ.

***Re: Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment
with Collagenase Clostridium Histolyticum.***

Plastic and Reconstructive Surgery 2016;137(4):760e–761e.

Sanjuan-Cervero R, Vaquero M, Carrera-Hueso FJ.

Histological features of recurrence after treatment with collagenase clostridium in Dupuytren disease.

Pendiente de decisión tras revisión en Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery en 2018

PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN CIENTÍFICA DEL 45 Congreso SOTOCV (Sociedad Traumatología y Ortopedia de la Comunidad Autónoma Valenciana). Alicante 11 y 12 de Mayo de 2017. Presentado como Comunicación Oral.

PREMIO JOSÉ CAÑADELL AL MEJOR TRABAJO EN INNOVACION EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA DEL XXV Congreso Internacional SLAOT (Sociedad Latino-Americana de Ortopedia y Traumatología), Buenos Aires, Argentina, 28-30 de junio de 2017. Presentado como Comunicación Oral.

7.1

ADVERSE EFFECTS ASSOCIATED WITH COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM IN DUPUYTREN DISEASE: A PROSPECTIVE STUDY

Remitido a:

Orthopaedics &
Traumatology: Surgery &
Research

Impact Factor JCR: 1.468

Cuartil: Q3

(Orthopedics 41/76)

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró^{1,2}

Francisco J Carrera-Hueso³

Pedro Vazquez-Ferreiro^{4,2}

FILIACIÓN

1 MS. Orthopedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain

2 PhD Student. University of Granada, Spain.

3 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital DrMoliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

4 MD. Ophtalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

ABSTRACT

Collagenase clostridium histolyticum is now recognized as a viable treatment for Dupuytren disease. The high rate of adverse effects reported in patients continues to spark debate and raise questions about the true frequency of effects and their associated mechanisms of action.

Objectives

To investigate whether outcomes of CCH treatment are related to the number of adverse effects experienced. To evaluate short-term clinical outcomes in a series of patients.

Methods

Prospective single-center cohort study. The Primary End Point for effectiveness at 30 days was deficit of 0°–5°. Adverse effects were evaluated during CCH injection, removal of the dressing prior to finger extension, and finger extension. To investigate the relationship between adverse effects and treatment effectiveness, we analyzed the association between number of effects and clinical outcome at 30 days.

Results

A total of 208 injections were evaluated. The mean baseline contracture was 32.11°. Ninety-four patients (45.2%) had a mild contracture. Treatment was effective at 30 days in 194 of the injections (93.3%). The rate of effectiveness per joint was 93.5% for metacarpophalangeal joints (n=129) and 92.9% for proximal-interphalangeal joints (n=65). In total, 734 adverse effects were reported (mean, 3.53). No statistically significant associations were identified between disease severity and secondary effects. Variance analysis showed statistically significant differences in patients with severe contractures (mean, 3.91; 95% CI 3.57–4.25), and in patients with proximal-interphalangeal contractures (mean, 4.17; 95% CI 3.76–4.59).

Conclusions

We found no relationship between number of adverse effects and treatment effectiveness at one month following CCH injection.

KEY WORDS

Collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren disease, drug safety, complication, effectiveness.

INTRODUCTION

Collagenase clostridium histolyticum (CCH) is now recognized as a viable treatment for Dupuytren disease (DD), alongside surgery and needle aponeurotomy [1,2]. However, many questions remain on its use. The high rate of adverse effects reported in patients with DD treated with CCH continues to spark debate and raise questions about the true frequency of effects and their associated mechanisms of action [3]. Although most adverse effects are short-lived and are generally mild or moderate [4], rates of up to 100% have been described in some series [5–10], and some authors see this as worrying[11]. Severe adverse effects are rare [3] and have mostly been described in isolated clinical reports [12–14].

Adverse effects associated with the use of CCH have usually been evaluated using the same method as that used in the CORD trials [4,5], which essentially consists of listing the effects observed. These effects occur in the immediate period following the injection of CCH and include local or regional inflammatory events and immune-mediated events (with varying degrees of lymphadenitis) along the arm. In the vast majority of cases, they resolve spontaneously [3].

The aim of this study was to investigate whether outcomes of CCH treatment at one month are related to the number of adverse effects experienced or whether they are more closely related to other factors, such as cord thickness, degree of flexion, and finger involved. A secondary objective was to evaluate short-term clinical outcomes of CCH treatment in a series of patients treated on at our hospital and compare these results with those published to date.

MATERIALS AND METHODS

We performed a prospective single-center cohort study of consecutive DD patients treated with CCH between July 7, 2011 and March 2, 2017. All the patients signed an informed consent form agreeing to both treatment and inclusion in the study. The study was approved by the ethics committee and the

Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) (JPJ-COL-2015-01).

The inclusion criteria were a contracture angle of $\geq 20^\circ$ [4] in a metacarpophalangeal (MCP) and/or proximal interphalangeal (PIP) joint on one or both hands, involvement of one or two digits, and absence of declared allergies to either CCH or local anesthetics. Patients with DD affecting the thumb or the distal interphalangeal joint were not included. Where applicable, antiplatelet treatment was

HIGHLIGHTS

The efficacy of CCH is achieved in most cases, more frequently in cases of mild severity. In one month evolution only indicates the correct administration of the drug.

The occurrence of adverse effects in higher according to contracture severity, proximal-interphalangeal joints contractures and fifth finger.

The association between number of adverse effects and treatment effectiveness is inconclusive

interrupted 7 days before the injection and oral anticoagulants were temporarily switched to low-molecular-weight heparins. Both the CCH injection and the finger extension procedures were performed according to a previously described protocol [15].

Procedures were performed by two orthopedic surgeons in all cases. The injection volumes were 0.25 mL for MCP joints and 0.20 mL for PIP joints (total dose, 0.58 mg). Finger extension was performed 24–48 hours after CCH injection. During this time, the injection site was covered with an occlusive dressing. Wrist block was achieved at the moment of extension using one injection of 10 mL mepivacaine 2% with one or two punctures at the proximal crease of the wrist to block the medial and cubital nerves. Sensory block was assessed by pinprick testing at two different sites [16].

Table 1. Adverse effects associated with CCH: definitions, moment of assessment, and measurement method

Adverse effect	Moment of assessment	Definition	Measurement method
Injection pain	During injection	Pain experienced during CCH injection	Numerical rating scale (0-10)
Lymphadenopathy	Removal of dressing before finger extension	Presence of lymphadenitis, epitrochlear or axillary pain, or palpable epitrochlear or axillary lymph nodes	Observation (Yes/No)
Pruritus	Removal of dressing before finger extension	Itching, evaluated by asking the patient directly	Subjective (Yes/No)
Injection site pain	Removal of dressing before finger extension	Gentle palpation of injection site; considered positive if the patient expressed pain verbally or through gestures or removed his/her hand	Observation (Yes/No)
Edema/swelling	Removal of dressing before finger extension	Presence of swelling/inflammation without signs of bleeding	Observation (Yes/No)
Ecchymosis/hematoma	Removal of dressing before finger extension	Presence of bruising or hematological remains due to the inflammatory process without broken skin.	Observation (Yes/No)
Blood blisters	Before/after finger extension	Intact blood-filled blisters	Observation (Yes/No)
Skin laceration	After finger extension	Open skin wound of any size resulting from the procedure	Observation (Yes/No)
Pain during manipulation	After finger extension	Pain during cord extension with anesthetic block	Numerical rating scale (0-10)

The Primary End Point for treatment effectiveness at 30 days was assessed using the CORD criterion of an extension deficit of 0°–5° [4]. Treatment effectiveness was assessed using degree of passive extension deficit. Adverse effects were evaluated on three occasions: during CCH injection (pain rating), during removal of the dressing prior to finger extension, and during finger extension. The adverse effects contemplated are listed in **Table 1**, together with their definition, moment of assessment, and To investigate the relationship between adverse effects and treatment effectiveness, we analyzed the association between number of effects and clinical outcome at 30 days. We chose this time point, as spontaneous extensions have been observed up to 1 month after CCH injection [4]. We then analyzed the association between treatment outcome and degree of contracture based on the severity criteria applied

measurement method. Pain was assessed using a numerical rating scale (NRS) where patients rate intensity of pain on a scale of 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain). A score of 0 is equivalent to no pain, while scores of 1-3, 4-6, and 7-10 correspond to mild, moderate, and severe pain, respectively [17]. Scores of 3 or higher were considered to indicate pathological pain. A reduction in pain of at least 1.3 points was considered to be clinically significant [18].

in the CORD trials, in which MCP and PIP contractures of < 50° and < 40° respectively are considered mild.

Qualitative data are expressed as means (SD) or medians (interquartile range [IQR]) depending on whether the data were normally or non-normally distributed. Quantitative variables were compared using the t test or the nonparametric Wilcoxon test.

Dichotomous variables were analyzed using the chi-square test, the Pearson test, or the Fisher exact test as appropriate. Qualitative variables with more than two categories were analyzed using trend tests, and correlations between variables were investigated using Pearson or Spearman correlation coefficients. All variables were previously evaluated as modifying or confounding factors according to the criteria proposed by Maldonado and Greenland [19].

RESULTS

Over the 6 years analyzed, 151 patients received 208 CCH injections. The mean age of the patients was 66.05 (SD: 8.632) years and the vast majority (87.4%) were male. Demographic and clinical characteristics are summarized in **Table 2**.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients

Characteristic	N=151
Age, years (mean)	66.05
Male, %	87.4
Family history of Dupuytren disease, %	32.5
Bilateral involvement, %	70.9
Diabetes mellitus, %	22.5
Alcohol consumption (≥ 3 units/day), %	62.9
Active smoker, %	28.5
Other fibroproliferative disorders (Ledderhose and/or Peyronie disease), %	9.9
Treatment with anticoagulants, %	14.5
Treatment with antiplatelets, %	8.6
Epilepsy, %	3.3

The mean baseline contracture was 32.11° (SD: 23.98°) in MCP joints and 35.16 (SD: 30.77) in PIP joints. Of the 208 injections, 18 were performed in the third finger, 81 in the fourth, and 109 in the fifth. There were no contractures involving the second finger. The majority of injections were performed in MCP joints (66.3% vs. 33.7% for PIP joints). Ninety-four patients (45.2%) had a mild contracture, with involvement of the MCP joint in 84 cases (60.9%) and of the PIP joint in 10 (14.3%).

Treatment was effective at 30 days in 194 of the injections (93.3%). The rate of effectiveness per joint was 93.5% for MCP joints (n=129) and 92.9% for PIP

joints (n=65). Effectiveness rates by finger were 100% for the third finger (18 cases), 95.1% for the fourth finger (77 cases), and 90.8% for the fifth finger (99 cases). The Primary End Point was achieved in 98.9% of cases of mild contracture (n=93) and 88.6% of cases of severe contracture (n=101) (**Table 3**).

Table 3. CCH effectiveness

Joint	Primary End Point achieved		Total	
	No	Yes		
PIP	Mild	No. 0 % 0.00%	10 100.00%	10 100.00%
	Severe	No. 5 % 8.30%	55 91.70%	60 100.00%
	Total	No. 5 % 7.10%	65 92.90%	70 100.00%
MCP	Mild	No. 1 % 1.20%	83 98.80%	84 100.00%
	Severe	No. 8 % 14.80%	46 85.20%	54 100.00%
	Total	No. 9 % 6.50%	129 93.50%	138 100.00%
Total	Mild	No. 1 % 1.10%	93 98.90%	94 100.00%
	Severe	No. 13 % 11.40%	101 88.60%	114 100.00%
	Total	No. 14 % 6.70%	194 93.30%	208 100.00%

PIP, proximal interphalangeal joint; MCP, metacarpophalangeal joint.

In total, 734 adverse effects were reported (mean, 3.53; IQR, 3.0). Seven patients experienced no adverse effects and one patient experienced all nine effects described. The Kolmogorov-Smirnov test showed normal distribution of data.

No statistically significant associations were identified between disease severity and injection pain, edema, ecchymosis, blood blisters, pruritus, lymphadenopathy, inflammatory pain after dressing removal, or pain during manipulation (**Table 4**). Nonetheless, variance analysis showed statistically significant differences (p=0.001) between the occurrence of adverse effects according to contracture severity, with more events observed in patients with severe contractures (mean, 3.91; 95% CI 3.57–4.25) than in those with mild contractures (mean, 3.06; 95% CI 2.74–3.39).

Table 4. Adverse effects by severity of contracture

Adverse effect	Total (N=208)	%	Mild (N=94)	%	Severe (N=114)	%	p
Injection pain	86	41.3	35	37.2	51	44.7	0.274
Inflammatory pain	126	60.6	54	57.4	72	63.2	0.402
Edema	108	51.9	45	47.9	63	55.3	0.288
Ecchymosis	150	72.1	65	69.1	85	74.6	0.386
Blood blister	53	25.5	18	19.1	35	30.7	0.057
Skin laceration	56	26.9	9	9.6	47	41.2	0
Pruritus	53	25.5	25	26.6	28	24.6	0.738
Lymphadenopathy	30	14.4	13	13.8	17	14.9	0.825
Pain during extension	68	32.7	23	24.5	45	39.5	0.022

*The percentages shown are calculated on the basis of the joints treated in each group and not on the full series. N; number of patients.

Table 5. List of adverse effects according to joint treated

Adverse effect	Total (N=208)	%	MCP (N=138)	%	PIP (N=70)	%	p
Injection pain	86	41.3	53	38.4	33	47.1	0.227
Inflammatory pain	126	60.6	33	47.1	53	38.4	0.227
Edema	108	51.9	41	58.6	67	48.6	0.172
Ecchymosis	150	72.1	57	81.4	93	67.4	0.033
Blood blister	53	25.5	22	31.4	31	22.5	0.161
Laceration	56	26.9	28	40	28	20.3	0.002
Pruritus	53	25.5	22	31.4	31	22.5	0.161
Lymphadenopathy	30	14.4	13	18.6	17	12.3	0.225
Pain during extension	68	32.7	41	29.7	27	38.6	0.198

*The percentages shown are calculated on the basis of each group and not on the full series. N; number of patients.

The association between number of adverse effects and type of joint affected was also non-significant (**Table 5**). However, similarly to in the previous case, analysis of variance showed a significantly higher number of adverse effects in patients with PIP contractures (mean, 4.17; 95% CI 3.76–4.59 vs mean, 3.2; 95% CI 2.92–3.49 for MCP contractures)($p < 0.001$).

The association between number of adverse effects and treatment effectiveness was also inconclusive (**Table 6**), although it came close to significance in the case of skin laceration ($p = 0.008$). Patients in whom treatment was ineffective had a mean of 4.14 adverse effects (95% CI 3.21–5.07) compared with 3.48 (95% CI 3.23–3.74) in those who achieved the Primary End Point.

Significant differences ($p = 0.025$) were found for number of adverse effects according to the finger involved, with a mean of 2.78 effects for the third finger, 3.31 for the fourth, and 3.38 for the fifth, demonstrating that the side effects are more frequent with fifth finger involvement.

DISCUSSION

Our results clearly show no association between number of adverse effects and clinical effectiveness at 30 days in DD patients treated with CCH. They do, however, show a significant association for factors that have been previously linked to short-term effectiveness, such as baseline contracture severity and involvement of the fifth finger [20–22].

According to the World Health Organization, an adverse drug reaction is an unexpected reaction to treatment with a medication [23]. In this respect, the absence of a relationship between number of

Pain during removal of dressings is part of the inflammatory response, as together with heat, swelling, and redness, is one of the cardinal signs of inflammation. Because our evaluation was made just

Table 6. List of adverse effects according to treatment effectiveness

Adverse effect	Total (N=208)	%	Not effective (N=14)	%	Effective (N=194)	%	p
Injection pain	86	41.3	9	64.3	77	39.7	0.071
Inflammatory pain	126	60.6	7	50	119	61.3	0.402
Edema	108	51.9	6	42.9	102	52.6	0.482
Ecchymosis	150	72.1	9	64.3	141	72.7	0.499
Blood blister ^b	53	25.5	3	21.4	50	25.8	1
Laceration	56	26.9	8	57.1	48	24.7	0.008
Pruritus	53	25.5	5	35.7	48	24.7	0.363
Lymphadenopathy ^b	30	14.4	1	7.1	29	14.9	0.698
Pain during extension	68	32.7	9	64.3	59	30.4	0.009

*The percentages shown are calculated on the basis of each group and not on the full series. N; number of patients. *p*; Fisher exact test

adverse effects and short-term effectiveness of CCH is to some degree logical, as the effects observed are due to the intrinsic mechanisms of action of the drug and as such cannot be considered to be “unexpected effects”. Attending to this concept, if we define adverse drug reactions like “an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product” [24], the concept and count of secondary effects related to CCH should be redefined.

The origin of the mechanism underlying pain is uncertain. The injection of CCH is in itself a painful procedure [4,5,25–28] and patients may experience a heightened sensation of pain when re-exposed to a previous pain stimulus [29]. In addition, greater numbers of substance P-containing nerve fibers have been observed in DD cord specimens [30], possibly explaining the increased pain reported during CCH injection, as the increase of unmyelinated fibers in the glabrous skin of the hand [31]. Despite these theories, however, it is difficult to draw any conclusions regarding the source of pain during CCH injection due to the scarcity of studies.

30 days after CCH injection, we were unable to evaluate the different components of complex regional pain syndrome.

Considering the above mechanisms of action, one could logically wonder whether the adverse effects reported for CCH are truly adverse effects. If treatment effects directly related to the mechanisms of action of CCH were removed from this equation, or perhaps even better, if only effects that truly affect a patient’s quality of life [7,22,32] were considered, then the rate of adverse effects attributable to CCH would be considerably lower. A common and perfectly reasonable question asked by non-experts in this area is “Are we really using a drug with an adverse effect rate of close to 100% to treat a benign disease?” We agree with Pemier [27] that if we are to consider all signs of an inflammatory response to be an adverse effect, whatever its severity, then surgical wounds in fasciectomy should also be considered an adverse effect. In fact, a recent systematic review of complications treating Dupuytren’s disease with the most common techniques [33] reports pooled complication incidences of 17.4% for fasciectomy, 11.6% for dermofasciectomy (both surgical procedures) and 78.0% for CCH. It is not logical that surgical aggressive procedures have three times lower rate of

complications (adverse effects in the case of CCH) that CCH.

We believe that any investigation of the effectiveness of CCH should focus on factors related to the disease. Warwick [2] is of the same opinion and distinguished between different cord thicknesses and proposed that this factor is one of the factors that might influence treatment success. Why some patients experience higher rates of recurrence than others is not known [34], although several theories have been proposed. According to Rombout et al.'s [35] histologic classification system for predicting recurrence in DD, high cellularity might have a role. Although CCH injection is contraindicated in nodules, the presence of cords with higher cellularity could predispose patients to both a greater number of short-term adverse effects and early recurrence. Unfortunately, the limited data available prevent any conclusions from being drawn on individual differences in inflammatory and immune responses.

One of the limitations of our study is the potential bias associated with the recording of adverse effects [3]. Another major limitation is that we did not grade adverse effects according to severity. As our study was started after CCH was authorized in Europe, we followed the CORD trial protocol [4,5] to design our data collection system. Although severe adverse effects were documented in the CORD trial report by Hurst et al. [4], not all of them were believed to be treatment-related, and in addition, they went practically unnoticed, as the list of adverse effects included all local effects, whether major or minor. Our purpose in evaluating treatment effectiveness was not to show the clinical outcomes of CCH injection, but rather to show that the treatment was effective and had been administered correctly in a high percentage of patients.

CCH injection, like any treatment, causes severe adverse effects [3]. However, these could be considered almost anecdotal if we consider the overall rate of adverse effects reported to date. In addition, most serious effects have been published as case reports or series [12–14,36]. These serious adverse effects are what we should draw attention to.

In conclusion, we found no relationship between number of adverse effects and treatment effectiveness at one month following CCH injection.

Future studies of treatment effectiveness should focus on factors directly related to the disease, such as cord type and thickness, fingers involved, adherence of DD fibers to the skin, and presence of multiple cords at the injection site.

REFERENCES

1. Denkler KA, Vaughn CJ, Dolan EL, Hansen SL. Evidence-Based Medicine: Options for Dupuytren's Contracture: Incise, Excise, and Dissolve. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Jan;139(1):240e–255e.
2. Warwick D. Dupuytren's disease: my personal view. *J Hand Surg Eur Vol [Internet]*. 2017 Sep 1 [cited 2017 Oct 3];42(7):665–72. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753193417715773>
3. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P, Gomez-Herrero D. Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of Dupuytren Disease: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2017 Apr;31(2):105–15.
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med [Internet]*. 2009 Sep 3 [cited 2015 Jan 9];361(10):968–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810866>
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 [Internet]*. 2010 Dec 1 [cited 2015 Jan 9];35(12):2027–2038.e1. Available from: <http://www.jhandsurg.org/article/S0363502310009597/abstract>
6. Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ, Hess AV, Stone JD. A Comparison of Percutaneous Needle Fasciotomy and Collagenase Injection for Dupuytren Disease. *J Hand Surg [Internet]*. 2013 Dec 1 [cited 2015 Jan 9];38(12):2377–80. Available from: <http://www.jhandsurg.org/article/S0363502313011349/abstract>
7. Coleman S, Gilpin D, Kaplan FTD, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM, et al. Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for Multiple Dupuytren Contractures. *J Hand Surg [Internet]*. 2014 Jan 1 [cited 2015 Jan 9];39(1):57–64. Available from: <http://www.jhandsurg.org/article/S0363502313014147/abstract>
8. Verheyden JR. Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *J Hand Surg Eur Vol [Internet]*. 2014 Apr 2 [cited 2015 Jan 9];1753193414530590. Available from:

<http://jhs.sagepub.com/content/early/2014/04/02/1753193414530590>

9. Considine S, Heaney R, Hirpara KM. Early results of the use of collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Ir J Med Sci*. 2015 Jun;184(2):323–7.

10. Waters MJ, Belsky MR, Blazar PE, Leibman MI, Ruchelsman DE. Collagenase Enzymatic Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Patients on Chronic Immunosuppression. *Am J Orthop Belle Mead NJ*. 2015 Nov;44(11):518–21.

11. Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol*. 2015 Aug 25;

12. Wozniczka J, Canepa C, Mirarchi A, Solomon JS. Complications Following Collagenase Treatment for Dupuytren Contracture. *HAND [Internet]*. 2017 Jun 21 [cited 2017 Aug 2];1558944717711461. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1558944717711461>

13. Sanjuan-Cervero R, Poquet-Jornet JE, Carrera-Hueso FJ. Toxic dermatitis secondary to treatment with collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Sep;20(17):3688–91.

14. Shubinets V, Lin IC, Chang B. Carpal Tunnel Syndrome after Xiaflex Injection for Dupuytren Disease. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Apr;139(4):1031e–1032e.

15. Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs 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 Musculoskelet Disord [Internet]*. 2013 Oct 14 [cited 2015 Jan 10];14(1):293. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/293/abstract>

16. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory Assessment of Regional Analgesia in Humans: A Review of Methods and Applications. *J Am Soc Anesthesiol [Internet]*. 2000 Dec 1 [cited 2016 Jul 15];93(6):1517–30. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1945238>

17. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage [Internet]*. 2011 Jun 1 [cited 2015 Jun 27];41(6):1073–93. Available from: <http://www.jpmsjournal.com/article/S0885392411000145/abstract>

18. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain

for use in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2003 Apr;10(4):390–2.

19. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol*. 1993 Dec 1;138(11):923–36.

20. Lauritzson A, Atroshi I. Collagenase injections for Dupuytren's disease: prospective cohort study assessing 2-year treatment effect durability. *BMJ Open [Internet]*. 2017 [cited 2017 Apr 4];7(3):e012943. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/7/3/e012943.abstract>

21. Badalamente MA, Hurst LC, Benhaim P, Cohen BM. Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum in the Treatment of Proximal Interphalangeal Joints in Dupuytren Contracture: Combined Analysis of 4 Phase 3 Clinical Trials. *J Hand Surg [Internet]*. 2015 May 1 [cited 2015 Jun 27];40(5):975–83. Available from: <http://www.jhandsurg.org/article/S0363502315002208/abstract>

22. Warwick D, Arandes-Renú JM, Pajardi G, Witthaut J, Hurst LC. Collagenase Clostridium histolyticum : emerging practice patterns and treatment advances. *J Plast Surg Hand Surg [Internet]*. 2016 Apr 6 [cited 2016 Jul 13];1–11. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/2000656X.2016.1159568>

23. Royall BW. International Aspects of the Study of Adverse Reactions to Drugs. *Biometrics [Internet]*. 1971 [cited 2017 Aug 2];27(3):689–98. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2528606>

24. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.

25. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P, Fikri-Benbrahim N, Franco-Ferrando N, Peimer CA. Pain Associated With Treatment of Dupuytren Contracture With Collagenase Clostridium histolyticum. *J Hand Surg [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2017 Feb 3];42(2):e109–14. Available from: [http://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023\(16\)31160-1/abstract](http://www.jhandsurg.org/article/S0363-5023(16)31160-1/abstract)

26. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. Traitement de la maladie de Dupuytren par collagénase injectable, évaluation de l'échographie assistée. *Chir Main [Internet]*. 2014 Jun [cited 2015 Jan 9];33(3):196–203. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297320314000316>

27. 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 [Internet]*. 2014 Apr 2 [cited 2015 Jan 9];1753193414528843. Available from: <http://jhs.sagepub.com/content/early/2014/04/29/1753193414528843>

28. Hirata H, Tanaka K, Sakai A, Kakinoki R, Ikegami H, Tateishi N. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren's contracture in non-Caucasian Japanese patients (CORD-J Study): the first clinical trial in a non-Caucasian population. *J Hand Surg Eur Vol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2017 Oct 3];42(1):30–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753193416653249>
29. Redelmeier DA, Kahneman D. Patients' memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain* [Internet]. 1996 Jul [cited 2015 Oct 20];66(1):3–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0304395996029946>
30. Schubert TEO, Weidler C, Borisch N, Schubert C, Hofstädter F, Straub RH. Dupuytren's contracture is associated with sprouting of substance P positive nerve fibres and infiltration by mast cells. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2006 Jan 3 [cited 2015 Jan 9];65(3):414–5. Available from: <http://ard.bmj.com/content/65/3/414>
31. Nagi SS, Mahns DA. Mechanical allodynia in human glabrous skin mediated by low-threshold cutaneous mechanoreceptors with unmyelinated fibres. *Exp Brain Res*. 2013 Nov;231(2):139–51.
32. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase *Clostridium Histolyticum* Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Sep 9];40(10):1963–71. Available from: <http://www.jhandsurg.org/article/S0363502315008138/abstract>
33. Krefter C, Marks M, Hensler S, Herren DB, Calcagni M. Complications after treating Dupuytren's disease. A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil*. 2017 Oct;36(5):322–9.
34. Dias JJ, Singh HP, Ullah A, Bhowal B, Thompson JR. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. *J Hand Surg*. 2013 Oct;38(10):1987–93.
35. Rombouts JJ, Noël H, Legrain Y, Munting E. Prediction of recurrence in the treatment of Dupuytren's disease: evaluation of a histologic classification. *J Hand Surg*. 1989 Jul;14(4):644–52.
36. Spiers JD, Ullah A, Dias JJ. Vascular complication after collagenase injection and manipulation for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2015 Jan 9];39(5):554–6. Available from: <http://jhs.sagepub.com/content/early/2013/12/19/1753193413517075.full.pdf+html>



7.2

PAIN ASSOCIATED WITH TREATMENT OF DUPUYTREN CONTRACTURE WITH COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM

Publicado en:

Journal of Hand Surg Am

Impact Factor JCR: 1.606

Cuartil: Q3

(Surgery 106/196)

Autores:

Rafael Sanjuan Cerveró ^{1,5}

Francisco J Carrera-Hueso ³

Pedro Vazquez-Ferreiro ^{4,2}

Narjis Fikri-Benbrahim ⁵

Nuria Franco-Ferrando ⁶

Clayton A Peimer⁷

FILIACIÓN

1 MS. Orthopedics and Traumatology Surgery.Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain

2 PhD Student. University of Granada, Spain.

3 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital DrMoliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

4 MD.Ophtalmologic Department.Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

5 Pharm.D.Researcher, Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada, Spain.

6 Orthopedics and Traumatology Surgery.Hospital de Denia Marina Salud, Partida Beniadlà, S/N, Dénia, Alicante 03700, Spain

7 MD. College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, MI. UP Health System–Marquette/Duke-LifePoint, Marquette, MI

ABSTRACT

PURPOSE

The primary objective of this study is to quantify the degree of pain associated with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) injection treatment method and determine whether it is related to other factors in the intervention.

METHODS

A prospective study was performed with 135 patients to evaluate pain at three points during treatment: 1) after CCH injection, using a numerical rating scale (NRS), scale 0-10, 2) a binary (positive/negative) assessment before manipulation 24 hours after CCH and after removing the bandage, and 3) after joint manipulation performed with wrist block anesthesia.

RESULTS

The average NRS for pain during infiltration was 4.7. Pain before manipulation was positive in 52.6% of patients. Pain from manipulation showed an average NRS score of 3.6. The amount of pain at CCH infiltration, pain after 24 hours, and pain from the manipulation were correlated as patients who experienced pain during CCH infiltration were more likely to report experiencing pain during manipulation.

CONCLUSIONS

CCH injection for treating Dupuytren contracture can be a painful process. There is a clear relationship between a patient's level of pain during injection of CCH and the likelihood that the patient will experience pain during manipulation, even with the use local anesthesia.

KEY WORDS

Collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren disease, injection, extension, pain.

INTRODUCTION

Dupuytren contracture (DC) is a chronic fibroproliferative disease, traditionally treated surgically¹. Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) is considered an alternative to surgery² and its use is increasing³. Estimates from the United Kingdom⁴ project an increase in the number of cases of DC as the population both ages and lives with more comorbidity; therefore CCH may be a treatment important option because minimally invasive administration.

We perform CCH injection according to the protocol of Hurst et al⁵, which established areas safe for avoiding damage to tendons. Other studies⁶⁻⁸ advocate small changes in CCH injection technique in order to improve treatment effectiveness and patient comfort. These include anesthetizing the treatment area immediately before infiltration⁸, since many patients report intense pain with needle insertion and during enzyme injection.

In 2002, Badalamente and Hurst⁹ published their phase 2 studies in which they advised administering a local anesthetic before manipulating the cord 24 hours after injection in five patients. Since the FDA allowed the use of anesthetic for manipulation in 2010, its use has become routine¹⁰. Anesthetizing the area makes it easier to manipulate the cord and decreases the number of attempts that must be made in order to rupture the cord, although the anesthetic does not have any influence on the final outcome of treatment³. Currently, there is no uniformly defined protocol for the use of anesthetic during the manipulation. However, several studies published on large series of patients^{2,5,11} have not considered anesthesia necessary or recommended it when CCH is administered, even though patients report considerable pain at injection. Given that pain at infiltration and during manipulation is one of the most common complaints associated with treatment with CCH^{2,5,11}, some practitioners take preventive measures to control it. There

have not been many studies of the relationships between such pain and demographic characteristics or other factors related to the pathology. Knowledge of these factors could help decrease pain incidence. Patients vividly recall the pain at enzyme injection and that “pain memory” could influence their decision not to complete treatment. A patient satisfaction survey recently has shown¹² that 23% of the patients would not repeat treatment with CCH because of concerns about pain associated with the procedure.

The objective of this study was to quantify the pain associated with CCH injection and determine whether this pain is associated with other factors related to DC or its treatment.

MATERIALS AND METHODS

The study sample consisted of all patients who were diagnosed with Dupuytren contracture with involvement of one or two rays, in at least one hand, and who were treated with CCH. Treatment decisions were based on palpating the DC fascial cord with a positive Hueston test¹³. Patients were admitted to the study according to the protocol authorized by the hospital’s research committee, and all patients signed the pertinent informed consent¹⁴.

Included were patients diagnosed with DC with a contracture > 20 degrees in the metacarpophalangeal (MCP) and/or proximal interphalangeal (PIP) joints in one finger (except the thumb) and who were 18 years of age or older. No distal interphalangeal (DIP) joints were treated during this study. Patients with contraindications to CCH, or allergy to local anesthetics were excluded. Patients undergoing treatment with antiplatelet medications stopped their medication seven days before CCH infiltration. Patients on oral anticoagulants were temporally changed to a low-molecular-weight heparin.

All injections were completed according to product specifications^{5,15}, but with a modification to the injection technique⁶, described below. The CCH injections, wrist blocks, and manipulations were performed by two different orthopedic surgeons.

The volume of injection for MCP joints was 0.25 mL and for IP joints 0.20 mL, for a total dose of 0.58 mg of CCH. The hand was first disinfected with alcohol chlorhexidine and then injected in three different locations along the cord using a monoblock needle in order to avoid product leakage between the needle and the syringe. In each case, the injections were made, perpendicular to the longitudinal axis of the cord. After injection, patients quantified the pain they experienced using a verbal Numerical Rating Scale (NRS). Bandages were applied and the patients were asked to keep their hands elevated, refraining from use as much as possible. Oral analgesics (acetaminophen 650 mg, ibuprofen 600 mg or metamizole 575 mg every 8 hours) were taken as needed for pain¹⁰. After injection, patients were monitored for 15 minutes for any signs of hypotension, vasovagal syncope or allergic reaction.

Manipulation took place 24 hours after

infiltration in all cases. The bandage was removed, and the site checked for signs of inflammation or pain. The pain assessment was considered positive if, upon exerting light pressure on the infiltrated area there was verbal confirmation of pain. Next, a wrist block was performed on all patients using 10 mL of 2% mepivacaine spread over the median and ulnar nerves. Manipulation was performed once the effectiveness of the block was confirmed by the absence of pain when the fingertip was pricked with a pin. After manipulation, pain experienced by the patient during the manipulation process was recorded using the same verbal NRS¹⁷.

NRS scores ranged from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain), with pain scores 0 = no pain, 1-3 considered slight, 4-6 moderate, and > 6 very serious or intense¹⁷. Pain was considered "present" in scores > 3 on the NRS. All clinical and demographic variables of participants were described by distributions and confidence intervals, **Table 1**. The alpha significance level for all tests was 0.05. All variables were previously evaluated as modifying or confounding factors for pain¹⁸. A non-parametric correlation between pain

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients included at the beginning of the study. (n=135).

Age, mean (SD)	65.6 (9.095)
Male sex, n (%)	118 (87.4)
Previous hand surgery, n (%)	23 (17.0)
Family History of DC, n (%)	45 (33.3)
Bilateralism, n (%)	80 (59.3)
Diabetes mellitus, n (%)	29 (21.5)
Alcoholism, n (%)	77 (57.0)
Hand, right, n (%)	71 (52.6)
Finger, n (%)	
2 nd	0 (0.0)
3 rd	10 (7.4)
4 th	44 (32.6)
5 th	81 (60.0)
Initial Tubiana's Clasification, n (%)	
0-45°	41 (30.4)
46-90°	66 (48.9)
91-135°	20 (14.8)
>135°	8 (5.9)

variables was made with Spearman's Rho.

In addition, a logistic regression was performed to predict pain experienced during manipulation, using a process of inclusion and exclusion by steps. The variables taken into account were: age, sex, previous family history of DC, bilateral contracture, diabetes mellitus, alcoholism, previous surgical intervention on the affected hand, the finger to be treated, disease severity according to Tubiana classification, pain during infiltration, pain at the site of injection and when the dressing was removed. The main outcome variable was moderate or intense pain (>3) during manipulation of the joint 24 hours after collagenase infiltration.

RESULTS

A sample of convenience comprising 136 consecutively selected patients was studied. One patient was excluded because of diabetic polyneuropathy that affected both hands. The demographic and clinical characteristics of the remaining 135 patients prior to intervention are shown in **Table 1**.

No statistically significant associations were found for correlations among the variables studied and the pain experienced at any of the three times when pain was assessed. None of the variables studied was considered as a modifying or confounding factor for pain after collagenase infiltration, assessed according to the Maldonado and Greenland criteria¹⁸ (**Table 2**).

Table 2. List of the variables considered and acute pain from the procedure *.

Variable, reference	Pain at the site of injection		Infiltration pain		Pain during manipulation	
	OR (95% CI) / r Spearman	P-value	OR (95% CI) / r Spearman	P-value	OR (95% CI) / r Spearman	P-value
Age	-0.016	0.856	-0.045	0.606	0.057	0.514
Gender, female	1.69 (0.60-4.75)	0.315	0.74 (0.26-2.14)	0.581	1.05 (0.37-2.95)	0.926
Family history	1.046 (0.51-.14)	0.903	1.94 (0.91-4.12)	0.085	1.50 (0.73-3.09)	0.269
Bilateralism	1.84 (0.92-3.68)	0.085	1.93 (0.96-3.88)	0.066	1.96 (0.96-3.99)	0.065
Diabetes Mellitus	0.80 (0.35-1.83)	0.601	0.84 (0.37-1.92)	0.681	0.80 (0.34-1.85)	0.599
Alcoholism	0.65 (0.33-1.30)	0.225	1.85 (0.92-3.71)	0.082	1.06 (0.53-2.12)	0.864
Previous hand surgery	2.37 (0.90-6.20)	0.075	1.41 (0.55-3.59)	0.476	1.32 (0.53-3.24)	0.552
Hand, right	1.04 (0.53-2.05)	0.907	0.95 (0.48-1.88)	0.875	1.13 (0.57-2.23)	0.734
Finger, middle ring little	1 1.01 (0.53-1.95) 1.14 (0.58-2.22)	0.715 [†]	1 1.24 (0.65-2.35) 1.09 (0.56-2.15)	0.341 [†]	1 1.48 (0.56-3.94) 1.36 (0.50-3.75)	0.405 [†]
Tubiana's classification, 0-45 ^º 46-90 ^º 91-135 ^º >135 ^º	1 1.39 (0.91-2.11) 1.57 (0.97-2.55) 0.90 (0.34-2.38)	0.338 [†]	1 0.88 (0.65-1.21) 0.87 (0.55-1.37) 0.99 (0.55-1.77)	0.663 [†]	1 0.79 (0.50-1.24) 0.97 (0.54-1.75) 1.35 (0.72-2.53)	0.658 [†]

* OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval; † Mantel-Haenzel Test Significance Value. The reference value is the absence of the property. Example: Bilateralism: No as opposed to Yes. When it is necessary must be specified. No studied variable is considered to be confounding or modifier of pain encountered after infiltration with collagenase.

The average level of pain as measured by the NRS with enzyme infiltration was 4.7 points (range 0-10) with a median of 5.0 (interquartile range: 5.0 points). For the 135 infiltrations, 41% of patients reported slight or inconsequential pain, defined as a NRS less than 3, (n=55), 30% moderate pain defined as a NRS between 4 and 6 (n=41) and 29% reported serious or very intense pain, defined as a NRS above 6 (n=39).

Pain after dressing removal and before block for manipulation was rated as positive in 53% of cases (71 infiltrations) and negative in 47% of cases (n=64).

Pain during manipulation after the nerve block showed an average NRS score of 3.6 points (range 0-10), with a median of 3.0 (interquartile range: 5.5 points). Of the 135 infiltrations, 77 (57%) reported slight or inconsequential pain, 24 (18%) reported moderate pain, and 34 (25%) still reported serious/intense pain despite pinprick-insensitive numbness at the fingertips. The pathological consideration for pain (NRS>3) showed a cumulative value of 43% (n=58) despite the 10 mL anesthetic wrist block. Thirty-nine patients had a NRS score of 0 during manipulation; 3 had a score of 10 points. In one case the manipulation could not be performed because of reported pain, even after injecting

an additional 5 mL mepivacaine to enhance numbness via common digital nerve block.

A statistically significant correlation ($r=0.256$; $P < 0.05$) was found between pain at CCH infiltration and pain 24 hours later; and, correspondingly, for pain reported during manipulation ($r=0.477$; $p<0.05$). In order to test this correlation, we performed a binary logistic regression (**Table 3**). We found that there was a significant probability (i.e.) 12 times greater (IC 95%=4.6-33.4) of experiencing pain during manipulation if pain had been experienced during CCH infiltration. The rest of the predictive factors were not significantly correlated (**Table 3**).

DISCUSSION

Our results show a significant and direct relationship between patients' pain experience when CCH was administered and pain when the finger was extended, even after wrist block. Badalamente and Hurst⁹ established the principles for effectively treating DC with CCH. The use of local anesthetic when extending the finger was considered appropriate, since it was known to be a painful process. Thus, the use of anesthetics for the extension/manipulation

Table 3. Results of the binary logistic regression for manipulation after CCH infiltration*.

Parameter	B	Sig	OR	95% CI
Sex	0.200	0.754	1.222	0.350-4.270
Age	0.011	0.634	1.011	0.966-1.058
Infiltration Pain	2.522	0.000	12.454	4.646-33.384
Pain at the injection site	-0.101	0.821	0.904	0.376-2.172
Family History	0.018	0.969	1.019	0.404-2.566
Bilateralism	0.487	0.298	1.628	0.650-4.076
Fingert†		0.769		
Finger(1)	0.571	0.530	1.769	0.299-10.486
Finger(2)	0.645	0.468	1.906	0.334-10.887
Initial Tubiana's Clasificación†		0.587		
Tubiana Clas. Initial (1)	-0.472	0.350	0.624	0.232-1.678
Tubiana Clas. Initial (2)	0.005	0.994	1.005	0.263-3.838
Tubiana Clas. Initial (3)	0.561	0.572	1.752	0.251-12.229
Constant	-3.508	0.071	0.030	

*Sig: statistical signification by Wald's method; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval;

† Dummy variables: classification as in table 1 and reference first category (5th finger and 0-45°).

phase of treatment with CCH is widely accepted and recommended ^{6,10}. The same has not yet routinely occurred for the enzyme injection, although no direct nerve lesions have been reported ² from the use of CCH. Anesthetic infiltration should be safe as CCH doesn't affect the nerves¹⁹. The only effect at the nerve is perineural edema which does not alter the long term functioning of the nerve ²⁰ in animal studies. The cases described by Peimer et al ² as neurapraxia correspond to different lesional mechanisms and not direct puncture of CCH in the nerve is related during injection. In cases of pretendinous, natatory and crow-foot cords, palpation of the cord is relatively simple, and the CCH can be administered without difficulty. However, in retrovascular cords or spiral bands in which the anatomical configuration of the neurovascular bundle has become distorted, it may be advisable to follow the advice of Verheyden ⁷ and Meals ⁶ in order to avoid nerve lesions during CCH instillation specifically changing the location and direction of the needle for the injection.

The pain associated with CCH treatment for DC occurs for several reasons. At injection, patients experience pain when the needle enters the skin and the cord, and they report that the pain intensifies as the enzyme is injected. This could be due to the increase in unmyelinated nociceptive fibers for pain, sensitive to substance P ²¹ present in DC cords, which would be painful when distended. Cord distension after infiltration is known to be clearly visible on ultrasound²². The density of the diseased tissue is noted not only in the amount of pressure that must be applied to the syringe to inject the CCH, but also in the frequency with which a small amount of liquid escapes when the needle is withdrawn (and pressure against the cord distension ceases). Though authors such as Denkler ⁸ use anesthesia in a systematic way, we found one reference that measures pain at the moment of CCH injection applying the NRS tool, and comparing results between extensions at 24

hours and one week, which reports observations similar to our results⁸.

We assessed pain at after 24-hours dichotomously (yes/no) according to the literature. Peimer et al. review ² encompassing 11 clinical studies on the use of CCH, established a prevalence of pain at the injection site before manipulation of 41%; and described varying degrees of limb site prevalence and location – as pain in the extremity (36%), axillary pain (7%) and arthralgic pain (4%) – with mechanisms different from those produced as a local event. Witthaut ²³ also found a prevalence of 42% at the injection site, which is slightly lower than in this report (52.6%).

Enzyme dose increase appears to have a direct relationship with pain at the injection site. Coleman ²⁴ compared two groups, the first with one dose in a cord and a second group with two doses in the same hand. There was a 25% incidence of pain in the single dose group but the pain incidence was 42% in the two dose group. With a delayed interval to digit manipulation the average pain was 1.4 points for patients undergoing digit manipulation at 24 hours and 0.6 for patients undergoing manipulation one week after injection. Patients undergoing digit manipulation after 24 hours reported more pain during the pre-manipulation phase. The mechanism that produces this type of pain may be different from that produced with injection, since collagenase activity is greatest four hours after administration ²⁵ and absent at 12 hours ²⁶. Local secondary effects are produced by the products derived from collagenase degradation and initiate three physiological responses: vascular leakage, neutrophil chemotaxis, and wound-healing response. These effects possess a bradykinin-like action capable of causing mast cell degranulation with histamine that provokes an increase in vascular permeability and soft tissue edema ²⁷. In addition, Schubert ²¹ observed an up-to 12-fold increase in the

number of mast cells with respect to normal tissue.

All our patients were given a 10 mL mepivacaine 2% wrist block to provide anesthetic in the whole hand and make manipulation more comfortable. Even so, we saw an increase in the inflammatory process in the form of tenderness on the dorsal hand in some, with symptoms increasing with manipulation and requiring an adjuvant dorsal metacarpal block. Anesthetic alleviates discomfort and decreases the number of attempts required to rupture the cord ¹⁰. Schultze ³ indicates that certain variations in procedures may influence the safety and effectiveness of the process, citing the use of anesthetics and the doctor's clinical experience both with infiltration and extension. Despite the anesthetic, pain during manipulation continued to be a problem reported by many of our patients. Mickelson ¹⁶ establishes relatively low values for pain with manipulation at an average of 1.75 points for all patients, independently of the time of extension, while Warwick ¹¹ establishes a pain value of only 12% of patients. Our average was higher, at 3.5 points. Even though we consider anesthetic use to be effective, the clear statistical relationship between pain reported from CCH infiltration and pain during manipulation did increase our average, showing that the patients who experienced more pain during the initial process also experienced more pain during extension.

A limitation of our study was that we didn't utilize a control group for extension without anesthetic that would allow us to compare pain values; we also lacked an initial study group that had the infiltration area anesthetized. In addition, the best method for anesthesia could have been evaluated for each group with randomized samples. The election of NRS for the valuation of pain, instead of a visual analogic scale (VAS) could affect comparison with other works; VAS is used more frequently

but NRS is faster, more convenient for the patient, provides optimum value for the development of statistics minimizing errors and has the same applicability than VAS ¹⁷. Finally, analgesic use could affect the NRS scores after bandage removal, creating a measurement bias.

We strongly believe the results are conclusive not only in the relationship between pain at CCH infiltration and during manipulation, but also in the fact that CCH injection should be understood as a painful process, but one that can be minimized by pre-treatment anesthetic.

REFERENCES

1. McGrouther DA. Dupuytren's Contracture. In: Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, Wolfe SW. Green's Operative Hand Surgery. Madrid, Spain: Marban Editorial, 5th Ed, 2007:159–186.
2. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. *J Hand Surg Am.* 2013;38(1):12–22.
3. Schulze SM, Tursi JP. Post approval clinical experience in the treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum (CCH): the first 1,000 days. *Hand (NY).* 2014;9(4):447–458.
4. Bebbington E, Furniss D. Linear regression analysis of Hospital Episode Statistics predicts a large increase in demand for elective hand surgery in England. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(2):243–251.
5. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med.* 2009;361(10):968–979.
6. Meals RA, Hentz VR. Technical Tips for Collagenase Injection Treatment for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg Am.* 2014;39(6):1195–1200.
7. Verheyden JR, Freyne B, Frazier JL, Kaufman GJ, Tursi JP, Smith T. Effect of Baseline Severity on the Safety and Efficacy of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections to Treat 2

- Dupuytren Contractures. *J Hand Surg.* 2014;39(9):e30–e31.
8. Denkler K. More Tips for Collagenase Injections. *J Hand Surg Am.* 2014;39(10):2120–2121.
9. Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am.* 2002;27(5):788–798.
10. Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: Patterns of Use and Effectiveness in Clinical Practice. *J Hand Surg Am.* 2013;38(12):2370–2376.
11. Warwick D, Arner M, Pajardi G, et al. 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 Vol.* 2015;40(2):124–132. DOI: 1753193413519926.
12. Bradley J, Warwick D. Patient satisfaction with collagenase. *J Hand Surg AM.* 2016; 41(6):689-97.
13. Hueston JT. The Table Top Test. *Hand.* 1982;14(1):100–103
14. Sanjuan-Cerveró R, Ferrando NF, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs 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 Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):293.
15. Xiapex Summary of product characteristics of the European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125 (accessed on July 4, 2015).
16. Mickelson DT, Noland SS, Watt AJ, Kollitz KM, Vedder NB, Huang JI. Prospective Randomized Controlled Trial Comparing 1- Versus 7-Day Manipulation Following Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg Am.* 2014;39(10):1933–1941.
17. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073–1093.
18. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiology.* 1993; 138(11): 923–936.
19. Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res.* 1982;10(3):135–140.
20. Rydevik B, Brown MD, Ehira T, Nordborg C. Effects of collagenase on nerve tissue. An experimental study on acute and long-term effects in rabbits. *Spine.* 1985;10(6):562–566.
21. Schubert TEO, Weidler C, Borisch N, Schubert C, Hofstädter F, Straub RH. Dupuytren's contracture is associated with sprouting of substance P positive nerve fibers and infiltration by mast cells. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):414–415.
22. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. [Collagenase injection in Dupuytren's disease, evaluation of the ultrasound assisted technique]. *Chir Main.* 2014;33(3):196–203. [French]
23. 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(1):2–11.
24. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13(1):61.
25. Cole A, Emeighart SG, Gerber R, Kaplan FT, Szczypa P. [Collagénase de clostridium histolyticum pour le traitement du fessum de dupuytren : mécanisme d'action et effets tissulaires]. *Chir Main.* 2011;30(6):468. [French]
26. Kaplan FT. Collagenase clostridium histolyticum injection for the treatment of Dupuytren's contracture. *Drugs Today.* 2011;47(9):653–667.
27. Auxilium Pharmaceuticals Inc. Briefing document for collagenase. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM182015.pdf> (accessed on July 4, 2015).

7.3 ANAESTHESIA IN THE COLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM INJECTION FOR DUPUYTREN'S DISEASE

Remitido a:

Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery

Impact Factor JCR: 2.048

Cuartil: Q2

(Surgery 84/196)

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,2}

Francisco J Carrera-Hueso ³

Pedro Vazquez-Ferreiro ^{4,2}

Clayton A Peimer ⁵

FILIACIÓN

1 MS. Orthopaedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain.

2 PhD Student. University of Granada, Spain.

3 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

4 MD. Ophthalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

5 MD. College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, MI. UP Health System—Marquette/Duke-LifePoint, Marquette, MI, USA.

SUMMARY

Procedural pain is one of the most common adverse effects reported by patients with Dupuytren disease treated with collagenase clostridium histolyticum (CCH). The aim of this study was to assess the effectiveness of wrist block prior to CCH injection in reducing procedural pain and analyze its impact on adverse effects. We performed a prospective, single-centre study in which we compared two groups of patients in a consecutive cohort. In the first group (NO-BLOCK), wrist block was only performed before finger extension, while in the second group (BLOCK) it was performed before CCH injection and finger extension. Pain was assessed on a 10-item numerical rating scale. Our results show that pain scores were clearly lower in the BLOCK group than in the NO-BLOCK group: 4.72 vs 0.61 for CCH injection and 3.43 vs 0.82 for finger extension. Patients who rated CCH injection pain with a score of 4 or higher were 11 times more likely to experience pain during extension. There was a very significant correlation between the use of wrist block for CCH injection and the occurrence of skin lacerations (Spearman's rho = -0.222, p < 0.01) and the presence of pruritus (Spearman's rho = 0.183, p < 0.07). In conclusion, wrist block prior to CCH injection is an effective means of decreasing perceived pain throughout the different stages of CCH treatment in patients with Dupuytren disease.

KEY WORDS

Collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren disease, intralesional injection, acute pain, pain measurement.

INTRODUCTION

Based on 5-year outcomes, collagenase clostridium histolyticum (CCH) is an effective treatment for Dupuytren disease (DD)¹, and it is becoming an increasingly popular alternative to surgery in routine practice^{2,3}. Its use, however, is associated with a high rate of adverse effects⁴, although most of these are mild or moderate and only occur in the short term⁵.

Pain during CCH injection is one of the most worrisome adverse effects for patients, and according to one survey, 23% of patients would not repeat the treatment because of procedural pain⁶.

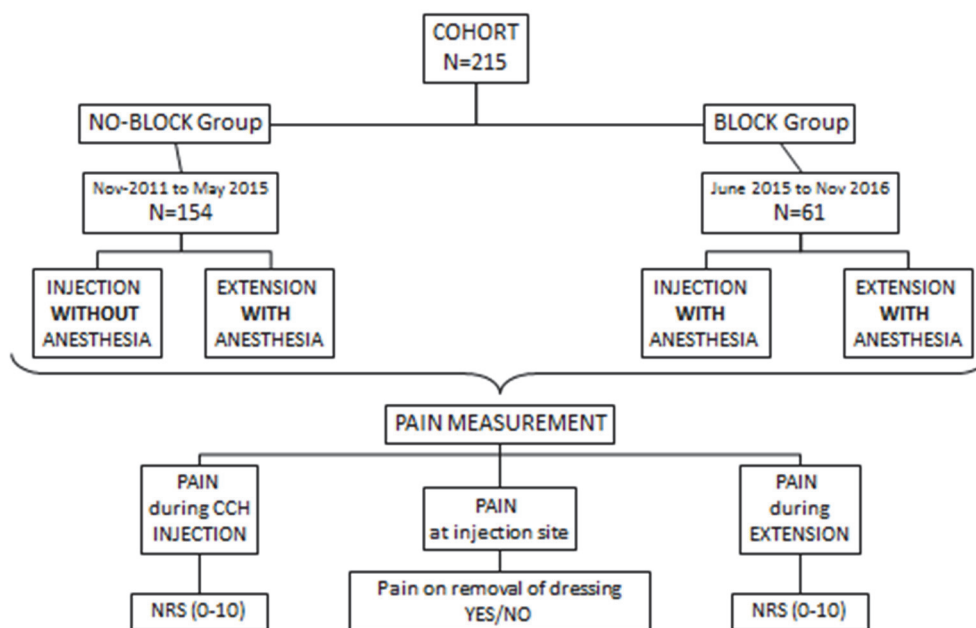
The aim of this study was to assess the effectiveness of an ulnar and median nerve anesthetic block at the wrist in reducing CCH injection pain and to analyze the effects of this block on immediate adverse effects.

MATERIALS

We conducted a prospective single-center

study of patients with DD consecutively treated with CCH between November 2011 and November 2016. The study consisted of two phases and two groups of patients in a single cohort. In the first phase, which started in November, 2011, a median and ulnar nerve block at the wrist was used only for finger extension (NO-BLOCK group), while from June 2015 to November 2016, the wrist block was used for both CCH injection and finger extension (BLOCK group) (**Figure 1**). All patients were consecutively included in the study. The study was carried out according to the Helsinki Declaration of Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects and was approved by the research committee at Hospital de Denia in Alicante, Spain, the ethics committee at Hospital de La Ribera in Valencia, Spain, and the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) under protocol number JPJ-COL-2015-01. The STROBE guidelines were followed when preparing this paper.

Figure 1. Study design



Sample size was calculated using a standard approach for independent samples based on a significance level of 5% (alpha-type error), a difference of 1.3 points in the quantification of pain ⁷, a power of 80%, and a 2:1 ratio between groups.

Inclusion criteria were a diagnosis of DD with a contracture of 20° or more⁵ in a metacarpophalangeal (MCP) or proximal interphalangeal (PIP) joint of one or both hands; presence of a palpable cord in one or two digits in the hand with the; absence of declared allergies to CCH or local anesthetics; and provision of signed informed consent. Patients with contractures affecting the thumbs or distal interphalangeal joints were excluded. Where applicable, antiplatelet treatment was discontinued 7 days before the CCH procedure and oral anticoagulants were temporarily replaced with low-molecular-weight heparins.

All the procedures and pain assessments were performed by two orthopedic surgeons, including CCH administration and wrist blocks. The volume of CCH injected was 0.25 mL for MCP joints and 0.20 mL for PIP joints. The total dose administered was 0.58 mg. Sensory blockade was achieved at the proximal wrist crease by injecting 10 mL of mepivacaine 2% around the median and ulnar nerves, as previously described in all cases ⁸. The anesthetic was not administered at the sensory branch of the radial nerve. CCH injection and finger extension were performed following confirmation of the loss of pinprick sensation at the fingertip of the treated finger⁹. Patients in the BLOCK group were encouraged to perform active extensions of their hand after CCH injection once they could feel the effects of the anesthesia.

Table 1. Definition and assessment of adverse events in CCH treatment.

ADVERSE EVENT	ASSESSMENT	DEFINITION	MEASUREMENT
Procedural pain	Injection	Pain caused by CCH administration.	NRS (0-10)
Lymphadenopathy	Bandage removal before the extension	Presence of lymphadenitis, axillary or epitroclear pain, or presence of palpable lymph nodes related to the process.	Observational (Yes/No)
Pruritus	Bandage removal before the extension	Stinging. Assessed by directly asking the patient.	Subjective (Yes/No)
Edema/Swelling	Bandage removal before the extension	Presence of swelling/inflammatory signs with no traces of blood haemorrhagic.	Observational (Yes/No)
Ecchymosis/Bruise	Bandage removal before the extension	Presence of traces of blood caused by the inflammatory process without solution of skin continuity.	Observational (Yes/No)
Pain at the site of injection	Bandage removal before the extension	Gentle palpation at the site of injection. Considered positive if the patient indicates pain with gestures or orally, or jerks his hand away when contact takes place (ref joint pain)	Observational (Yes/No)
Haemorrhagic phlycten	Before/after the extension	Assessment of the presence of blisters with hematologic content without skin rupture.*	Observational (Yes/No)
Pain during manipulation	After the extension	Pain experienced after cord extension with anaesthetic block.	NRS (0-10)
Skin laceration	After the extension	Any solution of skin continuity of any size caused by the procedure. †	Observational (Yes/No)

No blood-filled blisters were observed. † Includes hemorrhage.

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients included at the beginning of the study (n=215).

VARIABLES	ANAESTHETIC BLOCK		p-value
	BLOCK-NOT (n=154)	BLOCK-YES (n=61)	
Age, years (mean)	65.80 (8.81)	67.19 (7.99)	0.286
Men, n (%)	131 (85.1)	49 (80.3)	0.396
Family history of Dupuytren disease, n (%)	50 (32.5)	17 (27.9)	0.512
Bilateralism, n (%)	97 (63.0)	51 (83.6)	<0.01
Diabetes mellitus, n (%)	23 (20.8)	13 (21.3)	0.931
Alcohol consumption (≥3 units/d), n (%)	94 (61.0)	45 (73.8)	0.078
Diathesis, n (%)	15 (9.7)	3 (4.9)	0.412
Previous surgical or pharmacological intervention, n (%)	32 (20.8)	12 (19.7)	0.856
Right hand, n (%)	80(51.9)	29 (47.5)	0.560
Anticoagulant or anti-platelet treatment, n (%)	33 (21.4)	9 (14.8)	0.266
Finger, n (%)			
Third	12 (7.8)	10 (16.4)	<0.05
Fourth	49 (31.8)	28 (45.9)	<0.05
Fifth	93 (60.4)	23 (37.7)	<0.01*
Initial Tubiana classification, n (%)			
0-45°	43 (27.9)	25 (41.0)	<0.05*
46-90°	74 (48.1)	30 (49.2)	0.278
91-135°	27 (17.5)	6 (9.8)	0.059
>135°	10 (6.5)	0 (0.0)	NE

NE, not evaluable; SD, standard deviation.*Mantel-Haenszel test for trend.

Procedural pain was assessed immediately after CCH injection using a 10-point numerical rating scale (NRS) ranging from 0 (no pain) to 10 (worst imaginable pain). The scores are interpreted as follows: 0 = no pain, 1-3 = slight pain, 4-6 = moderate pain, and > 6 = intense pain¹⁰. A score of ≥4 or more was considered to indicate “pathological” pain. A score reduction of 1.3 points or more was considered to be clinically significant⁷. Oral pain relievers (acetaminophen 1g/8h, ibuprofen 600 mg/8h, or metamizole 875 mg/8h) were prescribed for subsequent pain. Finger extensions were performed under wrist block anesthesia 24 to 48 hours after the injection. Prior to extension, the patient’s dressings were removed and the hand was assessed for adverse effects (**Table 1**) and injection site pain. Following confirmation of sensory blockade by pinprick testing, finger extension was performed and the patients were reassessed for adverse effects (**Table 1**). Pain was evaluated using the same NRS scale as that used for CCH injection.

Quantitative data were expressed as means ± SD or medians (interquartile range) depending on whether the data were normally or non-normally distributed (Kolmogorov-Smirnov test). Quantitative variables were compared using the t test or the non-parametric Wilcoxon test, and dichotomous variables were analyzed using the χ^2 test, Pearson’s test or Fisher’s exact test, as appropriate. Trend tests were applied to qualitative variables with more than two categories. Pearson’s or Spearman’s correlation tests were used to determine correlations between variables. All variables were previously evaluated as modifiers or confounders using the method described by Maldonado and Greenland¹¹. Logistic regression with stepwise inclusion and exclusion (Pout >0.20) was used to predict pain during finger extension, with application of Mallow’s Cp to assess the fit of all the models generated. The best count model for immediate adverse effects (Poisson regression or negative binominal regression) was evaluated using the same criteria¹¹ and

independent variables as in the logistic model. A p value of < 0.05 was considered to be statistically significant.

Table 3. Results of NRS in the different groups

	PAIN	INJECTION (N=154)	EXTENSION (N=61)
NO BLOCK	Slight (%)	60 (39.0)	90 (58.4)
	Moderate (%)	48 (31.2)	29 (18.8)
	Intense (%)	46 (29.9)	35 (22.7)
BLOCK	Slight (%)	58 (95.1)	56 (91.8)
	Moderate (%)	2 (3.3)	4 (6.6)
	Intense (%)	1 (1.6)	1 (1.6)

Pathological pain is considered the sum of moderate and intense pain (pain values ≥ 4).

RESULTS

In total, 215 patients met the inclusion criteria. There were 154 patients in the NO-BLOCK group and 61 in the BLOCK group (**Figure 1**). The demographic and clinical variables for the two groups are summarized in **Table 2**.

The mean NRS score for injection pain was significantly higher in the NO-BLOCK group than in the BLOCK group (4.72 vs. 0.61; $p < 0.001$; 95% CI, 3.55-4.68). The proportion of patients who experienced pathological pain (score of ≥ 4) during CCH injection was also much higher in the NO-BLOCK group (61% vs 4.9%) (**Table 3**) (**Figure 2**). The likelihood of experiencing injection pain was 61.0% (95% CI, 53.2-68.4) in the NO-BLOCK group and 4.9% (95% CI, 1.7-13.5; $p < 0.0001$) in the BLOCK group (difference of 56.1 points; 95% CI; 44.5-64.1).

The mean NRS score for extension pain was 3.45 in the NO-BLOCK group and 0.82 in the BLOCK group, and again the difference between the groups was strongly significant ($p < 0.001$; 95% CI, 1.99-3.27) (**Table 3**)(**Figure 3**). At the moment of extension, 41.6% of patients in the NO-BLOCK group reported pathological pain (95% CI, 34.1-49.5) compared with just 8.2% of those in the BLOCK group (95% CI, 3.6-17.8). This difference, again, was strongly significant ($p < 0.001$; 95% CI, 21.2-42.5) (difference of 33.4 points) . The logistic regression analysis showed an almost 8-fold

Table 4. Predictors of pain according to severity during manipulation versus no pain during manipulation (logistic regression).

Parameter	B	Sig	OR	95% CI
Sex	0.324	0.511	1.383	0.526 – 3.634
Age	0.017	0.411	1.017	0.977 – 1.059
Infiltration pain	2.021	<0.001	7.543	3.358 – 16.947
Pain at injection site	0.309	0.403	1.363	0.660 – 2.812
Anesthesia	-0.996	0.095	0.369	0.115 – 1.189
Family history	0.271	0.481	1.311	0.617 – 2.787
Bilateralism	0.367	0.365	1.443	0.652 – 3.196
Finger†		0.883		
Finger(1)	0.083	0.905	1.087	0.278 – 4.245
Finger(2)	0.250	0.714	1.284	0.338 – 4.868
Initial Tubiana's classification†		0.799		
Initial Tubiana classification. (1)	-0.269	0.539	0.765	0.324 -1.802
Initial Tubiana classification. (2)	0.151	0.780	1.163	0.403 – 3.354
Initial Tubiana classification. (3)	0.153	0.856	1.166	0.222 – 6.114
Constant	-3.684	0.025	0.025	

*Sig, statistical significance by Wald's method; OR, Odds ratio; CI, Confidence Interval.

† Dummy variables: first category reference classification (ring finger and 0-45°).

increased odds of experiencing pain during manipulation in the NO-BLOCK group (OR=7.96; 95% CI, 3.02-21.00). The logistic regression model for predicting pain based on disease severity had high predictive power (Table 4) and showed that patients who experience pain during CCH injection are 11 times more likely to experience pain during extension (95% CI, 5.5-22.3; p < 0.001). Finally, there was a very

patients analyzed. This corresponds to a mean of 3.5 adverse effects (median, 3.0) per patient. Nineteen patients (8.8%) experienced no adverse effects, and one (0.5%) experienced all six effects described. Most patients experienced one (26.0%), two (27.4%), or three (22.3%) effects. Patients in the BLOCK group experienced on average fewer adverse effects than those in the NO-BLOCK group (3.0 ± 1.5 vs

Table 5. Immediate adverse events after administration of CCH.

ADVERSE EVENT	ANESTHETIC BLOCK		p-value
	NO BLOCK (n=154)	BLOCK (n=61)	
Lymphadenopathy, n (%)	18 (11.7)	12 (19.7)	0.128
Edema, n (%)	78 (50.6)	32 (52.5)	0.811
Ecchymosis, n (%)	108 (70.1)	45 (73.8)	0.595
Laceration, n (%)	48 (31.2)	6 (9.8)	<0.01
Pruritus, n (%)	31 (20.1)	23(37.7)	<0.01
Blood blister, n (%)	43 (27.9)	11 (18.0)	0.132
Pain during CCH administration, n (%)	94 (61.0)	3 (4.9)	<0.01†
Pain during removal of dressing, n (%)	83 (53.9)	45 (73.8)	<0.01
Pain during finger extension, n (%)	64 (41.6)	5 (8.2)	<0.01
TOTAL, median (SD)	3.7 (1.84)	3.0 (1.52)	<0.01

† Fisher's exact test.

significant correlation between wrist block and both injection pain (Spearman's rho = -0.508, p < 0.01) and manipulation pain (Spearman's rho = -0.322 p < 0.01).

A total of 749 adverse effects associated with CCH treatment were recorded for the 215

3.7 ± 1.84; 95% CI, 0.2-1.2). The occurrence of adverse effects was significantly correlated with initial contracture severity measured in degrees (Pearson's r = 0.219; p = 0.001) and the finger treated (Pearson's r = 0.182; p = 0.008).

Associations between adverse effects and wrist

Figure 2- NRS pain scores for CCH injection

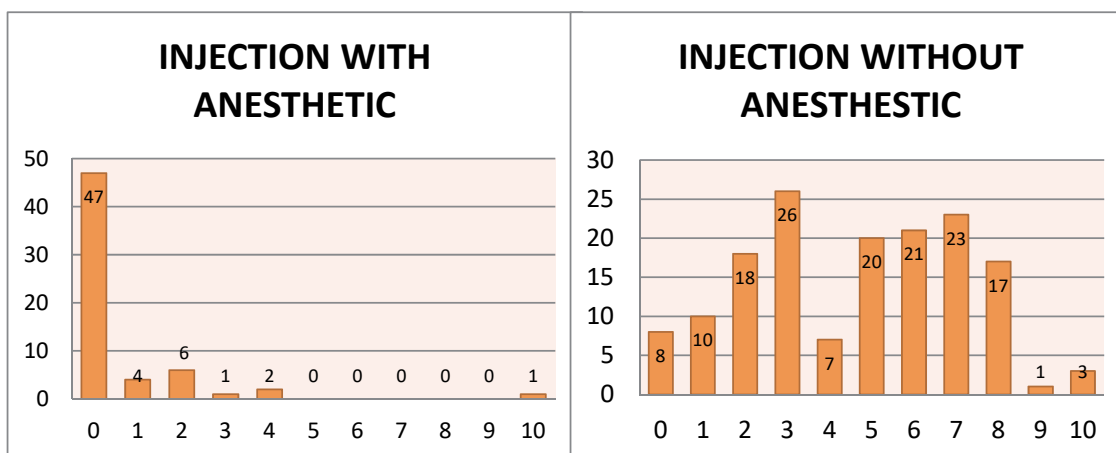
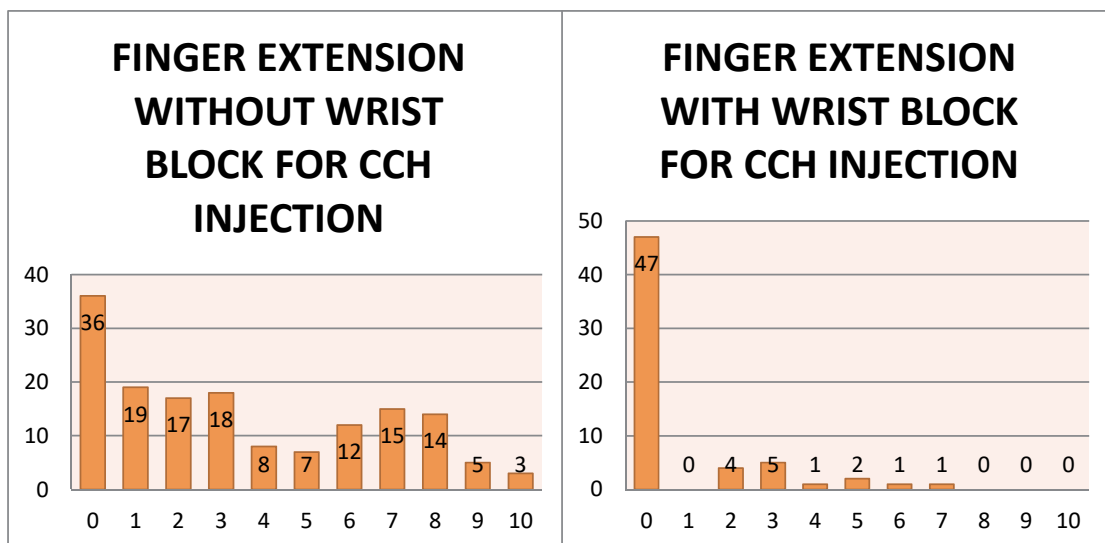


Figure 3- NRS pain scores for finger extension



block for CCH injection are shown in **Table 5**. Injection site pain prior to finger extension was reported by 73.8% of the patients in the BLOCK group and 53.9% of those in the NO-BLOCK patients ($p = 0.008$) (**Figure 4**). No significant association was observed between pain during injection and pain during extension ($p = 0.2443$).

Extension pain was not associated with skin laceration in either the BLOCK or the NON-BLOCK group (Fisher's exact test $p = 0.643$), but we did observe a significant association

between the presence of lacerations and the absence of pain during extension (Fisher's exact test $p = 0.017$). Specifically, fewer lacerations occurred when there was no pain. There was also a very significant correlation (Spearman's $\rho = -0.222$, $p < 0.01$) between the use anesthesia for CCH injection and the occurrence of skin lacerations. The only other significant correlation observed between the use anesthesia for CCH injection and adverse effects was for pruritus (Spearman's $\rho = 0.183$, $p < 0.07$).

Table 6. Negative binominal regression for adverse effects after treatment with CCH*.

Parameter	IRR	Standard Error	p-value	95% CI
Sex	0.89	0.91	0.264	0.73-1.09
Age	1.00	0.01	0.920	0.99-1.01
Family history of Dupuytren disease	0.94	0.08	0.443	0.79-1.11
Bilateralism	1.18	0.11	0.067	0.99-1.41
Diabetes mellitus	0.90	0.11	0.302	0.75-1.09
Diathesis	1.26	0.16	0.063	0.99-1.62
Previous intervention	1.25	0.11	<0.05	1.05-1.49
Hand	0.95	0.07	0.508	0.82-1.10
Anticoagulant treatment	1.12	0.11	0.256	0.92-1.36
Finger †				
Third	0.81	0.12	0.151	0.62-1.08
Fourth	0.93	0.08	0.388	0.79-1.10
Initial Tubiana Classification†				
46-90 ^e	1.15	0.11	0.126	0.96-1.39
91-135 ^e	1.15	0.14	0.252	0.91-1.46
>135 ^e	1.21	0.22	0.291	0.85-1.72
Anaesthesia	0.84	0.08	0.050	0.70-1.00

*Best-fitting model: LR $\chi^2(15) = 34.45$; $p=0.003$. IRR: incidence rate ratios.

† Dummy variables: first category reference classification (fifth finger and 0-45^e).

No severe adverse effects were observed in patients who had wrist block before both CCH injection and finger extension. There were three cases of temporary paresthesia of the thumb during the blockade of the median nerve, but these had resolved by the time of the 1-month evaluation. One patient reported greater pain during the injection of the anesthesia than during the injection of CCH.

Table 6 shows the association between the count variables, number of adverse events, and the independent variables using the best-fitting negative binomial regression model. The association was only significant if the patient had been treated with CCH injection and adverse events could decrease if a block was used for CCH administration.

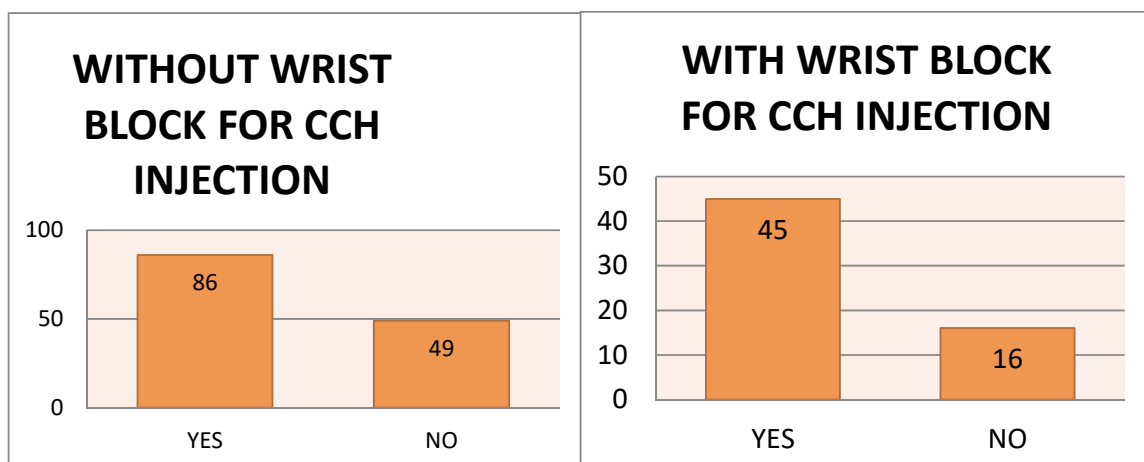
DISCUSSION

The results of this study show that the use of mepivacaine to block the ulnar and median nerves at the wrist prior to CCH injection results in a considerable reduction in pain during both CCH injection and finger extension. It was also a decrease in total number of adverse effects.

First described as an appropriate procedure in pre-market studies of CCH¹², the use of anesthesia prior to finger extension is now standard practice in patients with DD¹³⁻¹⁵. In

post-marketing studies of CCH, use of anesthesia for finger extension increased the degree of correction achieved and decreased the total number of CCH vials used¹³. This is not the case, however, for CCH injection. The use of local anesthesia for CCH injection was not initially recommended because of concerns that it might confound evaluation of treatment effectiveness¹⁶. In fact, the US Food and Drug Administration continue to advise against the use of local anesthetics for CCH injection, but it does not provide any explicit contraindications¹⁷. The recommendation not to use anesthesia is given under the premise that administration near the CCH injection site, as occurs in aponeurotomy injections¹⁸, could dilute the drug. The presentation of a paper by Nordenskjöld et al.¹⁶ at the Groningen Dupuytren Symposium in May 2015 describing how the use of local anesthesia prior to CCH injection reduced overall pain experience in patients with DD prompted us to change the CCH protocol at our hospital, as we were aware that injection pain is one of the main concerns reported by patients⁶. Use of anesthesia for CCH injection has been described in several studies. Martin-Ferrero et al.¹⁹ used EMLA cream, Leclere et al.²⁰ used local anaesthesia, and Considine et al.²¹ and Nordenskjöld et al.¹⁶ used the same wrist block procedure as

Figure 4- Injection site pain



described in this article.

Numerical rating scales are a validated tool for assessing pain intensity¹⁰. They are easy to use, as they simply require the patient to verbally describe the intensity of pain experienced on a scale of 0 to 10. Written scales can cause more confusion among patients, and, depending on the hand treated, may be more difficult to complete. Research into the use of the NRS to assess pain has shown that a difference of 1.3 points is clinically significant⁷. In our series, patients in the BLOCK group reported significantly less pain during both injection and extension than those in the NO-BLOCK group (differences of 4.11 and 2.63, respectively).

The lower perception of pain during extension in the BLOCK group may be influenced by how the patients recalled the pain they had experienced during CCH injection, as it has been shown that pain caused by an intervention is accurately remembered over time²². In our experience, patients either view CCH injection and extension as a part of a single procedure or they view extension as a repeat procedure (injection and extension). Therefore, if they experience pain during injection, they will expect to experience a similar degree of pain during extension. We believe that this explains why some patients in the NO-BLOCK group reported pain during extension, despite the administration of anesthesia. Radelmeier and Kahneman²² suggested that memories of painful treatments could be improved by reducing peak intensities of pain, and we believe that this is one of the advantages of using wrist block prior to CCH injection.

Variations in extension technique can also affect a patient's experience of pain. Asking patients to gently move a treated hand without the help of the other hand to check if the cord can be spontaneously broken motivates patients to achieve the desired result, particularly if they notice continued improvement in the degree of flexion. If they have had a previous painful experience, they

will be more reluctant to attempt active mobilization and wait for the physician to perform the extension. Skin laceration rates are more common when the extension is performed by a surgeon. Surgeons are more comfortable with the procedure and they are not afraid of causing lacerations, as they know that they will heal well in the vast majority of cases^{13,23,24}. Surgeons take a secondary role when patients with moderate contractures perform by themselves the extension. In the original CCH protocol⁵, manipulation was discontinued when a patient expressed intense pain or when there was a skin tear. In such cases, the patient was informed that the correction would take place in the following days. The lower incidence of skin laceration in the BLOCK group in our series is noteworthy, as the need for cures and partial immobilization is interpreted by patients as a non-optimal treatment outcome that delays them from returning to their daily routine. The results in this section should be interpreted with caution as the groups were not strictly homogeneous.

We believe that patients in the BLOCK group may have reported greater injection site pain because their pain threshold was lowered by the absence of pain during CCH injection. Rates of injection site pain vary considerably from one series to the next, with figures ranging from 30%²⁵ to 60%²⁰. Pruritus is caused by the secretion of histamine from mast cells²⁶ in response to collagen degradation. Pruritus rates also vary from series to series, and we consider our sample size to be insufficient to draw conclusions.

Our results must be interpreted with caution. The main limitation of our study is the lack of randomization, but other potential limitations are observer and follow-up bias (possible minimization of complications immediately after the procedure and at 1 month) and a failure to measure pain during the injection of anesthesia. Unfortunately nerve blocks are not always effective²⁷. In order not to alter our

protocol, patients with incomplete sensory block and pathological pain scores (≥ 4) in the first NRS evaluation were not administered more anesthetic.

In summary, use of a wrist block prior to CCH injection is an effective means of decreasing pain throughout the different stages of treatment and it also appears to reduce the incidence of adverse effects.

REFERENCES

1. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg.* 2015 Aug;40(0):1597–605.
2. Zhao JZ, Hadley S, Floyd E, Earp BE, Blazar PE. The Impact of Collagenase Clostridium histolyticum Introduction on Dupuytren Treatment Patterns in the United States. *J Hand Surg.* 2016 Aug 18;
3. Marks M, Krefter C, Herren D. Behandlungsmethoden bei Patienten mit Morbus Dupuytren in der Schweiz. *Handchir · Mikrochir · Plast Chir.* 2016 May 20;48(03):155–60.
4. 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.* 2014 Apr 2;1753193414528843.
5. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):968–79.
6. Bradley J, Warwick D. Patient Satisfaction With Collagenase. *J Hand Surg.* 2016 Jun;41(6):689–97.
7. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2003 Apr;10(4):390–2.
8. McCahon RA, Bedforth NM. Peripheral nerve block at the elbow and wrist. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2007 Apr 1;7(2):42–4.
9. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory Assessment of Regional Analgesia in Humans: A Review of Methods and Applications. *J Am Soc Anesthesiol.* 2000 Dec 1;93(6):1517–30.
10. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies Comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for Assessment of Pain Intensity in Adults: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Jun 1;41(6):1073–93.
11. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993 Dec 1;138(11):923–36.
12. Badalamente MA, Hurst LC, Hentz VR. Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *J Hand Surg.* 2002 Sep;27(5):788–98.
13. Peimer CA, Skodny P, Mackowiak JI. Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren Contracture: Patterns of Use and Effectiveness in Clinical Practice. *J Hand Surg.* 2013 Dec 1;38(12):2370–6.
14. Meals RA, Hentz VR. Technical Tips for Collagenase Injection Treatment for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg.* 2014 Jun 1;39(6):1195–1200.e2.
15. Hurst LC, Badalamente MA, Kulovitz K, Relevo M. Collagenase Injection: Journey from Bench to Current Advanced Clinical Use. In: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editors. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge.* Springer International Publishing; 2017 [cited 2016 Oct 26]. p. 115–25.
16. Nordenskjöld J, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M, Atroshi I. Efficacy of Using Local Anesthesia Before Collagenase Injection in Reducing Overall Pain Experience in Patients Treated for Dupuytren Contracture: A Quasi-Randomized Study. In: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editors. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge.* Springer International Publishing; 2017 [cited 2016 Oct 26]. p. 127–9.
17. U. S. Food and Drug Administration. Highlights Of Prescribing Information Xiaflex - Reference ID: 3756673 [Internet]. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125338s085s087s088lbl.pdf. 2015 [cited 2016 Dec 27]. Available from: http://google2.fda.gov/search?q=cache:_G99usql0YJ:www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125338s085s087s088lbl.pdf+3756673&client=FDAGov&site=FDAGov&lr=&proxystylesheet=FDAGov&output=xml_no_dtd&ie=UTF-8&access=p&oe=UTF-8
18. Eaton C. Percutaneous Fasciotomy for Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg.* 2011 May 1;36(5):910–5.
19. 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. *Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol.* 2013 Nov;57(6):398–402.
20. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. Traitement de la maladie de Dupuytren par collagénase injectable, évaluation de l'échographie assistée. *Chir Main.* 2014 Jun;33(3):196–203.



21. Considine S, Heaney R, Hirpara KM. Early results of the use of collagenase in the treatment of Dupuytren's contracture. *Ir J Med Sci.* 2015 Jun;184(2):323–7.
22. Redelmeier DA, Kahneman D. Patients' memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain.* 1996 Jul;66(1):3–8.
23. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg.* 2015 Oct;40(10):1963–71.
24. Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop.* 2015 Feb 19;86(3):310–5.
25. Arora R, Kaiser P, Kastenberger T-J, Schmiedle G, Erhart S, Gabl M. Injectable collagenase Clostridium histolyticum as a nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. *Oper Orthopadie Traumatol.* 2016 Feb;28(1):30–7.
26. Wize J, Wojtecka-Łukasik E, Maśliński S. Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents Actions.* 1986 Apr;18(1–2):262–5.
27. Sohoni A, Nagdev A, Takhar S, Stone M. Forearm ultrasound-guided nerve blocks vs landmark-based wrist blocks for hand anesthesia in healthy volunteers. *Am J Emerg Med.* 2016 Apr;34(4):730–4.



7.4 SKIN LACERATION IN COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM TREATMENT FOR DUPUYTREN CONTRACTURE

Aceptado en:

Orthopedic Nursing Journal

Impact Factor JCR: 0.375

Cuartil: Q4

(Orthopedics 111/116)

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,7}

Francisco J Carrera-Hueso ²

Salvador Oliver Mengual ³

Maria Auxiliadora Ramón Barrios ⁴

Clayton A Peimer ⁵

Narjis Fikri Benbrahim ⁶

FILIACIÓN

1 MS. Orthopaedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadrà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain.

2 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

3 Grade of Nurse. Orthopedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadrà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain.

4 Grade of Nurse. Pharmacy Service. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

5 MD. College of Human Medicine, Michigan State University, East Lansing, MI. UP Health System–Marquette/Duke-LifePoint, Marquette, MI, USA.

6 Pharm.D. Researcher, Academic Center in Pharmaceutical Care, University of Granada (Spain).

7 PhD Student. University of Granada, Spain.

BACKGROUND: Dupuytren contracture produces a progressive flexion contracture of the affected fingers. Collagenase Clostridium Histolyticum produces breakdown of the cord in the hand and/or finger(s) that tightens as a result of the disease creating a contracture, allowing manual traction and cord rupture. One of the side effects is spontaneous skin laceration when the finger is extended.

OBJECTIVES: To evaluate the development of skin lacerations in Dupuytren contracture treated with Collagenase Clostridium Histolyticum, to determine predisposing factors; and evaluate the effectiveness of two different treatments (antiseptic and non-antiseptic dressings).

PARTICIPANTS: Included 157 patients diagnosed with Dupuytren contracture and treated with Collagenase Clostridium Histolyticum.

METHODS: Analysis of variables and logistic regression model were applied to determine their possible relationship with skin lacerations. The effectiveness of the type of treatment used was evaluated by comparing the amount of time required for healing.

RESULTS: Skin lacerations were present in 33.1% (n=52) of patients, with an average laceration length of 1.12 (SD: 0.70) cm. Characteristics that were significant predisposing factors for lacerations were disease bilateralism (p=0,002), previous surgical intervention (p=0,003), and initial metacarpophalangeal joint contracture (P<0,001). Worse initial contracture (Z=5.94; p<0.001) had a greater risk of laceration as did those who had prior hand surgery, or whose little finger was affected. Average treatment length healing was 11.24 days (SD: 8.13). All wounds healed successfully. There were no significant differences (p=0.511) in healing between different dressings evaluated.

CONCLUSIONS: Skin lacerations as a consequence of treating Dupuytren contracture with Collagenase Clostridium Histolyticum occur often and are moderately serious. For all cases, evolution is satisfactory in less than 2 weeks, and the type of treatment does not appear to make any difference in healing time.

KEY WORDS

Collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren disease, intralesional injection, laceration, skin.

INTRODUCTION

Dupuytren's Contracture (DC) is a fibroproliferative process that progressively affects the palmar fascia with nodules of tissue forming under the skin and ultimately developing into a thick cord or cords that causes patients to be unable to extend their fingers either actively or passively (McGrouther, 2007) (Figure 1).

The most common treatment for Dupuytren's Contracture (DC) is surgical fasciectomy (Gerber et al, 2011). An alternative, non-surgical treatment is infiltration with an enzymatic treatment, Collagenase Clostridium

bruising blisters, and possible local bleeding — are usually self-limiting (minimum two or three days), and only slightly bothersome, though there may be discomfort and interruption in patients' daily activities.

A side effect with substantial short-term impact on quality of life is skin laceration or dehiscence. As shown in a meta-analysis by Peimer et al (2014) this complication is referred to using different terms. Of 11 clinical trials, the authors found the terms skin lesions, wound dehiscence, skin haemorrhage, haemorrhage at the infiltration site, or laceration all used to describe this complication. Warwick (Warwick

Figure 1. Dupuytren contracture. Clinical appearance.



Histolyticum (CCH) (Hurst et al, 2009). CCH is a mixture of two enzymes synthesized from two genes (Col-I and Col-II) denominated AUX-I and AUX-II (Kaplan, 2011) that degrade type I and III collagen in the first 12 hours administration, peaking at 4 hours (Del Carlo et al, 2009). An office-based, minimally invasive procedure, CCH digests the collagen chain residues, weakening the collagen and resulting in cord rupture either spontaneously or with finger extension manipulation post-procedure (Schulze and Tursi, 2014).

More than 90% of patients treated with CCH experience least one side effect (Gilpin et al, 2010; Hurst et al, 2009; Witthaut et al, 2013). These complications — including simple edema,

et al, 2014) even wrote of surgical skin "lesions" to refer to tears that were larger than "lacerations". These common complications were defined somewhat differently. For the purpose of this article, we will be using the term laceration. The complication of laceration often occurs during the extension manipulation at 24-72 hours after CCH administration. Its prevalence is variable, depending on several factors (technique used, number of infiltrations, prior surgeries, etc.) and varies from 11% (Gilpin et al, 2010; Hurst et al, 2009) to 40% (Atroshi et al, 2015) of cases. Skin laceration during finger extension is common, also reported in 11-40% of patients (Atroshi et

al, 2015; Gilpin et al, 2010; Hurst et al, 2009; Witthaut et al, 2013).

Evolution seems generally favourable and healing is produced by secondary intention requiring no special treatment. This may explain why the production mechanism, evolution and treatment of DC have not been studied in detail. The main objective of this study was to evaluate the prevalence of skin laceration when treating DC with CCH and to determine predisposing factors for its occurrence. A secondary objective was to

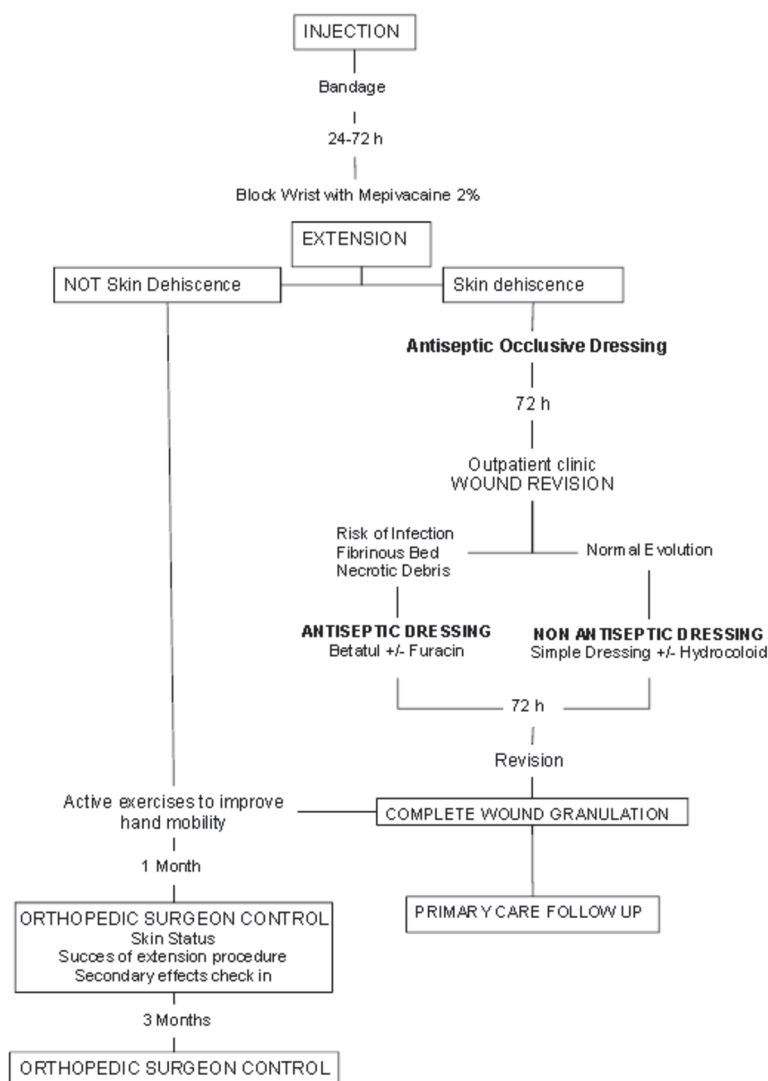
substantiate the effectiveness of treatment for the skin lacerations and evaluate two different protocols for treatment (antiseptic and non-antiseptic dressings).

METHODS

Study Population

The reference population was all patients with DC > 20° in the metacarpophalangeal joint (MCP) and/or the proximal interphalangeal joint (PIP) with one or two fingers affected, excluding patients with a contraindication to

Figure 2. Flow chart.



treatment (Hurst et al, 2009). All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 2013. Patients signed an informed consent before beginning the study; the consent was approved by the research committee at the hospital and by the Spanish Agency for Medications (JPJ-COL-2015-01). Patients undergoing treatment with antiplatelet medications stopped their medication seven days before CCH infiltration and patients on oral anticoagulants were sent to the hematology department where their treatment was temporarily changed to a low-molecular-weight oral heparin according to product specifications (Hurst et al, 2009).

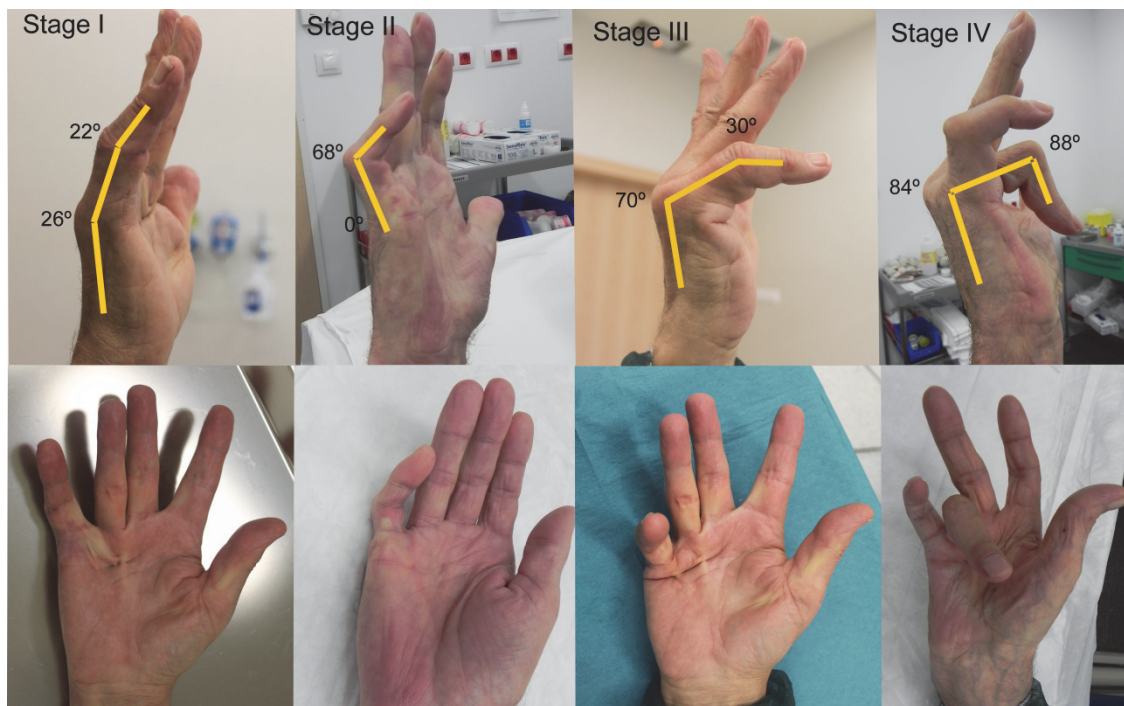
Procedure: CCH administration and patient follow-up

All infiltrations took place according to product specifications (Hurst et al, 2009), and hospital protocol (Figure 2) (Sanjuan-Cervero et al,

2013). Measurement of the finger contracture was taken with a standard digital goniometer; the measurements were taken before infiltration , after extension and one month after intervention. Infiltration took place, according to the Meals and Hentz technique (Meals and Hentz, 2014). After infiltration, a bandage was gently placed on the hand, and the patient was instructed to use the hand as little as possible and to keep the hand up above heart level with a sling to avoid swelling. Following 15 minutes of monitoring, patients went home and were instructed to use non-prescription analgesics as needed.

Twenty-four hours after infiltration, the patient's bandage was removed and the hand was checked for signs of inflammation. Inflammation occurs in up to 90% of patients (Sanjuan-Cervero et al, 2017) due to degradation of collagen (Wize et al., 1986) and is not a contraindication for finger extension. A wrist block was performed on all patients (regardless of the finger and joint affected) using 10 mL of 2% mepivacaine covering both

Figure 3. Tubiana gradation of Dupuytren's contracture.



the median and the cubital nerves. Finger extension using the technique of Hurst et al (Hurst et al, 2009) was done, with the goal of achieving complete extension on the first try without stopping, even if skin laceration occurs (Atroshi et al, 2015).

Skin laceration was any full thickness cutaneous disruption, independent of size, when the finger is extended. Cases of hemorrhage which, by definition, implies skin discontinuity, were also included as lacerations < 0.5 cm. Lacerations were treated immediately with an occlusive dressing covered with an antiseptic (Betatul™, Meda Pharma, Madrid, Spain), to prevent bleeding and keep the area as aseptic as possible. After 72 hours, patients were sent to the outpatient clinic to have the dressing

removed and receive treatment for the wound.

At the 72-hour follow-up visit, the wound was dressed with either 1) non-antiseptic dressings (simple wound dressing with or without hydrocolloid (Aquacell™, ConvaTec, Barcelona, Spain); or 2) antiseptic dressings (Betatul™, Meda Pharma, Madrid, Spain; Furacin™, Seid S.A., Barcelona, Spain). The selection of treatment for any one patient depended on wound evolution. The following patients were treated with antiseptic dressings: those at risk of infection and those at risk of fibrinous beds or small necrotic debris, both of which favor infection. After the 72 hour evaluation and dressing change, visits were scheduled every 3 to 4 days at which time wound assessments were performed by the same nurse. Visits continued until complete granulation of the

Table1. Characteristics of patients with DC in accordance with the presence of skin laceration during joint extension after infiltration with collagenase*.

	Skin Laceration (n=52)	No Skin Laceration (n=105)	p-value†
Age, mean (SD)	65.4 (7.8)	65.6 (9.3)	0.79
Male gender	47 (90.4)	86 (81.9)	0.17
Family history of DC, n (%)	18 (34.6)	34 (32.4)	0.78
Bilaterability	42 (80.8)	59 (56.2)	0.002
Diabetes mellitus	11 (21.2)	23 (21.9)	0.91
Alcoholism	34 (65.4)	63 (60.0)	0.51
Dupuytren's diathesis	4 (7.7)	12 (11.4)	0.58
Prior surgical intervention	19 (36.5)	16 (15.2)	0.003
Anticoagulants/Antiplatelet	9 (17.3)	24 (22.9)	0.42
Right hand	27 (51.9)	56 (53.3)	0.87
Finger treated			
First	0 (0.0)	1 (1.0)	NE
Third	1 (1.9)	11 (10.5)	0.049
Fourth	10 (19.2)	40 (38.1)	0.017
Fifth	41 (78.8)	53 (50.5)	0.001
Initial Tubiana classification			
0-45º	5 (9.6)	42 (40.0)	
46-90º	23 (44.2)	52 (49.5)	
91-135º	14 (26.9)	11 (10.5)	
>135º	10 (19.2)	0 (0.0)	<0.001 ‡
Initial PIP (degrees), mean (SD)	70.6 (18.3)	60.1 (21)	0.06
Initial MCP (degrees), mean (SD)	58.6 (24.1)	38.3 (17.5)	<0.001

SD: Standard Deviation. PIP: Proximal interphalangeal joint. MCP: Metacarpophalangeal joint

*The values presented are n (%) unless otherwise indicated. †For categorical values we used Fisher's Exact Test for Metacarpophalangeal Joints when necessary. NE= Not evaluable. ‡ Mantel-Haensel Test for Trend

Table 2. Results of the Binary Logistic Regression Analysis to Evaluate the Appearance of Skin Laceration after Infiltration with CCH.

Parameter	B	Sig*	OR	95% CI
Male gender	0.51	0.42	1.66	0.49-5.59
Age	0.01	0.75	1.01	0.96-1.05
Bilaterability	0.70	0.14	2.02	0.80-5.10
Prior surgical intervention	1.11	0.03	3.04	1.11-8.28
Finger†	1.35	0.01	3.84	1.46-10.10
Initial Tubiana classification‡		0.02		
Initial Tubiana classification (1)	0.79	0.17	2.19	0.71-6.78
Initial Tubiana classification (2)	2.08	0.01	8.04	2.19-29.50
Initial Tubiana classification (3)	22.62	0.10	0.01	0.00-0.01
Constant	-4.29	0.02	0.01	

*Sig: statistical significance using Wald's method; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval;

†Has been coded as a binary variable, grouping all fingers as opposed to the little finger.

‡Dummy variables: classification as in Table 1 and referencing the first category (middle finger and 0-45°).

wound bed was achieved. Patients were instructed on home exercises with no need of physiotherapy. Finally, the patient was examined for complete recovery of the skin laceration one month after infiltration. Patients were encouraged to start with extension finger exercises as soon as the pain allowed.

Data Collection Variables of Interest This single cohort prospective study was initially designed so it could remain open to new patients until a sufficient sample size was reached. We judged that we would need to treat 150 individuals to gather sufficient information about side effects — assuming that ~ 40% would experience a skin laceration after joint manipulation — and to study the possible confounding or risk factors that contributed to laceration (Atroshi et al, 2015).

Tubiana classification (severity of finger contracture) was used to group patients. This classification grades finger contracture according to the degree by which the finger is bent (Figure 3). (International Dupuytren Society, http://www.dupuytren-online.info/dupuytren_stages_therapies.html).

We used IBM SPSS Statistics, version 19 for Windows (Armonk, NY, USA: IBM Corp) for statistical analysis. Mean and standard deviations (SD) were calculated to summarize the continuous level variables (age, initial

grades of contracture in IF or MCP); frequencies and percentages were used for the categorical patient variables (sex, finger, hand, previous surgery for CD, diabetes mellitus, familiar history of CD, bilateralism, alcoholism, diathesis, oral anticoagulant, Tubiana's classification). To compare the continuous variables we used Student's T-test for independent samples. For comparisons of the categorical variables we used the Chi-squared test (comparisons between groups: laceration/no laceration). We obtained a confidence interval (CI) of 95%; a p value <0.05 was considered statistically significant.

All variables were previously evaluated as modifiers or confounding factors using the Maldonado criteria (Maldonado & Greenland, 1993). A logistic regression model was performed to predict skin laceration of the treated joint using a process of inclusion and exclusion by steps (Pout>0.20).

Effectiveness of treatment was measured by time until healing using a Student T-test comparison. A Kaplan-Meier survival curve analysis of both groups was calculated to the point of healing. In addition, the best predictive model was created using the Cox proportional hazard regression model through a process of inclusion and exclusion by steps (Pout>0.20), Akaike Information Criterion (AIC) (Akaike,

1987) was used to select the best possible model.

RESULTS

We treated 157 DC patients with CCH. Their average age was 65.6 years (SD: 8.84); they were predominantly male (84.7%; n=133), with 53 PIPs and 104 MCPs; 77.7% had a Tubiana classification of I or II. The average degree of contracture was 68.32° (SD: 35.72°). The finger most often treated was the little finger (n=94), followed by the ring finger (n=50), with the greatest number of interventions to the right hand (52.9%).

Thirty-three percent (33.1%, n=52) of patients had skin lacerations with an average size of 1.12 centimetres (SD: 0.70) after manipulation. Table 1 presents characteristics of patients in the laceration and no laceration groups

showing statistically significant differences between groups for bilaterality (both hands affected in the same patient), prior surgical interventions and initial MCP contracture. An increased risk of skin laceration coincided with greater initial severity of the contracture for both MP and PIP, according to Tubiana classification (χ^2 Mantel-Haensel Test for Trend: $p < 0.001$).

The predictive model, selected from many possible models because of its lower AIC, is shown in Table 2. The significant variables from Table 1 were maintained, along with age and gender. Patients were three times more likely to experience skin laceration if they had had prior surgery on the treated hand, or if the affected finger was the little finger. This model correctly classified 81% of cases and the area below the curve was 0.83, with a sensitivity of

Table 3. Patient Characteristics by Type of Treatment Received for Skin Laceration after CCH Infiltration*.

Parameter	Flat or Absorbent Dressings (n=20)	Antiseptic or Disinfectant Treatment (n=29)	p-value [†]
Age, mean (SD)	63.6 (6.39)	66.2 (8.89)	0.232
Male gender	19 (95.0)	27 (93.1)	1.000
Size (cm), mean (SD)	0.85 (0.54)	1.28 (0.76)	0.024
Days of follow-up, mean (SD)	10.0 (10.74)	12.1 (5.77)	0.431
Family history of DC, n (%)	8 (40.0)	9 (31.0)	0.517
Bilaterality	16 (80.0)	23 (79.3)	1.000
Diabetes mellitus	6 (30.0)	4 (13.8)	0.279
Alcoholism	10 (50.0)	21 (72.4)	0.110
Dupuytren's diathesis	2 (10.0)	0 (0.0)	0.162
Prior surgical intervention	7 (35.0)	10 (34.5)	0.970
Oral anticoagulants	3 (15.0)	6 (20.7)	0.720
Right hand	12 (60.0)	14 (48.3)	0.419
Fifth finger	17 (85.0)	21 (72.4)	0.488
Initial Tubiana classification			
0-45°	2 (10.0)	3 (10.3)	
46-90°	12 (60.0)	9 (31.0)	
91-135°	2 (10.0)	11 (37.4)	
>135°	4 (20.0)	6 (20.7)	0.287‡
Initial PIP(¥), mean (SD)	70.1 (12.85)	71.4 (22.63)	0.861
Initial MCP(¥), mean (SD)	57.7 (24.60)	59.3 (25.36)	0.878
PIP at one month(¥), mean (SD)	27.2 (18.39)	24.1 (25.88)	0.742
MCP at one month(¥), mean (SD)	10.6 (13.40)	6.1 (10.77)	0.378

SD: Standard Deviation. Cm: Centimetres. PIP: Proximal interphalangeal joint. MCP: Metacarpophalangeal joint.

*The values presented are n (%) unless otherwise indicated. For the one month MCP and PIP evaluations, one patient was excluded because of dropping out during the follow-up month, even though his skin laceration had healed correctly. † For categorical values we used Fisher's Exact Test when necessary. ‡ Mantel-Haensel Test for Trend. ¥ Measurement of the MCP and PIP has been made in degrees.

0.56 and a specificity of 0.93.

Three patients, two women and one man, who experienced skin lacerations were excluded from the follow-up because they had received only debriding treatment (Irujol™, Smith&Nephew, Barcelona, Spain), so could not be classified into either the antiseptic or non-antiseptic dressings group. All three had little finger involvement, two at the PIP, and one of the MCP; they were an average 69 years of age (SD= 3.34); all three consumed alcohol, had bilateral disease, and presented with wound maceration.

Dressing Approach. Twenty patients (38.5%) were treated with non-antiseptic dressings; 29 patients (61.5%) received antiseptic dressings. The average time to healing was 11.24 days (SD: 8.13) for both groups. All wounds healed successfully and needed no further treatment (Figure 4 and Figure 5). There were no significant differences (p=0.511) between the treatments used; the incidence ratio was 0.83

DISCUSSION

Our results indicate that approximately one third of patients have cutaneous lacerations with treatment; the average laceration size is 1.12 cm. Factors related to an increased predisposition to cutaneous lacerations were bilateralism, prior surgical intervention, higher MCP contracture, and the most pronounced degree of contracture being more frequent the more contracture presents the finger . There were no differences in healing time with respect to treatment used, all healing completely smoothly at an average of 11 days.

For this study, we defined any bleeding at manipulation, including blood vesicles (“blood blisters”) that rupture and bleed spontaneously and “haemorrhages” , as a skin laceration. This definition significantly increased the incidence of laceration in our study. Had “haemorrhages” in other publications been defined as “lacerations” (consistent with our study definitions), their figures for skin lacerations

Table 4. Results from the Cox Proportional Hazard Regression Model for Skin Laceration after CCH Infiltration. Only includes the variables that exhibited Pout<0.20, of which the severity significance of the initial contracture, according to the Tubiana classification is the same.

Parameter	B	Sig*	OR	CI95%
Male gender	0.02	0.97	1.02	0.29-3.59
Age	-0.01	0.59	0.99	0.95-1.03
Size (cm)	-2.71	0.36	0.76	0.43-1.36
Initial Tubiana classification†		0.02		
Initial Tubiana classification (1)	-0.84	0.17	0.43	0.13-1.42
Initial Tubiana classification (2)	0.07	0.91	1.07	0.33-3.46
Initial Tubiana classification (3)	-1.50	0.04	0.22	0.06-0.91

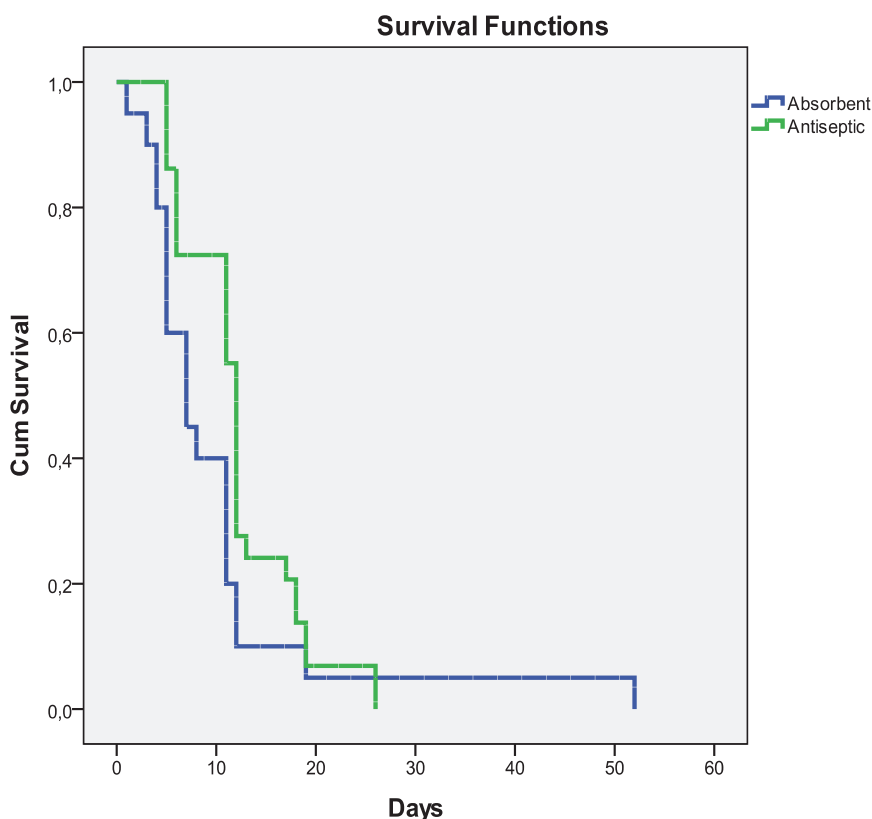
**Sig: statistical significance using Wald’s method; OR: Odds ratio; CI: Confidence Interval; † Dummy variables: classification as in Table 1 and referencing the first category (0-45°).

(CI95%: 0.47-1.46) for time to healing. The principal characteristics of both groups by type of treatment are shown in Table 3. Table 4 shows the Cox proportional hazard regression model, which only includes the variables that exhibited Pout<0.20, of which the severity significance of the initial contracture (according to the Tubiana classification), is the same.

would be much closer to what we report (Atroschi et al, 2015).

Even though no predictors for skin laceration after CCH have been published (Atroschi et al, 2015), in our opinion, the factors that influence the occurrence of this complication vary in nature and seem synergistic. Anatomically, skin

Figure 4. Graphic showing time of evolution of the cures with respect to the number of patients.

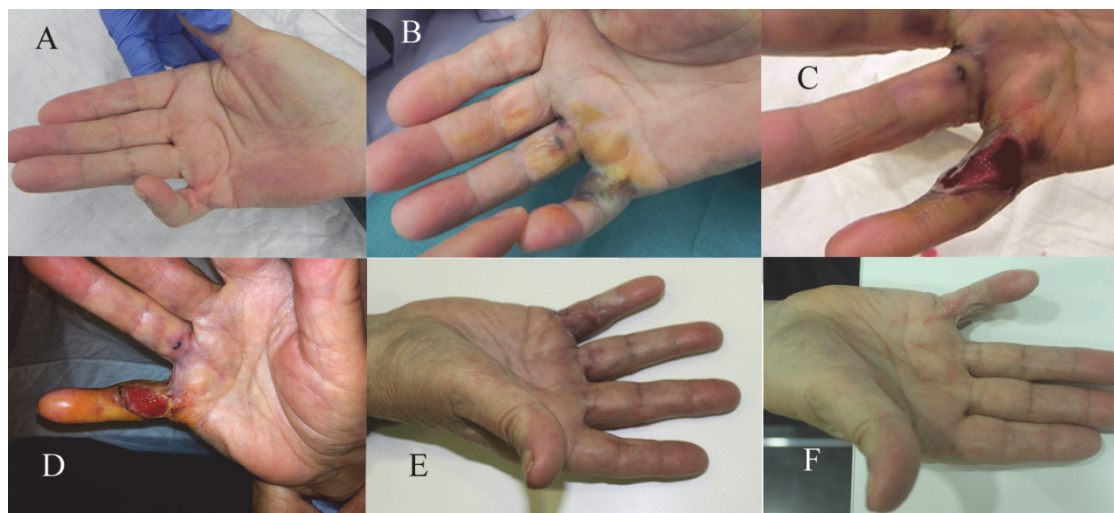


where a Dupuytren cord is present has lost elasticity (McCash, 1964); the cord's vertical fibres anchor themselves to the skin and the tendon sheath which increases the likelihood of tethered skin rupturing (McFarlane, 1974; Peimer et al, 2014). With regard to pathological factors, we observed that the greater the flexion of the treated joint, the more likely it is for laceration to occur. Badalamente et al (2002) noted that, in general, laceration increased in cases of severe contracture and years of deformity. Atroshi (2015) said that frequency of laceration is related to MCP contracture > 75°; Verheyden (2014) said that frequency increased with PIP flexion > 80°. Mickelson (2014) found an increased frequency for PIP and with delayed manipulations, and Meals (Meals & Hentz, 2014), noted that the incidence increased with contractures > 45°, pre-existing hyperkeratosis and the presence of a large ecchymosis after CCH administration.

Our results support these premises, though it is logical to suppose that, to achieve complete extension of a finger with significant skin retraction, laceration is likely occur, just as it occurs in cases of surgery, requiring secondary closure or Z-plasty to achieve surgical closure when the finger is extended. Our results confirm that the greater the contracture, the more likely the laceration (statistically significant for MCP and the little finger).

We also found factors related to the extension technique used, which is probably the aspect most studied. In the early studies (Hurst et al, 2009) with large numbers of patients (Gilpin et al, 2010; Hurst et al, 2009; Witthaut et al, 2013), manipulation was performed without anaesthesia and was limited by the pain tolerance of the patient, or the threat of skin laceration (Meals & Hentz, 2014; Witthaut et al, 2013). In studies where the use of anaesthesia

Figure 5. Evolution of a patient with skin laceration. A) Status before CCH treatment, B) Evolution after removing bandage just before extension, C) Skin laceration at one week follow-up showing granulation tissue, D) Skin laceration at two weeks follow-up with complete formation of granulation tissue on the layer of the wound, E) One month follow-up, F) Two years follow-up where we can see recurrence in Dupuytren's disease without any skin problem.



is routine — including our study — the frequency of skin laceration is considerably higher (Atroshi et al, 2015; Martin-Ferrero et al, 2013), the absence of pain allows the patient to fully extend the finger (Atroshi et al, 2015) as we do in clinical practice.

An increase in CCH dosage has also been reported to increase the frequency of lacerations. Badalamente (Badalamente and Hurst, 1996), indicated that tissue toxicity, and associated side effects are related to CCH dosage. Gaston et al (Gaston et al, 2015) reported twice the number of lacerations with two infiltrations (double dose) in the same finger. Atroshi (2015), and Verheyden (2014), used the remaining amount in the vial in the infiltrations (0.20 mg), increasing the percentage of patients experiencing skin lacerations. Coleman (Coleman et al, 2014) also reported a laceration rate of 25% when multiple infiltrations were administered at the same time. However, repeated infiltrations administered at different times did not increase risk of laceration (Badalamente and Hurst, 2007). The only reference to a lower incidence

of laceration than in Hurst's original article (11%) is in Leclere's (2014) series in which they performed infiltrations with ultrasound.

Other epidemiological issues — including age, gender and diabetes mellitus (Raven et al, 2014) — had no effect on the incidence of lacerations in this study. Meals (Meals & Hentz, 2014) found an increase in bleeding and in the formation of hematomas with use of oral anticoagulants. We also noted a significant increase in laceration with patients on anticoagulants or antiplatelet medications, although our sample is not numerically sufficient (n=33, 21% of the total) to draw conclusions. Bainbridge (2012) found no differences in the appearance of skin laceration in those who had prior surgery. However, we found a significant increase in skin lacerations in those who had prior surgery; this could be explained by the fact that skin elasticity after an injury/surgery is never the same as virgin skin (Velnar et al, 2009). Bilaterality has not been found to be related in any study, although we found it to be clearly related to risk of laceration as it could point to more aggressive

forms of DC. Finally, we concur with the assertion of Gaston (Gaston et al, 2015) that familiarity with the manipulation process and patient comfort and safety during spontaneous treatment for wound, allow extension to proceed in spite of the presence of skin laceration (Atroshi et al, 2015; Mickelson et al, 2014).

As far as we know, this study uniquely considers treatment for skin laceration in DC after CCH. In spite of severity of laceration, the average healing time (11.2 days) was much less than healing time after the open palm surgery (McCash, 1964; Cools & Verstreken, 1994; Zoubos et al, 2014), and somewhat less than with aponeurotomy (Stewart et al, 2013). The size of the laceration may influence healing time, as 44% of the lacerations in our study were 0.5 cm or less, healing time was 1-2 weeks, similar to the findings of other authors (Atroshi et al, 2015; Badalamente et al, 2002; Badalamente and Hurst, 2007). However, Alberton's (2014) finding of a 2-3 week healing time, may be due to a larger average laceration size.

For patients with severe contractures, skin laceration allows for better extension, which would have been impossible without CCH or surgery in cases in which skin elasticity has decreased as a result of prior surgery or DC adhesion. Nonetheless, among the drawbacks of skin lacerations may be a delay in starting physiotherapy, if needed.

Secondary intention is a process that normally does not cause problems, it does, though, require treatment support. McCash (1964) systematically used fatty tulle and a polyvinyl pad, applying nitrofurazone in isolated cases where infection was present. Badalamente (2002) used acemanane for primary intention for CCH treatment; Atroshi (2015) applied a silicone dressing; and Mickelson (2014) used gauze soaked in Vaseline. In our study, we found no significant differences among the treatment types, although there seemed a

tendency for more rapid healing if an antiseptic was used. This may be due to the working mechanism of hydrocolloid carboxymethylcellulose (Aquacell™, ConvaTec, Barcelona, Spain) employed in absorbent bandaging. Carboxymethylcellulose is a gel that prevents the accumulation of liquid in the wound, but it also blocks the action of the proteases on the superficial layers of the wound (Hurlow, 2012), which tend to heal relatively slowly. Patients excluded from the study because of debriding treatment presented a necrotic component in the wound treated exclusively with Clostridiopeptidase A, another collagenase.

Personalized follow-up by the nursing staff from the moment of infiltration until patients were released, allowed us to directly verify that healing was taking place favourably and with minimum complications. This is preferable to telephone follow-up, which does not allow for objective data collection on healing (Atroshi et al, 2015) or dressing changes (Mickelson et al, 2014). In this way, we endeavoured to assure uniform observation and treatment, and avoided factors that might produce variability in our results.

Limitations of this study include the lack of randomization in assigning patients to groups for skin laceration treatment (antiseptic and non-antiseptic dressings). We decided to include the treatment results despite small sample size; our follow-up results should be cautiously interpreted. Further studies are needed to confirm whether it is better to use antiseptic or non-antiseptic dressings. Another limitation of our study is that we were unable to achieve our target sample size. Last, our study is only about single infiltrations with a standard dose into one finger, further study is needed into lacerations following different doses of CCH.

CONCLUSIONS

Skin lacerations as a consequence of treating DC with CCH occur often and are moderately serious. For all cases, evolution is satisfactory in less than 2 weeks, and the type of treatment (antiseptic and non-antiseptic dressings) does not appear to make any difference in healing time.

REFERENCES

- Akaike, H. (1987). Factor analysis and AIC. *Psychometrika*, 52(3), 317–332. <https://doi.org/10.1007/BF02294359>
- Alberton, F., Corain, M., Garofano, A., Pangallo, L., Valore, A., Zanella, V., & Adani, R. (2014). Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *Musculoskeletal Surgery*, 98(3), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s12306-013-0304-x>
- Atroshi, I., Nordenskjöld, J., Lauritzson, A., Ahlgren, E., Waldau, J., & Waldén, M. (2015). Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthopaedica*, 86(3), 310–315. <https://doi.org/10.3109/17453674.2015.1019782>
- Badalamente, M. A., & Hurst, L. C. (1996). Enzyme Injection as a Nonoperative Treatment for Dupuytren's Disease. *Drug Delivery*, 3(1), 35–40. <https://doi.org/10.3109/10717549609031379>
- Badalamente, M. A., & Hurst, L. C. (2007). Efficacy and Safety of Injectable Mixed Collagenase Subtypes in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 32(6), 767–774. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2007.04.002>
- Badalamente, M. A., Hurst, L. C., & Hentz, V. R. (2002). Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery*, 27(5), 788–798. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2002.35299>
- Bainbridge, C., Gerber, R. A., Szczypa, P. P., Smith, T., Kushner, H., Cohen, B., & Hellio Le Graverand-Gastineau, M.-P. (2012). Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 46(3–4), 177–183. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2012.683795>
- Coleman, S., Gilpin, D., Kaplan, F. T. D., Houston, A., Kaufman, G. J., Cohen, B. M., ... Tursi, J. P. (2014). Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase *Clostridium Histolyticum* Injections for Multiple Dupuytren Contractures. *Journal of Hand Surgery*, 39(1), 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.10.002>
- Cools, H., & Verstreken, J. (1994). The open palm technique in the treatment of Dupuytren's disease. *Acta Orthopaedica Belgica*, 60(4), 413–420.
- Del Carlo, M., Cole, A. A., Hart, S. G. E., & Levine, L. A. (2009). Comparative analysis of collagen degradation in Peyronie's disease plaque and Dupuytren's contracture cord tissues injected with mixed collagenase subtypes. *The Journal of Urology*, 181(4), 279. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(09\)60794-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(09)60794-1)
- Gaston, R. G., Larsen, S. E., Pess, G. M., Coleman, S., Dean, B., Cohen, B. M., ... Hurst, L. C. (2015). The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase *Clostridium Histolyticum* Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *Journal of Hand Surgery*, 40(10), 1963–1971. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.06.099>
- Gerber, R. A., Perry, R., Thompson, R., & Bainbridge, C. (2011). Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to assess clinical management and costs in England. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12(1), 73. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-73>
- Gilpin, D., Coleman, S., Hall, S., Houston, A., Karrasch, J., & Jones, N. (2010). Injectable Collagenase *Clostridium Histolyticum*: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease. *Journal of Hand Surgery*, 35(12), 2027–2038.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.08.007>
- Hurlow, J. (2012). AQUACEL® Ag Dressing with Hydrofiber® Technology. *Advances in Wound Care*, 1(2), 104–107. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0286>
- Hurst, L. C., Badalamente, M. A., Hentz, V. R., Hotchkiss, R. N., Kaplan, F. T. D., Meals, R. A., ... Rodzvilla, J. (2009). Injectable Collagenase *Clostridium Histolyticum* for Dupuytren's Contracture. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 968–979. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810866>
- Kaplan, F. T. D. (2011). Collagenase clostridium histolyticum injection for the treatment of Dupuytren's contracture. *Drugs of Today*, 47(9), 653. <https://doi.org/10.1358/dot.2011.47.9.1656502>
- Leclère, F.-M., Mathys, L., & Vögelin, E. (2014). [Traitement de la maladie de Dupuytren par collagénase injectable, évaluation de l'échographie assistée]. *Chirurgie de La Main*, 33(3), 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.main.2014.01.006>
- Maldonado, G., Greenland, S. (1993). Simulation study of confounder-selection strategies. *American Journal of Epidemiology*, 138(11), 923–936.
- Martín-Ferrero, M. Á., Simón-Pérez, C., Rodríguez-Mateos, J. I., García-Medrano, B., Hernández-Ramajo, R., & Brotat-García, M. (2013). Tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la colagenasa del *Clostridium histolyticum*. *Revista Española de Cirugía Ortopédica Y*

- Traumatología, 57(6), 398–402.
<https://doi.org/10.1016/j.recot.2013.07.005>
- McCash, C. R. (1964). The open palm technique in Dupuytren's contracture. *British Journal of Plastic Surgery*, 17, 271–280. [https://doi.org/10.1016/S0007-1226\(64\)80043-6](https://doi.org/10.1016/S0007-1226(64)80043-6)
- McFarlane, R. M. (1974). Patterns of the diseased fascia in the fingers in Dupuytren's contracture. Displacement of the neurovascular bundle. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 54(1), 31–44.
- McGruther DA. Dupuytren's Contracture. In: Green DP, Pederson WC, Hotchkiss RN, Wolfe SW. *Green's Operative Hand Surgery*. Madrid, Spain: Marban Editorial, 5th Ed, 2007:159–186.
- McIndoe, A., & Beare, R. L. (1958). The surgical management of Dupuytren's contracture. *American Journal of Surgery*, 95(2), 197–203.
- Meals, R.A., Hentz, V.R., Technical Tips for Collagenase Injection Treatment for Dupuytren Contracture. *J. Hand Surg. Am.* 2014 Jun; 39(6), 1195–1200.e2.
- Mickelson, D. T., Noland, S. S., Watt, A. J., Kollitz, K. M., Vedder, N. B., & Huang, J. I. (2014). Prospective Randomized Controlled Trial Comparing 1- Versus 7-Day Manipulation Following Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 39(10), 1933–1941.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.07.010>
- Peimer, C. A., Wilbrand, S., Gerber, R. A., Chapman, D., & Szczypa, P. P. (2014). Safety and tolerability of collagenase Clostridium histolyticum and fasciectomy for Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, . J Hand Surg Eur Vol. 2015; 40(2):141-9. <https://doi.org/10.1177/1753193414528843>
- Raven, R. B., Kushner, H., Nguyen, D., Naam, N., & Curtin, C. (2014). Analysis of Efficacy and Safety of Treatment With Collagenase Clostridium histolyticum Among Subgroups of Patients With Dupuytren Contracture: *Annals of Plastic Surgery*, 73(3), 286–290. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31827ae9d0>
- Sanjuan-Cerveró, R., F.J. Carrera-Hueso, P. Vazquez-Ferreiro, et al. (2017). Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of Dupuytren Disease: A Systematic Review. *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy* 31, 105–115.
- Schulze, S.M., Tursi, J.P. (2014). Postapproval clinical experience in the treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum (CCH): the first 1,000 days. *HAND (N Y)*, 9(4): 447–458.
- Stewart, C. J., Ahmed, I., Davidson, D., & Hooper, G. (2013). Open Fasciotomy: Still a Major Weapon in the Surgical Armamentarium Against Dupuytren Disease? *Journal of Hand Surgery*, 38(10), e55. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.08.087>
- Velnar, T., Bailey, T., & Smrkolj, V. (2009). The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of International Medical Research*, 37(5), 1528–1542. <https://doi.org/10.1177/147323000903700531>
- Verheyden, J. R. (2014). Early outcomes of a sequential series of 144 patients with Dupuytren's contracture treated by collagenase injection using an increased dose, multi-cord technique. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 2015; 40(2):133-40. <https://doi.org/10.1177/1753193414530590>
- Warwick, D., Arner, M., Pajardi, G., Reichert, B., Szabo, Z., Masméjean, E. H., ... Szczypa, P. P. (2014). Collagenase Clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 2015; 40(2):124-32. <https://doi.org/10.1177/1753193413519926>
- Witthaut, J., Jones, G., Skrepnik, N., Kushner, H., Houston, A., & Lindau, T. R. (2013). Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture: Short-Term Results From 2 Open-Label Studies. *Journal of Hand Surgery*, 38(1), 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.10.008>
- Wize, J., E. Wojtecka-Lukasik, and S. Maśliński. (1986). Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents and Actions* 18, 262–265.
- Zoubos, A. B., Stavropoulos, N. A., Babis, G. C., Mavrogenis, A. F., Kokkalis, Z. T., & Soucacos, P. N. (2014). The McCash technique for Dupuytren's disease: our experience. *Hand Surgery*, 19(1), 61–67. <https://doi.org/10.1142/S0218810414500117>



7.5

EFFICACY AND ADVERSE EFFECTS OF USING COLLAGENASE IN THE TREATMENT OF DUPUYTREN'S DISEASE: A meta-analysis

Aceptado en:

The Bone and Joint Journal

Impact Factor JCR: 2.948

Cuartil: Q1

(Orthopedics 11/76)

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,5}

Francisco J Carrera-Hueso ²

Pedro Vazquez Ferreiro ³

Maria Auxiliadora Ramón Barrios ⁴

FILIACIÓN

1 MS. Orthopaedics and Traumatology Surgery. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain.

2 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

3 MD. Ophthalmologic Department. Hospital Virxen da Xunqueira, Paseo Alcalde Pepe Sánchez, 7, 15270, Cee, A Coruña, (Spain).

4 Grade of Nurse. Pharmacy Service. Hospital Dr Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

5 PhD Student. University of Granada, Spain.

ABSTRACT

Aims

The aim of this meta-analysis was to assess the safety and efficacy of collagenase clostridium histolyticum compared with fasciectomy and percutaneous needle fasciotomy (PNF) for Dupuytren's disease.

Material and Methods

We systematically searched PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Cochrane, Teseo and the ClinicalTrials.gov registry for clinical trials and cohort or case-control studies which compared the clinical outcomes and adverse effects of collagenase with those of fasciectomy or PNF. Of 1345 articles retrieved, ten were selected. They described the outcomes of 425 patients treated with collagenase and 418 treated by fasciectomy or PNF. Complications were assessed using inverse-variance weighted odds ratios (ORs). Clinical efficacy was assessed by differences between the means for movement of the joint before and after treatment. Dose adjustment was applied in all cases.

Results

Random-effects modelling showed that patients treated with collagenase had 3.24 increased odds of adverse effects compared with those treated by fasciectomy (OR 4.39) or PNF (OR 1.72,). The effect was lost when only major complications were assessed. Joint movement analysis revealed a difference between means of less than 10%, indicating equivalent clinical efficacy in the short and medium term for collagenase and fasciectomy. We were unable to analyse this for PNF due to a shortage of data.

Conclusion

There were no significant differences in effect size between collagenase and fasciectomy. The use of collagenase was associated with a higher overall risk of adverse effects than both fasciectomy and PNF.

KEY WORDS

Dupuytren's disease, Collagenase, Clostridium histolyticum, Meta-analysis, Adverse effects

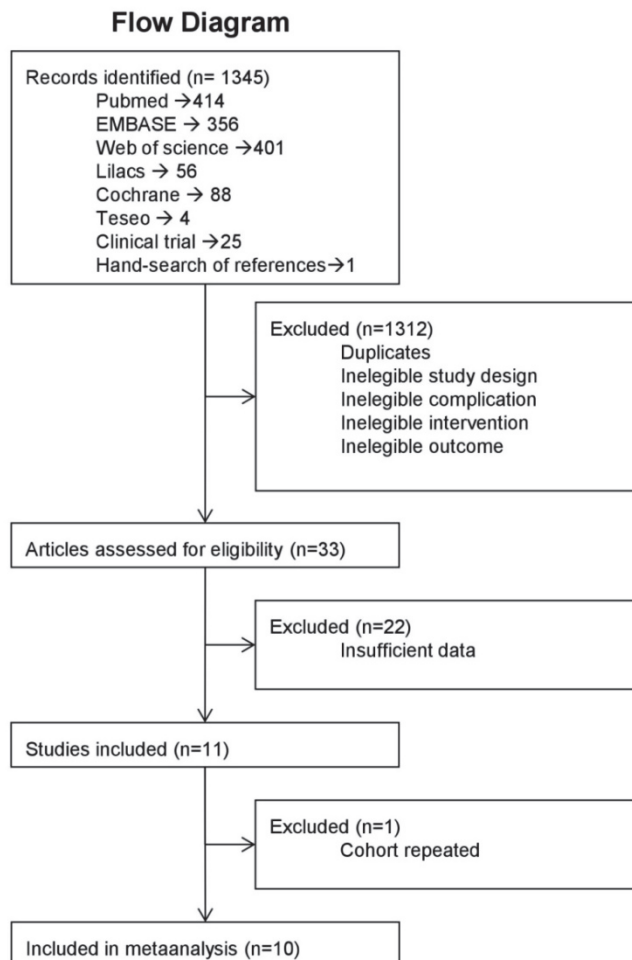
INTRODUCTION

Dupuytren disease (DD) is a benign fibroproliferative disorder in which the formation of new tissue under the glabrous skin of the hand causes the fingers to draw into the palm. The most common treatment is partial or limited fasciectomy (FSC). Needle aponeurotomy (NA), is a minimally invasive alternative in which needles are used to transect the contracting cord, allowing the finger to be released without having to remove the palmar fascia [1]. A more recent non-surgical alternative is collagenase clostridium histolyticum (CCH) injection. This minimally invasive procedure consists of injecting a

mixture of two collagenases into the fibrous cord to break up the collagen structures through the degradation of type I and type III collagen [2]. The dose is 0.58 mg, which is injected into the metacarpophalangeal (MCP) or proximal interphalangeal (PIP) joint, as appropriate. CCH is a fast-acting treatment that induces collagen degradation within 90 minutes [3].

Because of its relative newness, however, CCH injection has only been compared to FSC (currently the most used treatment in DD) or NA in a number of small clinical trials. The clinical outcomes and complications associated with CCH have raised doubts regarding the

Figure 1. Flowchart showing study selection process



position CCH should hold in the hierarchy of DD treatment. The aim of this study was to help answer this question by performing a meta-analysis of the safety and efficacy of CCH compared with FSC and NA.

METHODS

Data sources and searches

This meta-analysis sought to answer 2 questions: (A) Does CCH have similar short- and medium-term adverse effects to FSC and NA? and (B) Does it achieve equivalent clinical outcomes in the short and medium term?

We followed a standard protocol for systematically evaluating the comparative effectiveness of treatments, the details of which can be consulted online [4]. We searched PubMed, EMBASE, LILACS, the Cochrane Library, and the Web of Science up to August 1, 2015. This initial search was supplemented by a hand-search of the references lists of review and clinical trial articles for relevant articles that our search may have missed. A gray literature search was also performed in ClinicalTrials.gov and Teseo. Two investigators, PVF and RSC, performed the searches and reviewed the results.

The search criteria in PubMed were ("Dupuytren Contracture"[Mesh] AND "Clostridium histolyticum"[Mesh]), ("Dupuytren Contracture"[Mesh] AND "Collagenases"[Mesh]), (Dupuytren AND Collagenase) and (Dupuytren AND clostridium). Equivalent criteria were used in the rest of the databases.

Study selection

The search targeted all types of studies (cohort studies, case-control studies, and clinical trials) comparing CCH with FSC or NA. The working definition of DD was "fibromatosis of the palmar fascia characterized by thickening and contracture of the fibrous bands on the palmar surfaces of the hand and fingers" [5]. The primary outcome in each study had to include

Table 1. Characteristics of studies included in the analysis

Study	Date	Type	Data	Dose (mg)	Alternative Treatment	Group1				Group2			
						N	Age	SD	Male%	N	age	SD	Male%
Scherman ^[10]	23/10/2012	CH	AE	0.58	NA	38	67		36	45	67		36
Naam ^[11]	20/03/2013	CH	AE, MD	0.58	FSC	25	65		23	21	67		13
Nydick ^[12]	08/08/2013	CH	AE	0.58	FSC	29	67	10	25	30	66	10	23
Sanjuan ^[13]	18/09/2013	CH	MD	0.58	FSC	43	65.1	9.7	40	48	65.9	9.2	38
Atroshif ^[4]	10/12/2013	CH	AE	0.9	FSC	16	69	4	11	16	71	5	13
Powlsen ^[15]	21/04/2014	CH	MD	0.56	FSC	10				10			
Mupparapur ^[16]	02/09/2014	CT	AE	0.58	FSC	73	64		61	44	65		33
Zhou ^[17]	20/01/2015	CH	AE, MD		FSC	104	61.1	10	83	114	63.9	9	84
Tay ^[18]	09/03/2015	CH	AE, MD	0.58	FSC	18	65.1	10.4	13	19	66.2	7.1	15
Strömberg ^[19]	26/05/2016	CH	AE	0.58	NA	69	66		56	71	69		63

Data: type of data reported (AE: adverse effect, MD: difference between means for joint motion before and after procedure); Type: type of study (CH: cohort study or analogous; CT: clinical trial). N: number of patients; age: mean age; SD: standard deviation

at least 1 complication or a measure of the difference in degree of joint motion before and after treatment for each of the comparison groups. Articles were selected if they included sufficient data with which to calculate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for complications and means (SD) for measures of joint motion. Where possible, authors were contacted to request missing information [6]. In the case of studies describing the same cohort, the earliest article published that met the inclusion criteria was selected. To minimize publication bias, no restrictions were placed on language or sample size.

Two investigators independently reviewed all the abstracts and articles. Studies marked for possible inclusion by either reviewer underwent dual, independent full-text review. Discrepancies were resolved by consensus between this two investigators and a third investigator.

Data extraction and risk of bias assessment

Two investigators, working independently, extracted the following data using a structured form: name of study, acceptance date, country of origin, study design, type and number of complications, degree of joint motion before and after treatment, sample size, and potential confounders (e.g., study quality, procedure, CCH dose, use and type of anesthesia, study population).

As the meta-analysis included various types of studies, quality was assessed using the STROBE scale [7]. The studies were rated independently, and the resulting scores were averaged. Again, any discrepancies were discussed and resolved between the 2 investigators and a third. To minimize publication bias, a cut-off score of 14 was used to select high-quality studies.

Data synthesis and analysis

To answer the first question comparing the short- and medium-term adverse effects of

Table 2. Number of adverse effects per treatment group in each of the studies analyzed.

Study	Group 1											Group 2														
	Treat	N	Pain	Swe	Hem	Skin	Par	Scar	Inf	Tend	Ner	Arte	Lym	Alter treat	N	Pain	Swe	Hem	Skin	Par	Scar	Inf	Tend	Ner	Arte	Lym
Scherman ^[6]	CCH	38	8			8	0		0					NA	45	7			4	0			1			
Naam ^[1]	CCH	25			25								1	FSC	71					1						0
Nydic ^[2]	CCH	29		29	28	10								FSC	30		5	2	15							0
Atroshj ^[3]	CCH	16								0	0	0		FSC	16								0	0	0	0
Zhou ^[7]	CCH	104	17	49	42	5	5			0	0	0		FSC	114			0		3			3	1	0	
Tay ^[4]	CCH	18	9	6	6	5	0	0	0	0	0		21	FSC	19	0	0	1	1	6	7	0	0	0		
Strömberg ^[5]	CCH	69		1	39	34				0				NA	71			0	27				0			

Treat: Treatment in the group; N: number of subjects in group; Pain: local pain; Swe: swelling; Hem: hematoma; Skin: skin laceration; Par: paresthesia; Scar: irregular scar; Inf: infection; Tend: tendon injury; Ner: nerve injury; Arte: arterial injury; Lym: local lymphadenopathy alter treat: alternative treatment (treatment in the second group).

FSC: limited fasciotomy; NA: Needle anoneurotomy.

CCH, FSC, and NA, we designed an ad hoc scale that included localized pain, skin laceration, paresthesia, altered healing, infection, tendon injury (including rupture), nerve or artery injury, and lymph node enlargement. Complications such as edema and hematoma were deliberately omitted from this scale as they were considered to be directly attributable to the injection of CCH and not to the treatment as such of DD. To answer the second question evaluating the short- and medium-term outcomes of CCH compared with FSC and NA, we measured the difference between the degree of joint motion (MCP or PIP) before and after the respective interventions. When more than 1 intervention was described, the most recent data were used. For studies that reported results for both MCP and PIP joints, a weighted mean was calculated. Otherwise, a single measure was used. Equivalence between CCH and FSC or NA was defined as a difference

between means (MD) of less than 10%. The results were standardized using Cohen's d.

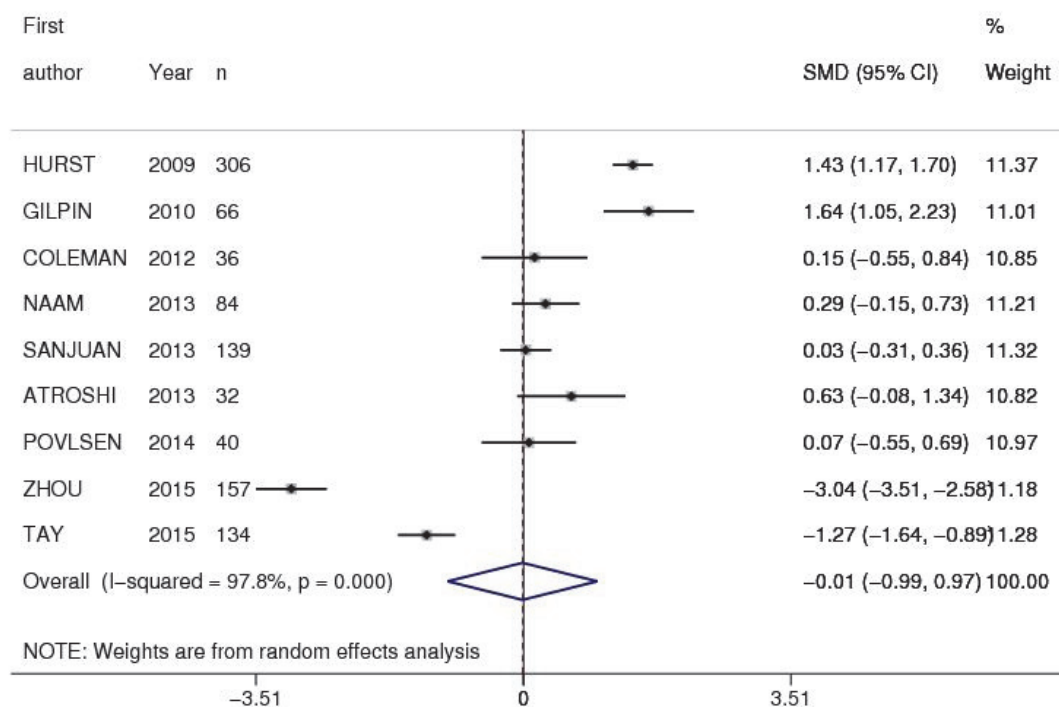
Summary effects were estimated using random-effects or fixed-effects modeling, with application of the most conservative model in each case.

Analyses were conducted using the `mar`, `metan`, `metabias`, `metacum`, `metafunnel` features in Stata version 12.1 (Stata Corporation). Statistical significance was assumed when 95% CIs for pooled results did not cross 1. The potential for publication bias was assessed by funnel plots and the Begg-Mazumdar test [8], as recommended by Ioannidis and Trikalinos [9] for meta-analyses of 10 or more studies.

RESULTS

Ten articles meeting the study inclusion criteria were identified (Figure 1) [10-19]. Three were

Figure 2. Forest plot comparing odds ratios for adverse effects between collagenase and fasciectomy and needle fasciotomy.



from the United States [11,12,16], 1 was from Asia [18], and 6 were from Europe [10,13-15,17,19]. The 10 studies reported results for 425 patients treated with CCH and 418 controls treated with FSC (n = 302) or NA (n = 116) (Table 1 and Table 2). The corresponding number of joints treated were 489 in the CCH group and 565 in the control group (423 for FSC and 142 for NA). The mean age of the patients was 65.5 years for those treated with CCH and 66.8 for those treated with either FSC (66.4 years) or NA (68.0 years). Men accounted for the majority of patients in all groups: 83.5% in the CCH group and 77.3% in the control group (75.2% for FSC and 84.2% for NA).

In relation to the first question regarding the

odds of complications for CCH versus the control procedures, the random-effects model estimated an ORs of 3.24 (95% CIs: 1.51–6.98). The statistical heterogeneity measure was $I^2 = 75.7\%$ ($p < 0.0001$) (Figure 2). In other words, the odds of mild, moderate, or serious complications were 3 times higher for CCH than for FSC and NA combined. On analyzing the results by NA and FSC separately, the respective ORs were 1.72 (95% CIs: 1.02–2.92) and 4.39 (95% CIs: 1.54–12.53). The magnitude of effect was maintained across the quartiles established for study quality, with an ORs of 7.08 (95% CIs: 1.26–39.55) for the first quartile, 0.97 (95% CIs: 0.37–2.52) for the second quartile, 3.96 (95% CIs: 1.31–11.99) for the

Table 3. Results of adverse effects analysis

Study	ORs	95% CIs		ORs when study is deleted	% change in ORs when study is deleted	Heterogeneity		Relative IoV Weights	
		Lower	Upper			I^2	p	Fixed Effects	Random Effects
SCHERMAN ^[10]	1.97	0.84	4.60	3.30	9.5%	78.7%	0.0003	17.4%	16.3%
NAAM ^[11]	1.65	0.10	27.6	3.05	1.0%	79.6%	0.0002	1.6%	5.5%
NYDICK ^[12]	0.97	0.37	2.52	3.61	19.9%	72.8%	0.0025	13.8%	15.5%
MUPPAVARAPU ^[16]	6.69	1.88	23.83	2.82	-6.5%	78.3%	0.0003	7.8%	13.1%
ZHOU ^[17]	7.18	2.89	17.83	2.58	-14.4%	75.7%	0.0010	15.2%	15.9%
TAY ^[18]	12.02	5.00	28.87	2.30	-23.7%	62.2%	0.0214	16.4%	16.1%
STRÖMBERG ^[19]	1.58	0.81	3.10	3.87	28.2%	74.7%	0.0014	27.8%	17.6%

CIs: confidence interval; IoV: inverse of variance; ORs: odds ratio

Table 4. Differences between means for joint motion before and after procedure

Study	Cohen's d	95% CIs		Difference when study is deleted	% change in difference when study is deleted	Heterogeneity		Relative IoV Weights	
		Lower	Upper			I^2	p	Fixed Effects	Random Effects
NAAM ^[11]	0.29	-0.15	0.73	-0.85	29.0%	97.2%	<0.0001	16.8%	16.8%
SANJUAN ^[13]	0.03	-0.31	0.36	-0.95	43.5%	97.2%	<0.0001	29.4%	17.0%
ATROSHI ^[14]	0.63	-0.08	1.34	-0.75	13.6%	97.3%	<0.0001	6.5%	16.1%
POVLSEN ^[15]	0.07	-0.55	0.69	-0.73	10.4%	97.5%	<0.0001	8.6%	16.4%
ZHOU ^[17]	-3.04	-3.51	-2.58	-0.23	-65.6%	90.8%	<0.0001	15.4%	16.8%
TAY ^[18]	-1.27	-1.64	-0.89	-0.48	-28.1%	97.4%	<0.0001	23.4%	17.0%

CIs: confidence interval; IoV: inverse of variance.

Figure 3. Funnel plot

*Odds ratios are shown on the Y axis and SE on the X axis (reference procedure: fasciectomy).

•3a: Funnel plot of complications included in the study.

•3b: Funnel plot of differences between means for joint motion before and after procedure (reference procedure: fasciectomy)

Figure 2a

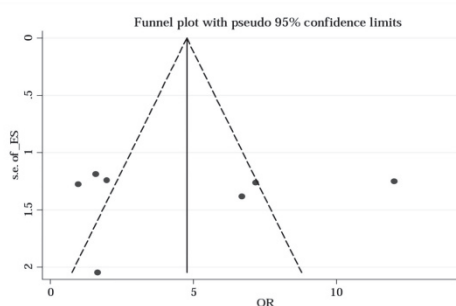
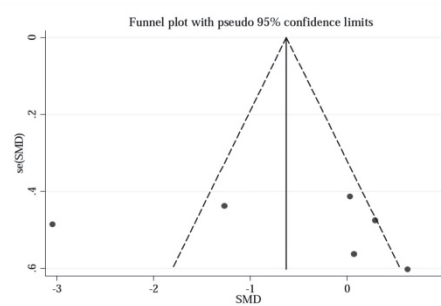


Figure 2b

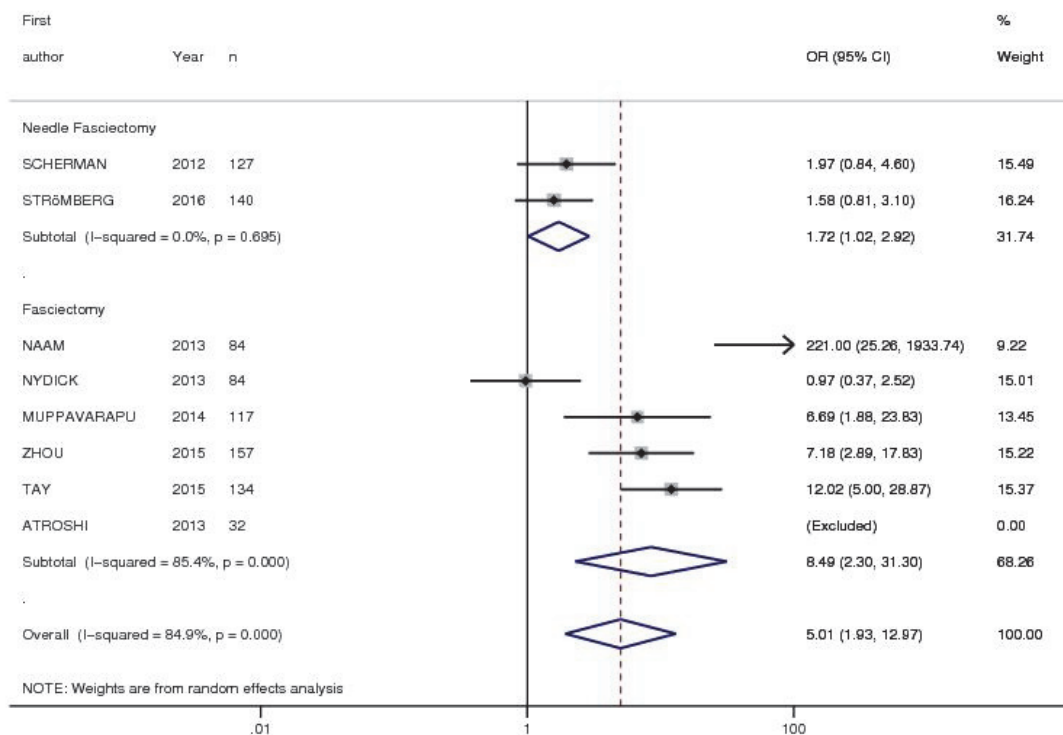


third quartile, and 1.97 (95% CIs: 0.84–4.60) for the fourth quartile. Higher-quality studies tend to show lower ORs, although the difference is generally not significant. The effect size was also maintained when studies were stratified according to whether they were performed in the USA (ORs = 2.23, 95% CIs: 0.52–9.59) or elsewhere (ORs = 3.95, 95% CIs: 1.48–10.53). The effect was lost, however, on analyzing major complications only (ruptured or damaged nerve or vascular damage). In this case, there was no significant difference in the odds of complications associated with CCH compared with FSC (ORs = 0.38, 95% CIs: 0.11–1.36). In this case, the I² value was 20.6% (p = 0.286). Some of the studies had high values in the sensitivity analysis, but their removal had no significant influence on results (Table 3). No major asymmetry was observed in the funnel plot (Figure 3a).

In relation to the second question regarding the short- and medium-term outcomes of CCH compared with FSC (no data were available for NA, Table 1), the mean difference under the

random-effects model was -0.01 (95% CIs: -0.99 to 0.97), with I² = 97.8 and p = 0.000 (Figure 4). The difference between the groups thus was less than 10%, demonstrating equivalence between CCH and FSC. No one study contributed disproportionately to the pooled effect estimate (Table 4). Similar differences were observed when the results were stratified by study quality, with a MD of -0.31 (95% CIs: -1.39 to 0.76) for the first quartile, 0.05 (95% CIs: 0.25–0.35) for the second quartile, -3.04 (95% CIs: -3.51 to -2.58) for the third quartile, and 1.30 (95% CIs: 0.83–1.77) for the fourth quartile. The CIs are wide because of the few studies in each category. Differences were also nonsignificant when studies originating from the USA were compared with other studies (MD = 0.88, 95% CIs: -0.24 to 2.02 vs. MD -0.27, 95% CIs: -1.38 to 0.84). Again, no major asymmetries were observed in the funnel plot (Figure 3b).

Figure 4. Forest plot comparing differences between means for joint motion before and after procedure stratified by joint (MCP/ PIP).



DISCUSSION

The emergence of treatments with apparently more favorable risk-benefit profiles than standard treatments has affected practically all branches of medicine in recent years, but the safety and efficacy of these alternatives must be supported by evidence from well-conducted studies. In the case of DD, the launch of CCH offered a completely new approach to the treatment of this disorder. These are two important benefits from the patient's perspective and largely explain the increasing uptake of CCH among surgeons in the USA [20] and Europe [21]. Our findings show that CCH is as efficacious as FSC in the short and medium term, making it a viable alternative despite its higher odds of immediate complications.

Nonetheless, although the short- and medium-term improvements to joint motion achieved by CCH are similar to those achieved by FSC

[22–26], and NA [24,25], and much better than those observed with placebo [26,27], no conclusions can yet be drawn on long-term outcomes due to the relative newness of CCH. Furthermore, this equivalence was not seen in all studies, with FSC clearly outperforming CCH in some series, particularly when PIP joints were involved [28,29]. Our results show that compared with the control procedures, CCH was associated with a 3.24 increased odds (95% CIs: 1.51, 6.98) of overall complications, but this difference disappeared when mild adverse effects were removed from the equation. The incidence of adverse effects in DD is related to the invasiveness of the procedure and the severity of the contracture [30,31]. Complications reported for FSC in all its variants tend to be serious [32] but studies do not generally assess minor complications and in addition they apply very different assessment and reporting criteria [33]. In NA complications

tend to be less serious and mostly involve cutaneous dehiscences and paresthesia in treated areas [34]. Finally, in CCH, complications are self-limiting and generally correspond to mild or moderate effects [26] that resolve quickly without sequelae. That said, incidence rates can be alarmingly high [35], with reports of between 46% [35] and 100% [27] of patients experiencing 1, or frequently more than 1 [27] adverse effect after a single injection. Modifications to the original CCH protocol described by Hurst et al. [26] are also common, further complicating comparisons between CCH and other treatments. Examples of modifications are uses of anesthesia for finger manipulation [36], higher-than-recommended doses [37], and ultrasound-guided injections [38]. These modifications can influence both clinical outcomes and adverse effect rates. Unfortunately, neither clinical outcomes nor adverse effects have been systematically reviewed in CCH. We excluded edema and hemorrhage from the ad hoc scale used to evaluate adverse effects in this meta-analysis for statistical purposes, as these effects can be considered to be directly attributable to the mechanism of action of CCH. It is well known that degradation products resulting from collagen digestion by CCH stimulate a local inflammatory response [39], invariably causing edema, altered vascular permeability, histamine secretion, and ultimately an inflammatory process. As suggested elsewhere [40], this omission of effects directly attributable to the procedure would be equivalent to approaches used in FSC, dermofasciectomy, and percutaneous aponeurotomy and lipofilling (PALF), where surgical wounds, donor area lesions, and harvest site lesions respectively are not considered to be procedural complications.

We agree with Becker and Davis [41] that it is difficult to compare recurrence rates and adverse effects across studies of DD due to

disparities in scoring systems, recording of complications, and follow-up times. Overall, however, the FSC studies in our meta-analysis used relatively similar procedures, minimizing bias in this area. A similar situation was seen with studies comparing CCH and NA. Comparisons between groups of CCH, however, were complicated by modifications to the original protocol [26], which reduced the homogeneity of the group somewhat.

Our meta-analysis has some limitations, including the small size of the comparison groups (an average of 40 patients per group), the short follow-up times (< 1 year in most cases), and the diversity of procedures and outcome measures. In our favor, however, the studies reviewed were of a relatively high quality (mean STROBE score >14) and they had all used similar inclusion and exclusion criteria, drawn in many cases from the original study by Hurst et al. [26]. In addition, we applied very strict selection criteria to ensure maximum comparability. Another limitation was the relatively small number of studies analyzed, which included ahead-of-print articles. Nonetheless, the level of publication bias was relatively low, suggesting that practically all of the available evidence was contemplated. We are aware of the short follow up of the patients included and the number of studies included but, in our opinion, this first approximation is necessary for the evaluation of the efficacy of this new therapy for DD.

One of the most criticized aspects of studies comparing DD treatments is that they do not take into account the goal of treatment. CCH is indicated for treating a single joint per injection whereas FSC is used to treat a full radius. This difference can bias comparisons of outcomes if adjacent joints, for which suboptimal extension is often achieved, are included in the assessment of CCH. Several of the studies in our meta-analysis [16, 23–26,28] did not make this distinction, generating thus potential selection bias, although it should be noted that in 2 cases

[24,25] the goal was to compare costs. This issue has generally not been contemplated in studies comparing FSC and NA and it has also largely been ignored in more recent comparisons of CCH and NA. In an attempt to address this problem, we calculated a weighted mean to assess corrections for MCP and PIP joints combined.

CONCLUSIONS

CCH achieved equivalent short- and medium-term clinical outcomes to FSC but was associated with a higher risk of overall adverse effects than both FSC and NA.

REFERENCES

1. Eaton C. Percutaneous Fasciotomy for Dupuytren's Contracture. *J Hand Surg* 2011;36(5):910–5.
2. Warwick D, Arandes-Renú JM, Pajardi G, Witthaut J, Hurst LC. Collagenase *Clostridium histolyticum* : emerging practice patterns and treatment advances. *J Plast Surg Hand Surg* 2016; 50(5):1–11.
3. French MF, Mookhtiar KA, Van Wart HE. Limited proteolysis of type I collagen at hyperreactive sites by class I and II *Clostridium histolyticum* collagenases: complementary digestion patterns. *Biochemistry (Mosc)* 1987; 26(3):681–7.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research. *Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209518/>
5. Dupuytren Contracture - MeSH – NCBI. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004387>
6. Higgins JPT, Deeks JJ. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Higgins JPT, Green S; 2011.
7. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl* 2014;12(12):1495–9.
8. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50(4):1088–101.
9. Ioannidis JPA, Trikalinos TA. The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: a large survey. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2007;176(8):1091–6.
10. Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. One-year results of needle fasciotomy and collagenase injection in treatment of Dupuytren's contracture: A two-centre prospective randomized clinical trial. *J Hand Surg-Eur Vol* 2016;41(6):577–82.
11. Naam NH. Functional outcome of collagenase injections compared with fasciectomy in treatment of Dupuytren's contracture. *Hand N Y N* 2013;8(4):410–6.
12. Nydick JA, Olliff BW, Garcia MJ, Hess AV, Stone JD. A comparison of percutaneous needle fasciotomy and collagenase injection for dupuytren disease. *J Hand Surg* 2013;38(12):2377–80.
13. Sanjuan Cervero R, Franco Ferrando N, Poquet Jornet J. Use of resources and costs 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 Musculoskelet Disord* 2013;14:293–302.
14. Atroshi I, Strandberg E, Lauritzson A, Ahlgren E, Walden M. Costs for collagenase injections compared with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014;4(1):e004166.
15. Povlsen B, Povlsen SD. What is the better treatment for single digit dupuytren's contracture: surgical release or collagenase *clostridium histolyticum* (Xiapex) injection? *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand* 2014;19(3):389–92.
16. Muppavarapu RC, Waters MJ, Leibman MI, Belsky MR, Ruchelsman DE. Clinical outcomes following collagenase injections compared to fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture. *Hand N Y N* 2015;10(2):260–5.
17. Zhou C, Hovius SER, Slijper HP, Feitz R, Van Nieuwenhoven CA, Pieters AJ, et al. Collagenase *Clostridium Histolyticum* versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(1):87–97.
18. Tay TKW, Tien H, Lim EYL. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand* 2015;20(3):386–90.
19. Stromberg J, Ibsen-Sorensen A, Friden J. Comparison of Treatment Outcome After Collagenase and Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial With a 1-Year Follow-Up. *J Hand Surg* 2016;41(9):873–80.
20. Lipman MD, Carstensen SE, Deal DN. Trends in the Treatment of Dupuytren Disease in the United States Between 2007 and 2014. *HAND* 2016; 12(1):13–20.

21. Marks M, Krefter C, Herren D. Behandlungsmethoden bei Patienten mit Morbus Dupuytren in der Schweiz. *Handchir · Mikrochir · Plast Chir* 2016;48(03):155–60.
22. Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13(1):61-69.
23. Naam NH. Functional outcome of collagenase injections compared with fasciectomy in treatment of Dupuytren's contracture. *Hand N Y N* 2013;8(4):410–6.
24. Scherman P, Jenmalm P, Dahlin LB. Early Outcome of Needle Fasciotomy and Collagenase Injection in Treatment of Dupuytren Contracture: A 2-Center Prospective Randomized Clinical Trial. *J Hand Surg* 2016; 41(6):577-82.
25. Strömberg J, Ibsen-Sörensen A, Fridén J. Comparison of Treatment Outcome After Collagenase and Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial With a 1-Year Follow-Up. *J Hand Surg* 2016;41(9):873–80.
26. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med* 2009;361(10):968–79.
27. 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* 2010;35(12):2027–2038.
28. Tay TKW, Tien H, Lim EYL. Comparison between Collagenase Injection and Partial Fasciectomy in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Hand Surg Int J Devoted Hand Up Limb Surg Relat Res J Asia-Pac Fed Soc Surg Hand* 2015;20(3):386–90.
29. Zhou C, Hovius SER, Slijper HP, Feitz R, Van Nieuwenhoven CA, Pieters AJ, et al. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(1):87–97.
30. Loos B, Puschkin V, Horch RE. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital – A retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8(1):60-9.
31. Denkler K. Surgical Complications Associated With Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature. *Eplasty* 2010;10:e15.
32. Crean SM, Gerber RA, Graverand MP, Boyd DM, Cappelleri JC. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. *J Hand Surg Eur Vol* 2011;36(5):396–407.
33. Bulstrode NW, Jemec B, Smith PJ. The Complications of Dupuytren's Contracture Surgery. *J Hand Surg* 2005;30(5):1021–5.
34. van Rijssen AL, Gerbrandy FSJ, Ter Linden H, Klip H, Werker PMN. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *J Hand Surg* 2006;31(5):717–25.
35. Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol* 2016 Jul;41(6):583-8.
36. Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop* 2015;86(3):310–5.
37. Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contractures in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg* 2015;40(10):1963–71.
38. Leclère F-M, Mathys L, Vögelin E. [Collagenase injection in Dupuytren's disease, evaluation of the ultrasound assisted technique]. *Chir Main* 2014;33(3):196–203.
39. Del Carlo M, Cole AA, Hart SGE, Levine LA. COMPARATIVE ANALYSIS OF COLLAGEN DEGRADATION IN PEYRONIE'S DISEASE PLAQUE AND DUPUYTREN'S CONTRACTURE CORD TISSUES INJECTED WITH MIXED COLLAGENASE SUBTYPES. *J Urol* 2009;181(4):279.
40. 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 Feb;40(2):141-9.
41. Becker GW, Davis TRC. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease – a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol* 2010;35(8):623–6.



7.6 EVOLUCIÓN AL AÑO DE TRATAMIENTO CON CCH PARA LA CONTRACTURA DE DUPUYTREN: ESTUDIO PROSPECTIVO

Aceptado en:

Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Sin Factor de Impacto

Indexada en PubMed

Autores:

Rafael Sanjuan Cerveró ^{1,5}

Pedro Vázquez Ferreiro ²

Diego Gómez Herrero ³

Francisco J Carrera-Hueso ⁴

Narjis Fikri Benbrahim ⁵

FILIACIÓN

1 Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia, Alicante 03700, Spain

2. Servicio de Oftalmología. Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, Spain.

3 Servicio de Farmacia. Hospital 9 de Octubre. Valencia, calle de la Vall de la Ballestera 59, 46015, Valencia.

4 PhD. Servicio de Farmacia. Hospital Dr. Moliner. Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

4 PhD. Coordinadora de proyectos de investigación, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Cátedra de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada.

5 PhD Student. University of Granada, Spain.

RESUMEN

OBJETIVO

El tratamiento con CCH ocupa hoy en día una alternativa para la contractura de Dupuytren. Nuestro objetivo es valorar su eficacia a un año en una serie de pacientes consecutivos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo con seguimiento mínimo de los pacientes de un año. Valoración de resultados y efectos adversos.

RESULTADOS

Se incluye un total de 75 articulaciones tratadas en 51 pacientes. La edad media fue de 65.18 años (DE: 7.288) y el 82.7% eran varones. La contractura media inicial de la MCF fue de 34,0 grados (DE: 27,37), de la IFP 41,5 grados (DE: 31,33) y de la afectación combinada (MCF+IFP) de 75,5 grados (DE: 35,2).

Se alcanzó la eficacia en 68 pacientes (90,7%). Los efectos adversos fueron leves y autolimitados. La corrección media para la articulación MCF fue de 28,96 grados (DE: 26,90) y para la IFP fue de 28,72 grados (DE: 24,30). La tasa de recidivas fue de 18 (24,0%) articulaciones en 14 pacientes, siendo más frecuentes en los casos graves. El QuickDASH mostro mínimas diferencias medido antes de la intervención y al año.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados presentan mejor evolución en los casos leves; la evolución es más favorable y con mayor tasa de éxitos en la articulación MCF. El QuickDASH no es una herramienta útil para la valoración de la contractura de Dupuytren.

CONCLUSIONES

El tratamiento con CCH para la CD es un tratamiento efectivo a medio plazo. Presenta peor evolución en afecciones de articulaciones combinadas, 5º dedo, IFP y casos graves.

KEY WORDS

Contractura de Dupuytren, Collagenase, Clostridium histolyticum, eficacia

INTRODUCCIÓN

Actualmente el tratamiento con CCH para la contractura de Dupuytren (CD) es un tratamiento aceptado y ampliamente utilizado que se ha incorporado ya de modo rutinario a los protocolos de tratamiento de esta patología ¹. Sin embargo, el tratamiento con CCH plantea los mismos problemas e incógnitas que los tratamientos clásicos en la CD: el ser un tratamiento no curativo de la enfermedad y la valoración de su efecto a largo plazo mediante la tasa de recidivas.

El concepto de recidiva todavía es un tema de debate. Recientemente dos artículos hacían referencia a la definición de la misma mediante

un consenso de expertos ^{2,3} que establecen el periodo mínimo de evolución para considerar como recidiva de la CD un año desde un punto de corte en el que se objetiva el resultado del tratamiento y una nueva contractura de más de 20°. En el caso específico del tratamiento con CCH, los estudios CORD ^{4,5} y los estudios de seguimiento (CORDLESS) ^{6,7} adaptaron diversas definiciones con el fin de considerar los distintos aspectos del nuevo tratamiento, entre ellos el concepto de paciente no respondedor y el concepto de no perdurabilidad para aquellos pacientes que, a pesar de la correcta administración del tratamiento, la evolución no era la deseada o podían incluirse en las evoluciones normales.

Tabla 1. Definiciones de resultados a lo largo de la evolución del tratamiento.

CONCEPTO	DEFINICION	Número de casos (N=75)
Éxito	Primary End Point (PEP) según los criterios de los estudios CORD con una contractura residual de entre 0-5º en la evolución.	68
Mejoría	Secondary End Point (SEP) según los criterios de los estudios CORD con una mejoría en la contracción ≥50% de la inicial	4
No-Duración (Nondurability)	Aumento de la contractura en más de 20º en aquellos pacientes que no han alcanzado el PEP pero sí que han alcanzado el SEP (6 semanas)	2
Fracaso	Pacientes que no presentaron ninguna mejoría a los 3 meses del tratamiento. La delimitación temporal es porque los fenómenos inflamatorios pueden perdurar hasta el mes y son poco valorables.	3
Progresión	Aumento de la contractura en más de 20º de aquellos pacientes que no llegaron a mejorar al punto del SEP (6 semanas)	3
Recurrencia	Aumento en más de 20º de contractura en cualquier articulación tratada a un año después del tratamiento comparando los resultados obtenidos a las 6 semanas del mismo, indicando la presencia de contractura individualmente por articulación (Kan). Se incluye también la realización de cualquier otro tratamiento médico o quirúrgico.	14

Tabla 2. Definición de los distintos efectos adversos a CCH considerados en el estudio, momento de producción de los mismos y escalas de medida utilizadas.

EFFECTO ADVERSO	VALORACION	DEFINICION	MEDIDA
Dolor con inyección	Inyección	Dolor producido con la administración de CCH.	NRS (0-10)
Linfadenopatía	Retirada de vendaje antes de extensión	Presencia de linfadenitis, dolor epitroclear o axilar o presencia de ganglio linfático palpable relacionado	Observacional (Yes/No)
Prurito	Retirada de vendaje antes de extensión	Picor. Valorado por pregunta directa al paciente.	Subjetiva (Yes/No)
Dolor en sitio de inyección	Retirada de vendaje antes de extensión	Palpación de la zona de infiltración suavemente. Considerado positivo si el paciente expresa verbalmente o gestualmente dolor o retira la mano con el contacto	Observacional (Yes/No)
Edema	Retirada de vendaje antes de extensión	Presencia de tumefacción/signos inflamatorios sin presencia de restos hemorrágicos.	Observacional (Yes/No)
Equimosis/Hematoma	Retirada de vendaje antes de extensión	Presencia de restos hemáticos consecuencia del proceso inflamatorio sin solución de continuidad de la piel.	Observacional (Yes/No)
Flictena hemorrágica	Antes/después de la extensión	Valoración de la presencia formación de ampollas con contenido hemático sin rotura de la piel.	Observacional (Yes/No)
Laceración piel	Después de la extensión	Cualquier solución de continuidad de la piel de cualquier tamaño producida con el procedimiento.	Observacional (Yes/No)
Dolor en la manipulación	Después de la extensión	Dolor producido tras la extensión de la cuerda con bloqueo anestésico.	NRS (0-10)

NRS; Numerical Rating Score

El objetivo de nuestro estudio es la valoración de nuestra serie clínica en los pacientes sometidos a tratamiento con CCH con un año de evolución con el fin de objetivar las recidivas y los fracasos de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO.

Estudio de cohortes prospectivo unicéntrico. El periodo de estudio fue de aproximadamente 6 años que engloba desde el 7 de Julio de 2011 al 2 de Marzo de 2017. Se han incluido todas las infiltraciones con CCH abarcadas en el periodo de tiempo comprendido para su análisis de manera consecutiva. Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el correspondiente consentimiento informado tanto para su intervención como para la

inclusión en el estudio que ha sido aprobado tanto por el Comité de Ética del hospital como por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el código JPJ-COL-2015-01.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron el tener una afectación de CD con una contractura $\geq 20^{\circ}$ ⁴ al nivel de las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) o interfalángicas proximales (IFP) en una o ambas manos, la afectación de uno o dos radios de la mano ⁸ y no tener alergias declaradas a la CCH o a los anestésicos locales. No se incluyeron a pacientes con afectación del pulgar ni de la interfalángica distal. Los pacientes con tratamiento antiagregante suspendieron su medicación 7 días antes del tratamiento. Los

Tabla 3- Características de los pacientes incluidos y no incluidos en la cohorte a un año de evolución.

	No Participantes	Participantes	p-value
Número de manos/pacientes	72/59	75/51	0.051
Edad, media (SD)	67.6 (9.25)	65.2 (7.29)	0.082
Sexo, mujeres: hombres	9:63	13:62	0.412
Historia familiar, n (%)	22 (30.6)	28 (37.3)	0.386
Afectación bilateral, n(%)	49 (68.1)	56 (74.7)	0.375
Diabetes mellitus, n(%)	18 (25.0)	11 (14.7)	0.116
Alcoholismo, n(%)	46 (63.9)	50 (66.7)	0.724
Consumo de tabaco, n(%)	18 (25.0)	28 (34.7)	0.201
Diátesis, n(%)	10 (13.9)	8 (10.7)	0.551
Epilepsia, n(%)	0 (0.0)	7 (9.3)	0.014†
Psoriasis, n(%)	4 (5.6)	10 (13.3)	0.160
Tratamiento anticoagulante o antiagregante, n(%)	20 (27.8)	16 (21.3)	0.364
Cirugía previa en la misma mano, n(%)	11 (15.3)	13 (17.3)	0.736
Mano, derecha: izquierda	32:40	32:43	0.828
Dedo afecto, n(%)			
meñique	9 (12.5)	7 (9.3)	
anular	27 (37.5)	27 (36.0)	
corazon	36 (50.0)	41 (54.7)	0.485‡
Articulación tratada, MCP:IF*	50:22	49:26	0.595
Clasificación Tubiana ^v , n(%)			
0 ^o -45 ^o	24 (33.3)	16 (21.3)	
46 ^o -90 ^o	39 (54.2)	39 (52.0)	
91 ^o -135 ^o	7 (9.7)	14 (18.7)	
>135 ^o	2 (2.8)	6 (8.0)	0.017‡

* MCP: Articulación metacarpofalángica, PIP: Articulación interfalángica proximal. y Grados de contractura. † Fisher's Exact Test.

‡ Mantel-Haenzel Test for Trend.

pacientes que tomaban anticoagulantes orales cambiaron temporalmente su tratamiento a heparinas de bajo peso molecular. El procedimiento tanto de inyección como de extensión del dedo se realizó según protocolo previamente descrito⁸.

Todos los procedimientos fueron realizados por cirujanos ortopédicos, tanto las inyecciones de CCH como las infiltraciones del anestésico local. El volumen de la inyección de CCH fue de 0.25 mL para la MCP y 0.20 mL para la IFP. La dosis total administrada fue de 0.58 mg de CCH. Con la afectación de las articulaciones MCF e IFP combinada se ha infiltrado la más afectada en casos de más de 20^o de diferencia; en el caso de menos de 20^o de diferencia se ha optado por la infiltración de la zona correspondiente a la MCF. El procedimiento de extensión se realizó entre 24-48 h después de la inyección

del fármaco tras mantener al paciente con un vendaje oclusivo. Los bloqueos anestésicos se realizaron antes del momento de la extensión al nivel del pliegue proximal de la muñeca con una dosis total de 10 ml de Mepivacaina al 2% mediante una o dos punciones para anestesia de los nervios mediano y cubital. El efecto de la anestesia se comprobó mediante el sistema de discriminación en dos puntos (pinprick test)⁹.

La medición de resultados clínicos se ha realizado calculando la diferencia entre la extensión pasiva máxima (PEM) antes del tratamiento y en los sucesivos controles después del mismo. El criterio definido como de efectividad del tratamiento a los 30 días de evolución se ha determinado con los criterios CORD como objetivo primario (Primary End Point o PEP)⁴ con un déficit de extensión de entre 0-5 grados y el mantenimiento del

mismo, medidos con un goniómetro digital (Baseline Digit[®], Fabrication Enterprises Inc., Elmsford, New York, USA). La hiperextensión se consideró como valor de 0 para evitar factores confundidores. Se ha realizado un análisis posterior valorando la gravedad de la contractura, considerándose según los criterios de los estudios CORD⁴ (MCF leve $\leq 50^{\circ}$ y IFP leve $\leq 40^{\circ}$) y en los casos correspondientes se han utilizado los criterios de la clasificación de Tubiana¹⁰.

El seguimiento de los pacientes se ha realizado al mes, un año y dos años desde la intervención; en caso de laceraciones cutáneas los pacientes han sido seguidos por la unidad de enfermería hospitalaria hasta resolución. El criterio de recidiva se ha establecido según los criterios de consenso de Kan³ en el que se establece la recidiva en más de 20^º de contractura en cualquier articulación tratada a un año después del tratamiento comparando los resultados obtenidos a las 6 semanas del mismo, indicando la presencia de contractura individualmente por articulación. Aquellos pacientes con evolución no satisfactoria se han clasificado de acuerdo a los criterios de los estudios CORDLESS⁷ (Tabla 1).

La valoración de los efectos secundarios se realizó en tres momentos distintos: Valoración del dolor en el momento de la inyección, en el momento de la retirada del vendaje antes del procedimiento de extensión de la cuerda y tras la extensión de la misma. La definición de las distintas complicaciones así como el momento de producción de las mismas y el modo de medición de cada una de las variables se enumera en la Tabla 2. Se valoró el dolor producido por el procedimiento mediante una escala NRS (Numerical Rating Score); la escala NRS empleada presenta valores de 0 (ausencia de dolor) a 10 (peor dolor imaginable), considerándose las valoraciones como ausencia de dolor si el valor fue de 0, dolor leve de 1-3, dolor moderado de 4-6 y dolor grave >6 . Se consideró el valor de dolor patológico si el valor

era ≥ 4 . El valor considerado como significativo para valorar una disminución del dolor ha sido de 1.3 puntos¹¹.

Se han definido como individuos no participantes a aquellos que cumplen todos los criterios de inclusión en el estudio pero no entran en el análisis por dos razones principalmente: pérdidas en el seguimiento por diferentes motivos (tratamientos paliativos, no ser su hospital de referencia, extranjeros, o de otras CCAA o área de salud...) o tiempo de su seguimiento insuficiente para ser incluidos en el estudio. El tiempo mínimo de seguimiento considerado para la inclusión en el estudio ha sido de 12 meses.

En 34 pacientes se ha realizado un cuestionario QuickDASH para la valoración de la calidad de vida antes y al año de la intervención. La elección de este cuestionario ha venido determinada por la disponibilidad de su traducción validada al castellano.

Los datos clínicos se recopilaron en una base de datos Access[®] (Microsoft[®], Redmond, Washington, USA). Los datos cuantitativos fueron expresados como la media y su desviación estándar (SD) o medianas y percentiles (25 y 75) para las variables de distribución normal o no. Para comparar variables cuantitativas se aplicó la prueba de la t de Student o la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para las variables dicotómicas se analizaron mediante el test de χ^2 , de Pearson o la prueba exacta de Fisher dependiendo del caso. Se aplicaron pruebas de tendencia a las variables cualitativas con más de dos categorías. Las pruebas de correlación de Pearson o Spearman se utilizaron para correlacionar variables. Para la valoración del seguimiento de los pacientes antes-después se utilizó el T-Test para muestras pareadas pareando las muestras para su seguimiento. El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS Statistics for Windows (Versión 19.0. Armonk, NY: IBM Corp[®]). Todas las variables

fueron evaluadas previamente para la detección de factores confundidores o modificadores según los criterios de Maldonado¹².

RESULTADOS

1-. Pacientes

Se han incluido todos los pacientes en los que se ha realizado tratamiento con CCH en el periodo descrito previamente. Se han realizado un total de 147 infiltraciones de CCH en 110 pacientes. Se han considerado como individuos no participantes un total de 59 individuos atendiendo al corte longitudinal del estudio en el tiempo representado que les ha impedido la cumplimentación del tiempo de seguimiento, lo que supone la pérdida de seguimiento de 72 articulaciones. Las causas de las pérdidas fueron las siguientes: 6 éxitus (6 articulaciones), 12 perdidas en consulta de las cuales 10 corresponden a pacientes extranjeros o privados (19 articulaciones) y 41 pacientes (47 articulaciones) no llegaron al tiempo suficiente de seguimiento al realizar el corte temporal.

2-. Características demográficas

Las características de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio se muestran en la tabla 3. Se ha incluido un total de 75 infiltraciones de CCH en 51 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 65,18 años (DE: 7,288). El porcentaje de pacientes varones fue del 82,7%. Cabe destacar la presencia de un 9,3% (7 pacientes) epilépticos con toma de fenobarbital o derivados que podrían presentar formas rápidamente recurrentes de la enfermedad. Un 74,7% de los pacientes (56 tratamientos) presentaban la CD de modo bilateral lo que también puede orientar a formas más agresivas de la enfermedad. Un 21,3% (16 tratamientos) estaban anticoagulados o antiagregados.

3-. Afectación primaria de los participantes

La contractura media inicial de la articulación MCF fue de 34,0 grados (DE: 27,37), de la IFP 41,5 grados (DE: 31,33) y de la afectación combinada (MCF+IFP) de 75,5 grados (DE: 35,2). Por dedos tratados se realizaron 7 infiltraciones en el 3º dedo (9,3%), 27 en el 4º dedo (36%) y 41 en el 5º (54,7%); no hubo casos que afectaran al 2º dedo en nuestra serie. Las infiltraciones se realizaron en un 65,3% en las MCF (49 casos) y en un 34,7% en las IFP (26 casos).

El 70,7% (53 infiltraciones) se realizaron en articulaciones consideradas como graves según los criterios CORD (28 casos de las MCF (57,1%) y 25 de las IFP (96,2%). De acuerdo a la clasificación Tubiana 16 infiltraciones (21,3%) se realizaron sobre radios considerados como de grado I, 39 (52%) sobre grado II, 14 (18,7%) sobre grado III y 6 (8%) sobre grado IV.

4-. Eficacia de tratamiento

Se alcanzó la eficacia en el tratamiento a 30 días en 68 pacientes (90,7%). No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre el resultado (consecución de la extensión primaria del dedo) y ningún factor demográfico. Por gravedad, todas las articulaciones tratadas consideradas como leves consiguieron la extensión según el objetivo primario (PEP) mientras que en 7 (13,2%) de las consideradas como graves no se alcanzó la extensión completa al mes, todas ellas se localizaron en el 5º dedo (4 IFP y 3 MCF); de estos pacientes se consideró que 4 alcanzaron el objetivo secundario (SEP) y 3 fueron fracasos (Tabla 1). Con respecto a la articulación tratada, 46 de las articulaciones MCF (93,9%) y 22 de las IFP (84,6%) consiguieron alcanzar el PEP al mes. Por dedos afectados, en el 3º y el 4º se consiguió una eficacia en el tratamiento del 100% (7 y 27 casos respectivamente), y sólo se observaron fracasos de tratamiento en el 5º dedo en el 17,1% de los pacientes tratados en ese dedo (7 casos) (Tabla 1).

La corrección media para la articulación MCF fue de 28,96 grados (DE: 26,90) y para la IFP fue de 28,72 grados (DE: 24,30). Considerando a todos los pacientes (los que alcanzaron el PEP y los que no) el déficit de extensión al mes del tratamiento fue de 5,08 grados para la MCF (DE: 12,58) y de 12,73 grados para la IFP (DE: 20,11) (Tabla 4).

5-. Efectos secundarios

Los efectos adversos inmediatos experimentados por los pacientes fueron en general leves y autolimitados. Siete de los 75 pacientes no experimentaron ninguna complicación o efecto adverso inmediato durante o tras el tratamiento con CCH. Los pacientes presentaron una media de 3,6 (95%CI: 3,1 a 4,0) y una mediana de 4,0 efectos adversos por paciente. En la tabla 5 se muestran la frecuencia de los efectos adversos con el tratamiento de CCH. El dolor en cualquiera de sus manifestaciones (durante la inyección de la CCH, con la retirada del vendaje y con la extensión) y la equimosis fueron los efectos secundarios más frecuentes; el rango de los diez efectos adversos detectados por paciente fue de cero a diez. El test de Kolmogorov-Smirnov mostró una distribución

normal de los efectos secundarios (Figura 1).

Por articulaciones, las intervenciones sobre la IFP presentaron una media de 4,2 (95%CI: 3,4-5,0) y sobre la MCP presentaron una media de 3,3 (95%CI: 2,8 -3,8) efectos secundarios, presentando diferencias estadísticamente significativas (F=4,154; p=0,045). En la aparición de efectos adversos no se encontraron diferencias significativas ni por lado ni por el dedo tratado, aunque fueron más frecuentes el 5º dedo (n=41) que en el resto (27 en el 4º dedo y 7 en el 3º dedo).

Según la gravedad de la contractura inicial se encontraron diferencias significativas (F=6,30, p=0,014) con el promedio efectos adversos por paciente 2,8 (SD=1,7) en el caso de las contracturas consideradas como leves o si eran consideradas como graves, 3,9 (SD=1.8). Solamente se encontraron diferencias significativas (p=0,023) en el caso de las laceraciones cutáneas en el caso de que la contractura inicial era considerada como grave (n=19, 35,8%) (solamente se presentaron dos casos (9,1%) en las articulaciones tratadas consideradas como leves).

Respecto a la relación de la aparición de efectos adversos inmediatos con la eficacia del

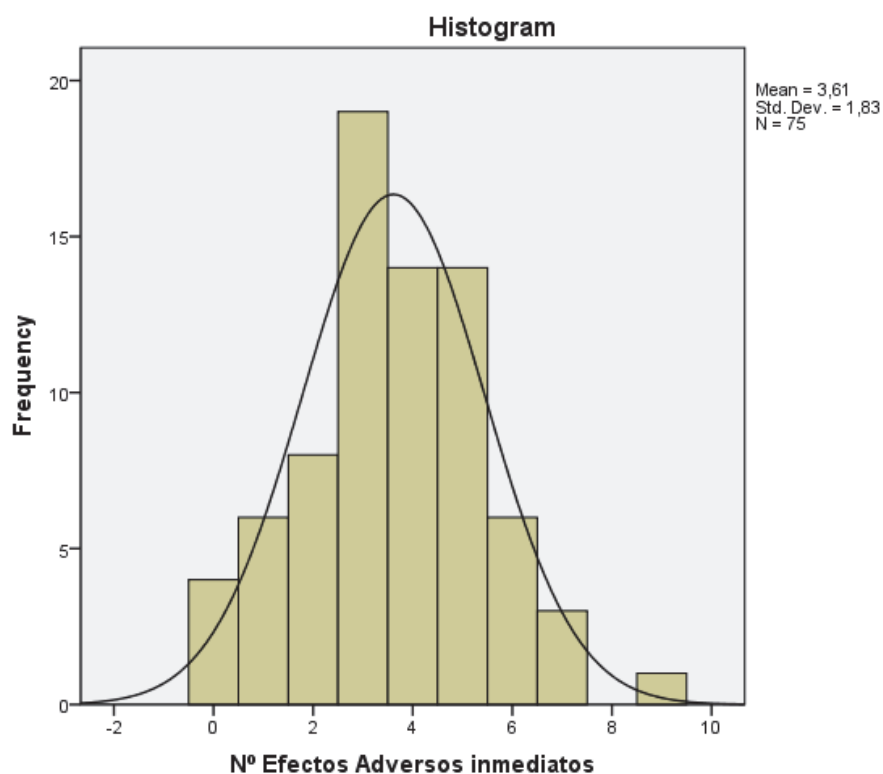
Tabla 4. Resultados clínicos y de calidad de vida tras la administración de CCH durante el tiempo de seguimiento.

	Estado Inicial (n=75)	Un mes de evolución (n=75)	Diferencia significativa (95%CI), valor p. Estado Inicial – Un mes	Evolución al año (n=75)	Diferencia significativa (95%CI), valor p. Estado Inicial – Un año	Diferencia significativa (95%CI), valor p. Un mes evolución – Un año
MCP	34.0 (27.4)	5.1 (12.6)	29.0 (22.8 to 35.2), <0.001	7.5 (18.2)	26.5 (20.3 to 32.8), <0.001	-2.4 (-5.0 to 0.1), 0.06
PIP	41.5 (31.3)	12.7 (20.1)	28.7 (23.1 to 34.3), <0.001	21.5 (29.4)	20.0 (14.6 to 25.4), <0.001	-8.7 (-12.7 to -4.8), <0.001
MCP+PIP	75.5 (35.2)	17.8 (26.5)	57.7 (49.8 to 65.5), <0.001	29.0 (39.4)	46.5 (38.2 to 54.8), <0.001	-11.2 (-16.8 to -5.5), <0.001
QuickDASH (n=34)*	29.45 (4.0)	--	--	28.88 (3.1)	0.5 (-0.7 to 1,6), 0,417	--

Los valores son medios (desviación estándar) a menos que se especifique lo contrario. MCP: metacarpophalangeal joint, PIP: proximal interphalangeal joint.

*Este análisis fue realizado con 34 repuestas completas obtenidas inicialmente y al año.

Figura 1. Distribución de los efectos secundarios (Test de Kolmogorov-Smirnov)



tratamiento, hubo diferencias muy significativas en el dolor en la infiltración de CCH, eficaz (n=30; 44,1%) versus ineficaz (n=7, 100%), $p=0,005$; y en el dolor tras la manipulación: eficaz (n=27, 39,7%) versus ineficaz (n=6, 85,7%), $p=0,039$.

6-. Calidad de vida

Se ha aplicado el cuestionario QuickDASH a 34 pacientes del total antes del tratamiento, a la valoración a los 3 meses y al año. Los resultados se pueden observar en la Tabla 4. Las diferencias al año en la puntuación del QuickDash fueron de 1,00 (95%IC: -0,57 a 2,57; $p=0,201$) para MCP y de -0,80 (95%IC: -2,05 a 0,45; $p=0,182$) para IFP, mostrando un mínimo cambio en los valores iniciales.

7-. Seguimiento a un año

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 13.8 (95%CI: 12,7-15,0) meses.

La tasa de recidivas en periodos de seguimiento a más de un año fue de 18 (24,0%) articulaciones de 14 pacientes. No hubo diferencias significativas en las recidivas producidas por el tipo de articulación intervenida (Pearson Chi-Square = 2,459, $p=0,117$). Hubo más recidivas en las articulaciones consideradas inicialmente graves (n=16, 30,2%) que en las leves (n=2, 9,1%); aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,07$). Por articulaciones las recidivas fueron proporcionalmente más frecuentes en la IFP (34,6%, 9 casos) que en la MCF (18,4%, 9 casos). La tasa de recidivas al año fue independiente de la eficacia del tratamiento al mes ($p=0,348$): ineficaz (n=3, 42,9%) versus eficaz (n=15, 22,1%).

De estos 14 pacientes que sufrieron recidiva, 9 fueron considerados recidivas al haber recibido un nuevo tratamiento en el punto temporal de corte. Cinco pacientes optaron por cirugía y 4

Tabla 5. Efectos adversos inmediatos.

Efecto adverso, n (%)	MCP (n=49)	PIP (n=26)	TOTAL (n=75)
Dolor con la inyección de CCH*	27 (55.1%)	19 (73.1%)	46 (61.3)
Dolor con la extensión CCH*	21 (42.9)	16 (61.5)	37 (49.3)
Dolor tras la retirada del vendaje a las 48 horas de la infiltración	21 (42.9)	12 (46.2)	33 (44.0)
Edema	24 (49.0)	12 (46.2)	36 (48.0)
Laceración cutánea	12 (24.5)	9 (34.6)	21 (28.0)
Equimosis	30 (61.2)	19 (73.1)	49 (65.3)
Linfadenopatía	7 (14.3)	5 (19.2)	12 (16.0)
Prurito	7 (14.3)	8 (30.8)	15 (20.0)
Flictena sangre	12 (24.5)	8 (30.8)	20 (26.7)
Algodistrofia	1 (2.0)	1 (3.8)	2 (2.7)

*Dolor moderado o intenso (EVA \geq 4). No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la aparición de cualquier efecto adverso entre ambas articulaciones.

por un nuevo tratamiento con CCH. El resto de pacientes (n=5) se consideraron recidivas por presentar una medición de más de 20º en una medición después del año del tratamiento con CCH. En la figura 2 se muestra la grafica del análisis de supervivencia realizado por el método Kaplan-Meier de la cohorte, siendo la recidiva el evento principal.

De los 4 pacientes que alcanzaron una mejoría (SEP), 2 de ellos volvieron a mostrar un aumento de la contractura en los meses siguientes. De los 3 pacientes que se consideraron fracasos de tratamiento (todos ellos en la IFP del 5º dedo), la contractura durante el periodo de evolución se consideró al

menos igual que antes del tratamiento.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados son avalados por la literatura existente con respecto al tratamiento de la CD con CCH. Se presenta mejor evolución en los casos considerados como leves en la clasificación establecida en los estudios CORD^{4,5}, la evolución es más favorable y con mayor tasa de éxitos en la articulación MCF. La alta tasa de éxitos del tratamiento a 30 días de evolución (90,7%) sólo indica la correcta administración del medicamento y la consiguiente destrucción de la cuerda de la CD en mayor o menor medida, pero la eficacia real

Tabla 6. Tasa de recurrencia después de un año. Comparación con la línea de base y un mes de infiltración de CCH.

	Línea de Base \geq 20º	Un mes \geq 20º	Un año \geq 20º	Valor p *
MCP				
n(%)	45 (91.8)	7 (14.3)	9 (18.4)	
media (SD)	47.8 (21.0)	5.9 (13.0)	9.6 (20.6)	0.053
PIP				
n(%)	26 (100.0)	13 (50.0)	9 (34.6)	
media (SD)	65.8 (17.1)	25.9 (23.8)	40.8 (32.1)	<0.001
Total				
n(%)	75 (100.0)	25 (33.3)	18 (24.0)	
media (SD)	75.5 (35.2)	17.81 (26.5)	28.97 (39.4)	<0.001

MCP: articulación metacarpofalángica, PIP: articulación interfalángica proximal. Recurrencia \geq 20º al año.

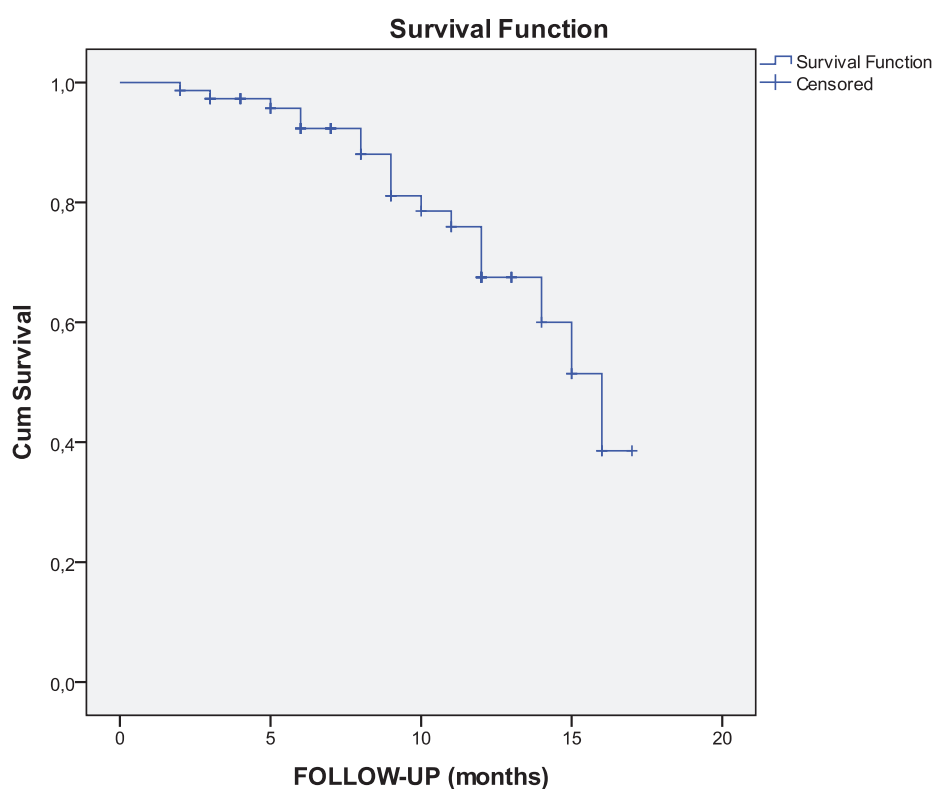
* T student para muestras pareadas comparando las recurrencias al mes versus al año con \geq 20º.

del tratamiento ha de valorarse a lo largo del tiempo, medido en forma de recidivas.

La serie presentada muestra una evolución mínima de un año, periodo considerado en las reuniones de consenso que han establecido la definición de recidiva en la CD ^{2,3} como el tiempo a valorar para establecer el concepto de recidiva. La tasa del 24% de recidivas al año, siendo más frecuentes a nivel de los casos graves y en articulaciones IFP, es acorde a los resultados de algunas series como la de McFarlane ¹³ con un tasa del 20% en pacientes con una sola dosis, menor que la de Hansen ¹⁴ con una tasa de recidivas del 67% para la IFP y mayor que la de Hurst ⁴ del 6.7% al año. El único estudio publicado con una evolución a 5 años es el estudio CORDLESS ⁶ que valora el seguimiento de los pacientes incluidos en los estudios CORD y JOINT; en este estudio se estipula una tasa de recidivas a los dos años del 20% sobre pacientes que habían alcanzado el éxito terapéutico siendo mucho más marcada en los tratamientos sobre IFPs. A estos

pacientes hay que sumar los dos de los cuatro que aumentaron la contractura tras una mejoría parcial (SEP) (no duración del tratamiento) y los 3 en los que se consideró el tratamiento como fracaso (progresión). En total 23 (30.6%) pacientes de nuestra serie no mantuvieron un resultado óptimo a los 13 meses de seguimiento. Hemos de tener en cuenta en nuestra serie la cantidad de pacientes en los que se trataron articulaciones consideradas graves (70,7%), las articulaciones IFP (34,7%), el 5º dedo (54,7), el casi 10% de epilépticos, el casi 75% de bilateralidad o los denominados estadios II de Tubiana de muchas de las afectaciones combinadas (media de 75,5º de contractura) que realmente muestran una afectación de la IFP correspondiente a un grado III (contractura mayor de 45º), datos todos ellos que indican peor pronóstico en cuanto al tratamiento de ese tipo de articulaciones ^{14,15} o formas de mayor agresividad. Los resultados en la serie de Syed ¹⁶ con pacientes seleccionados con articulación MCF única presentan mucho mejor evolución

Figura 2. Gráfica del análisis de supervivencia realizado por el método Kaplan-Meier de la cohorte, siendo la recidiva el evento principal.



con una tasa del 100% de éxitos al año y un aumento de contractura de sólo 1 grado. Los resultados de nuestra serie están enfocados a la valoración del uso de la CCH en la práctica diaria y engloban a pacientes desde el inicio de la comercialización del fármaco en Europa. Actualmente la postura de algunos autores se basa en la selección de pacientes para la optimización de resultados¹⁷, excluyendo IFP graves o pacientes con cuerdas muy gruesas. La utilización de una sola dosis por tratamiento también puede influir en nuestros resultados, ya que basándonos en estudios previos de coste utilidad^{18,19} la utilización de CCH es coste efectiva con la utilización de solo un vial por tratamiento.

Uno de los problemas que plantean muchas series es la valoración de las articulaciones combinadas. La medición de resultados en este tipo de pacientes presenta invariablemente un sesgo ya que el tratamiento con CCH está determinado para la valoración de la actuación del fármaco en una sola articulación (MCF o IFP). Hemos incluido los pacientes de este modo para mantener la uniformidad con respecto a las series publicadas a pesar de ello y se han dado los valores de la articulación más afectada²⁰, con lo que el sesgo puede aumentar. Hayton²¹, realiza un estudio comparando la evolución de MCF con tratamientos en articulaciones únicas y combinadas y evidencia que el resultado en las últimas no es tan bueno como en las primeras.

Aunque no hay un sistema estandarizado para valorar los resultados en el tratamiento de la CD²², actualmente las escalas de medición de calidad de vida y de satisfacción de los pacientes, los denominados PROM (Patient Reported Outcome Measure) y PREM (Patient Reported Experience Measure), son herramientas fundamentales en la valoración de los pacientes con CD. La afectación del 5º dedo de forma aislada con una contractura moderada-grave, normalmente no es tan incapacitante como la afectación comisural a

nivel de la zona del pulgar por ejemplo. Hemos de tener en cuenta que la correlación entre el déficit de extensión pasivo (TPED) y la satisfacción de los pacientes, o sea, los resultados objetivos y los subjetivos, es débil²³. Para la valoración de estos parámetros se han utilizado diversas escalas: Patient Evaluation Measure (PEM)²⁴; Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ)^{25,26}; Southampton Dupuytren's Scoring Scheme (Southampton SDSS)²⁷; Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM)^{13,16,23,28}. De todos ellos el SDSS y el URAM han demostrado una buena consistencia interna^{29,30}. Nosotros hemos utilizado el QuickDASH por considerarlo cómodo y eficaz desde un primer momento, sin embargo, hemos tenido que abandonar su utilización por diversos motivos: su no validez en la CD³¹, la valoración del dolor como hecho cardinal no es válida para la CD^{32,33} y la falta de objetivación de resultados en nuestra serie (no hay diferencias en la evolución del tiempo aunque el paciente presente una franca mejoría objetiva). La utilización de cualquiera de los otros cuestionarios expuestos no ha podido realizarse por falta de validación de los mismos al castellano.

La sistemática planteada para la valoración de los efectos secundarios presenta el mismo problema que las articulaciones combinadas: los sesgos de medición. Hemos utilizado también la nomenclatura inicial establecida en los estudios CORD y seguida en la mayoría de artículos aunque no compartamos actualmente este punto de vista³⁴ por motivos de uniformidad. Prueba de ello es la reciente publicación de una revisión sistemática³⁵ donde se recogen las complicaciones de los diversos tratamientos para la CD que estima la tasa de complicaciones para la CCH en el 78% mientras que para la dermofasciectomía es sólo del 11,6%. No parece lógico que las técnicas quirúrgicas más complejas presenten una tasa de complicaciones tan pequeña con respecto a la CCH y de hecho si analizamos únicamente las

complicaciones mayores entre distintas técnicas la tasa de complicaciones del tratamiento con CCH se asemeja mucho al de la fasciectomía sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas³⁶.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio encontramos por un lado la pérdida progresiva de pacientes en el evolutivo, la consiguiente disminución del número de pacientes en la serie, el tiempo de evolución considerado como medio plazo y los posibles sesgos de medición citados anteriormente que podrían evitarse en reuniones y consensos entre expertos unificando criterios.

En definitiva podemos concluir que el tratamiento con CCH para la CD es un tratamiento efectivo a medio plazo con una alta tasa de éxitos y una peor evolución en afecciones de articulaciones combinadas, 5º dedo, IFP y casos graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Denkler KA, Vaughn CJ, Dolan EL, Hansen SL. Evidence-Based Medicine: Options for Dupuytren's Contracture: Incise, Excise, and Dissolve. *Plast Reconstr Surg*. enero de 2017;139(1):240e-55e.
2. 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(6):350-4
3. Kan HJ, Verrijp FW, Hovius SER, van Nieuwenhoven CA, Dupuytren Delphi Group, Selles RW. Recurrence of Dupuytren's contracture: A consensus-based definition. *PLOS ONE* 2017;12(5):e0164849.
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. 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* 2010;35(12):2027-38.e1.
6. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg* 2015;40(0):1597-605.
7. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Tursi JP, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. *J Hand Surg* 2013;38(1):12-22.
8. Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14(1):293.
9. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory Assessment of Regional Analgesia in Humans A Review of Methods and Applications. *J Am Soc Anesthesiol* 2000;93(6):1517-30.
10. Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. *Surg Clin North Am*. 1968;48(5):979-84.
11. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2003;10(4):390-2.
12. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol*. 1993;138(11):923-36.
13. McFarlane J, Syed AM, Sibly TF. A single injection of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of moderate Dupuytren's contracture: a 2 year follow-up of 47 patients. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016 Jul;41(6):664-5.
14. Hansen KL, Werlinrud JC, Larsen S, Ipsen T, Lauritsen J. Difference in Success Treating Proximal Interphalangeal and Metacarpophalangeal Joints with Collagenase: Results of 208 Treatments. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(4):e1275.
15. Alberton F, Corain M, Garofano A, Pangallo L, Valore A, Zanella V, et al. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *Musculoskelet Surg*. 2014;98(3):225-32.
16. Syed AM, Mcfarlane J, Chester T, Powers D, Sibly F, Talbot-Smith A. Clinical efficacy and cost-effectiveness of Clostridium histolyticum collagenase injections in a subpopulation of Dupuytren's contracture patients. *Eur Orthop Traumatol*. 2014;5(3):311-6.

17. Warwick D. Dupuytren's disease: my personal view. *J Hand Surg Eur Vol* 2017;42(7):665-72.
18. Sanjuan-Cervero R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet JE, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P. Short-Term Cost-Utility Analysis of Collagenase Versus Fasciectomy for Dupuytren Contracture. En: En: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editores. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer International Publishing; 2017. p. 271-5.
19. Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-Effectiveness of Open Partial Fasciectomy, Needle Aponeurotomy, and Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg*. 2011;36(11):1826-34.e32.
20. Van Beeck A, Van den Broek M, Michielsen M, Didden K, Vuylsteke K, Verstreken F. Efficacy and safety of collagenase treatment for Dupuytren's disease: 2-year follow-up results. *Hand Surg Rehabil*. 2017;36(5):346-49.
21. Hayton MJ, Bayat A, Chapman DS, Gerber RA, Szczypa PP. Isolated and Spontaneous Correction of Proximal Interphalangeal Joint Contractures in Dupuytren's Disease: An Exploratory Analysis of the Efficacy and Safety of Collagenase *Clostridium histolyticum*. *Clin Drug Investig*. 2013;33(12):905-12.
22. Akhavan MA, McMurtrie A, Webb M, Muir L. A review of the classification of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur Vol*. 2015;40(2):155-65.
23. Warwick D, Arner M, Pajardi G, Reichert B, Szabo Z, Masmajejan EH, et al. 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 Vol*. 2015;40(2):124-32.
24. 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 Vol*. 2014;39(5):466-71.
25. Zhou C, Hovius SER, Slijper HP, Feitz R, Van Nieuwenhoven CA, Pieters AJ, et al. Collagenase *Clostridium Histolyticum* versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(1):87-97.
26. Haerle M, Witthaut, Jorg, Giunta, Riccardo, Huscher, Dorte, Pieper, Lars, Kirch, Wilhelm, et al. Treatment of Dupuytren's contracture with collagenase *clostridium histolyticum* under clinical practice conditions: ReDUCTo study. *Ger Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;5:Doc6.
27. Warwick D. Correlation of Function with Deformity in Dupuytren Disease: The Condition-Specific Southampton Scoring Scheme Outperforms the Generic QuickDASH. En: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editores. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer International Publishing; 2017. p. 199-203.
28. Baur E-M. Minimally Invasive Treatment of Dupuytren Contracture: Collagenase Versus PNF. En: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editores. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer International Publishing; 2017. p. 251-8.
29. Mohan A, Vadher J, Ismail H, Warwick D. The Southampton Dupuytren's Scoring Scheme. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014;48(1):28-33.
30. Beaudreuil J, Allard A, Zerkak D, Gerber RA, Cappelleri JC, Quintero N, et al. Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM) scale: Development and validation of a tool to assess Dupuytren's disease-specific disability. *Arthritis Care Res*. 2011;63(10):1448-55.
31. Eaton C. Evidence-Based Medicine: Dupuytren Contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(5):1241-51.
32. Zyluk A, Jagielski W. The effect of the severity of the Dupuytren's contracture on the function of the hand before and after surgery. *J Hand Surg Eur Vol*. 2007;32(3):326-9.
33. Degreef I, Vererfve P-B, De Smet L. Effect of Severity of Dupuytren contracture on disability. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2009;43(1):41-2.
34. Sanjuan-Cerveró R, Carrera-Hueso FJ, Vazquez-Ferreiro P, Gomez-Herrero D. Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of Dupuytren Disease: A Systematic Review. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2017;31(2):105-15.
35. Krefter C, Marks M, Hensler S, Herren DB, Calcagni M. Complications after treating Dupuytren's disease. A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil*. 2017;36(5):322-9.
36. Sanjuan-Cervero, R., Carrera- Hueso, FJ, Vazquez-Ferreiro, P, Ramon-Barrios, MA. Efficacy and adverse effects of using collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: A meta-analysis. *Bone Jt J*. 2017;99-B:*In Press*.



7.7

SALVAGE PALMAR FASCIECTOMY AFTER INITIAL TREATMENT WITH COLLAGENASE CLOSTRIDIUM HISTOLYTICUM (I)

Publicado en:

Plastic Reconstructive Surgery

Impact Factor JCR: 3.843

Cuartil: Q1

(Surgery 23/196)

Autores:

Rafael Sanjuan Cerveró ^{1,5}

Manuel Vaquero Pérez ²

Francisco J Carrera-Hueso ³

FILIACIÓN

1 Department of Orthopedic Surgery and Traumatology. Hospital de Denia. Partida Beniadla s/n.

2 Department of Pathology. Hospital de Denia. Denia, Alicante, Spain

3 Department of Pharmacy. Hospital Dr. Moliner. Serra, Valencia, Spain

INTRODUCCIÓN

Este primer apartado del capítulo en el que hacemos referencia a las consecuencias del tratamiento con colagenasa clostridium histolyticum, responde a una carta remitida a la revista especificada (PRS) como respuesta al artículo del Dr. Eberlin (Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J III. Salvage palmar fasciectomy after initial treatment with collagenase clostridium histolyticum. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:1000e–1006e).

En este artículo se hace referencia a la experiencia personal del autor que indica que en sus casos la anatomía al realizar una fasciectomía tras la recidiva de un tratamiento con CCH se encuentra distorsionada.

Nuestro objetivo fue valorar la anatomía patológica de un sujeto en esas mismas condiciones (tratamiento inicial con CCH + recidiva + fasciectomía) observando que los cambios anatomopatológicos eran indistinguibles de los sujetos con una recidiva de enfermedad de Dupuytren tras una fasciectomía previa.

Este caso sirvió para dar inicio al estudio que se detallará posteriormente y que consiste en un estudio comparativo de pacientes con recidiva de enfermedad de Dupuytren tras el tratamiento habitual con fasciectomía o con tratamiento con CCH.

Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum

First, I would like to congratulate Dr. Eberlin (1) on his article. It perfectly captures a problem that many hand surgeons who use Collagenase Clostridium Histolyticum have already contemplated. Our experience in these cases is less broad, with only four cases with a progression time between 7 and 29 months (average of 15.5 months between injection and surgery).

Effectively, the macroscopic aspect of Dupuytren's cords is exactly as described by Dr. Eberlin (Figure 1). However, the microscopic aspect is completely normal, with no variation in their characteristics compared to those of a Dupuytren's disease primary cord (Figure 2). This can only indicate two things: either there is an error in the technique, especially in cases with very early relapse in which the Collagenase Clostridium Histolyticum has not acted on the Dupuytren's cord adequately and has affected the surrounding tissues due to extravasation; or relapse has occurred, despite proper treatment, but new fibrotic anomalous tissue structured in the form of a cord has been formed.

Regarding surgical difficulty and the similarity to a revision surgery following a fasciectomy, this could possibly be due to the processes having more in common than it seems. The effect of Collagenase

Clostridium Histolyticum lasts for approximately 12 hours (2) and its effect on tissues other than type I and III collagen is very limited (3). However, the degradation of the collagen triple helix creates a series of sub-products (remainders of collagen chains) that

activate the endogenous response of the organism (4) in the form of endogenous gelatinases and metalloproteases (collagenases), which make up part of the polymorphonuclear granules. Thus, an inflammatory process is initiated, with the three habitual physiological responses: vascular stroke, neutrophil chemotaxis and wound healing response. This response is responsible for the high rate of side effects (more than 90%) (5). Also, with its progression over time, it causes the messy, fibrotic appearance of the soft tissues of the hand, the same as occurs after surgery.

We can see that performing surgery following a Collagenase Clostridium Histolyticum injection is a similar process, in anatomical, surgical and pathophysiological terms, to a fasciectomy due to fasciectomy recidivism. Therefore, the treatment and outcomes that we may encounter are the same for both.

BIBLIOGRAPHY:

- 1-. Eberlin R, Kobraei EM, Nyame TT, Blomm JM, Upton J. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 135:1000e-1006e. doi:10.1097/PRS.0000000000001282
- 2-. Del Carlo M, Cole AA, Hart SGE, Levine, LA. Comparative analysis of collagen degradation in Peyronie's disease plaque and Dupuytren's contracture cord tissues injected with mixed collagenase subtypes. *J Urol* 2009, 181, Suppl. 1: Abst 780. doi:10.1016/S0022-5347(09)60794-1
- 3-. Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res* 1982, 10: 135-140.
- 4-. Kaplan FTD, 2011. Collagenase clostridium histolyticum injection for the treatment of Dupuytren's contracture. *Drugs of Today* 2011; 47: 653-667. doi:10.1358/dot.2011.47.9.1656502
- 5-. 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* 2015; 40: 141-149. doi: 10.1177/1753193414528843

Figure 1- Surgical appearance prior to fasciectomy after injection with Collagenase Clostridium Histolyticum. A pathological cord with surrounding fibrotic tissue can be observed. Detail of the extirpated cord in which differences in the core of the cord between the infiltrated area and the non-infiltrated area, corresponding to its most proximal area, can be observed. The black arrow shows the injection site in both images.

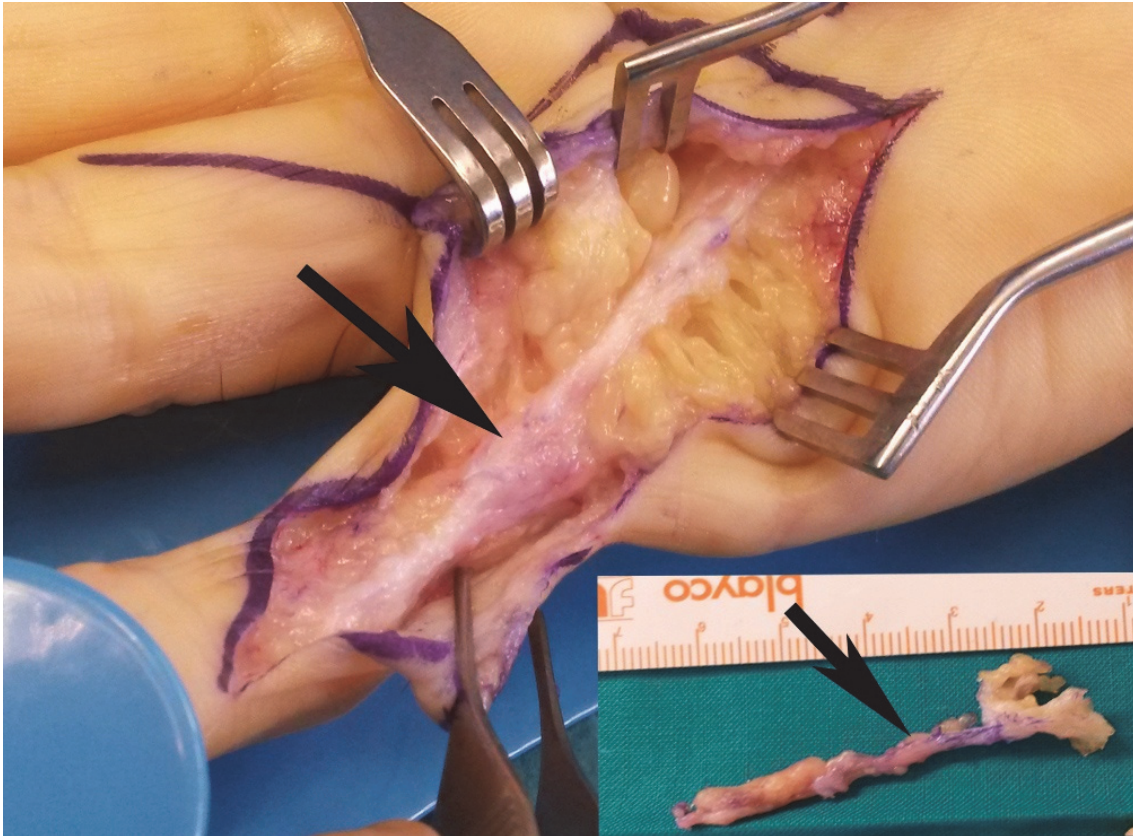
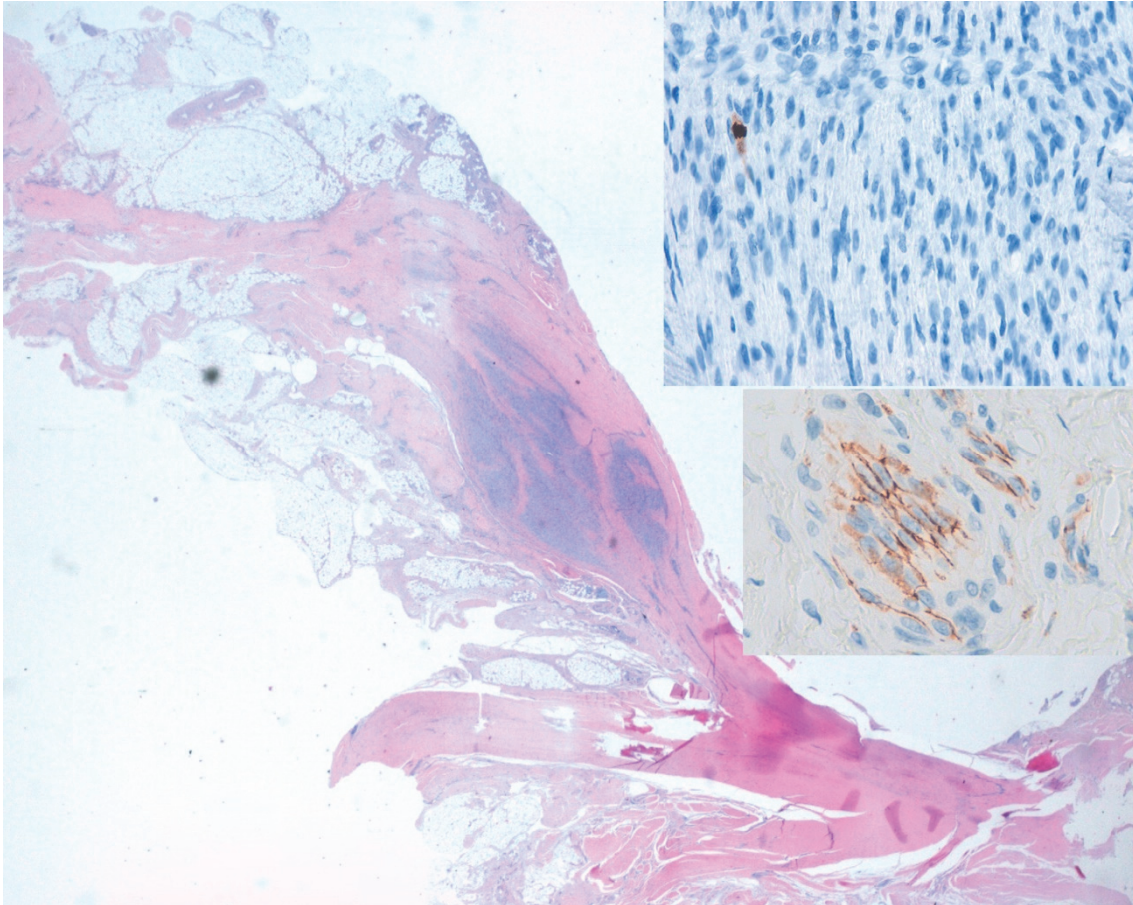


Figure 2- General appearance of the lesion with a central area of localized fusiform cell proliferation and as a continuation of collagenized zones with regressive appearance. The fusiform cell zone shows slight proliferation (Ki-67- positive mitosis. Others are negative). Beta-catenin maintains the membrane pattern.



7.8 HISTOLOGICAL FEATURES OF RECURRENCE AFTER TREATMENT WITH COLLAGENASE CLOSTRIDIUM IN DUPUYTREN DISEASE (II)

Remitido a:

Journal of Plastic and Aesthetic
Surgery

Impact Factor JCR: 2.048

Cuartil: Q2
(Suegery 84/196)

Autores:

Rafael Sanjuan Cerveró ^{1,5}

Manuel Vaquero Pérez ²

Francisco J Carrera-Hueso ³

FILIACIÓN

1 Department of Orthopedic Surgery and Traumatology. Hospital de Denia. Partida Beniadla s/n.

2 Department of Pathology. Hospital de Denia. Denia, Alicante, Spain

3 Department of Pharmacy. Hospital Dr. Moliner. Serra, Valencia, Spain

SUMMARY

Treatment of contracture recurrence in patients with Dupuytren disease (DD) previously treated with collagenase clostridium histolyticum (CCH) is controversial. Clinicians' impressions of previously treated lesions during surgery are highly subjective and variable. The aim of this study was to evaluate whether lesions treated initially with CCH differ histologically to those treated with fasciectomy. We performed a prospective cohort study of patients with DD who underwent fasciectomy to treat disease recurrence following previous treatment with CCH or fasciectomy. The pathologists and statistician were blinded to the previous treatment in each case. Longitudinal biopsy sections were stained with hematoxylin-eosin to analyze nodular zones. In addition, immunohistochemical staining for smooth muscle actin, β -catenin, and K-i67 was analyzed in two samples each from the CCH and fasciectomy group. We studied 15 patients: nine previously treated with CCH and six previously treated with fasciectomy. The only significant clinical and demographic difference between the groups was time since treatment, which was longer for fasciectomy. No histological differences were observed between the samples from the two groups. In addition, the immunohistochemical study showed no signs suggestive of any differences between DD lesions treated with CCH or fasciectomy. DD recurrences after fasciectomy and CCH are histologically indistinguishable. A similar approach should therefore be taken during revision surgery, even though macroscopic findings may differ.

KEY WORDS

Collagenase clostridium histolyticum, Dupuytren disease, intralesional injection, recurrence

INTRODUCTION

Collagenase clostridium histolyticum (CCH) is a nonsurgical treatment alternative for patients with Dupuytren disease (DD) that offers similar clinical outcomes to partial fasciectomy in the medium term.¹ Most adverse effects associated with CCH are mild and resolve rapidly,² and the majority of long-term problems observed to date are recurrences. The current treatments available for DD are not curative and are essentially designed to delay disease development, preventing, where possible, further flexion contracture and patient incapacitation. CCH is an enzymatic mixture of bacterial proteinases that digest part of the fibrous cord impeding finger extension. The injected collagenase releases the contracture in an area of approximately 1 to 2 cm at the injection site, and the contracture is further weakened through finger manipulation. Five-year recurrence rates, however, are very similar to those seen in surgery,¹ with early recurrence peaking up to 3 years.

Treatment of recurrent contractures following treatment with CCH is controversial. Although there are no formal contraindications for a repeat intervention with CCH, many patients choose surgical revision. One of the main reasons given is that they believe that CCH is not effective and that their disease will return.³ Surgical revisions of contractures previously treated with CCH are marked by uncertainty as little is known about the surgical bed prior to the intervention due to the lack of experience with such cases. In a survey by Hay et al⁴ of clinicians who performed fasciectomy in patients previously treated with CCH, opinions of surgical difficulty were highly subjective and variable; the anatomical patterns reported also varied, from lesions similar to those seen in a primary fasciectomy to heterogeneous patterns with a predominant fibrous component.

The aim of this study was to investigate the presence of pathological alterations in biopsy

samples from patients with recurrent DD and to compare findings between those treated previously with CCH and with fasciectomy.

MATERIALS AND METHODS

We performed a single-center prospective cohort study in which previous DD treatment was blinded to pathologists and the statistician. We assessed patients who met the study inclusion criteria from February 2011, when CCH was authorized for use in the European Union,⁵ to September 2016. The study was approved by the research committee at our hospital (JPJ-COL-2015-01). All patients were informed about the study and provided signed consent to participate.

We included all patients who underwent fasciectomy to correct a contracture that had been previously treated with either fasciectomy or CCH. The inclusion criteria were a contracture angle of 20° or more in the metacarpophalangeal and/or proximal interphalangeal joint, a palpable cord, and involvement of one or two digits. No limit was placed on time since previous treatment. In patients who underwent revision surgery for two fingers, we analyzed the previously treated finger in the CCH group and the finger with visible scarring in the fasciectomy group. Patients with two fingers initially treated with fasciectomy were not included. All the patients underwent partial fasciectomy with the Bruner incision. The same surgeon performed all the operations. Samples were sent to the pathology laboratory using standard specimen labels, with no details of previous treatment. The samples were revised by two experienced pathologists at the same hospital.

All samples were fixed in formalin and sliced and stained with hematoxylin-eosin before the microscopic study. Cords were defined according to their location. The cords were sliced longitudinally to identify nodules. For the between-group analysis, the following factors

were analyzed in nodule-containing areas: nodule diameter, number of cells, presence of proliferative zones, and level of proliferative activity. Histological stage was classified using Rombouts' staging system for DD lesions.⁶

Two samples from each group were additionally analyzed by immunohistochemistry with the following prediluted Dako monoclonal mouse antibodies (Agilent): β -catenin-1, CD34, MIB-1 (Ki-67 antigen), and smooth muscle actin (SMA). The samples were processed on a Dako Omnis platform (Agilent) with the pH indicated by the manufacturer in each case. Positivity was assessed by comparing the test samples with internal tissue controls. As positive internal controls, we used CD34 positivity in adjacent tissue and the vascular endothelium and SMA positivity in the smooth muscle of vessels in the sample. MIB-1 proliferative activity was measured by counting positive nuclei in altered areas of tissue, regardless of degree of cellularity. The same procedure was used for β -catenin-1 but the nuclei were only counted when at least 50% of the cells had an active nucleus.

Quantitative data were expressed as mean (SD) and between-group comparisons were made using the t test. Categorical variables were compared between groups using Pearson's chi-square test or the Fisher exact test. The Mantel-Haenszel test for trend was used in cases with more than two categorical variables. Statistical significance was set at 0.05 for all tests. The statistical analysis was performed in IBM SPSS statistics, version 19 for Windows.

RESULTS

Fifteen patients with recurrent DD lesions were included; the initial treatment had been CCH in nine cases and fasciectomy in six. The histological examination showed characteristic findings of DD in all cases, with no significant differences noted between the groups. No other abnormalities or distinctive findings

suggestive of one treatment or another were observed (**Table 1**). Most of the lesions were stage III (fibrotic) disease according to Rombouts' histological classification. Fibrosis was more evident in the fasciectomy group, in which the time since surgery was longer. In two cases (#5 and #9), the structure corresponding to the fibrocellular nodule had disappeared, leaving just the cord. There was no relationship with time since surgery (40 and 7 months respectively). Patient #9 had a somewhat higher number of cells and patient #3 had a larger nodule (1.4 cm), but with a fibrocellular appearance.

The results of the immunohistochemical study are summarized in **Table 2**. It should be noted, however, that no definitive conclusions can be drawn as we studied just two cases in each group. SMA was positive in fibrocellular nodules in cases #3 and #7 (previously treated with CCH) and negative in fibrous areas in cases #12 and #13 (previously treated with fasciectomy). CD34 was positive in areas adjacent to the cord. β -Catenin-1 was positive in cases #3, #7, and #13, indicating the presence of involutinal areas in the nodules. It was negative in #12, indicating the presence of very few cells. Ki-67 activity was less than 1% in all cases, confirming that the lesions were in the involutinal or fibrous stage.

The patients' clinical and demographic characteristics are summarized in **Table 3**. The only significant difference observed between the groups was time since initial treatment, which was longer in the case of fasciectomy.

DISCUSSION

Our results show that recurrence after CCH is the same as recurrence after fasciectomy. Based on the histological results, it was impossible to distinguish between patients who had been treated with one option or the other, and the recurrences appeared to follow a similar course in the two cases.



Table 1. Cases included in the series.

Case	Surgery After CCH ¥	Age (y)	Sex	Follow-up §	Digit	Previous Treatment	MCP	PIP	Hand	Cord Type	Nodule ξ	Cells (No.) #	Activity γ	Nodule Diameter (mm)	Rb
1	A + IC	64	M	7	5	CCH	94	64	Right	Pretendinous	Y	M	I	0.4	III
2	A	62	M	12	4	CCH	10	20	Right	Pretendinous	Y	M	R	0.4	III
3	P + R	51	M	14	5	CCH	10	50	Left	Pretendinous	Y	M	F	1.4	II-III
4	P + R	77	M	8	5	CCH	0	60	Right	Abd digiti quinti	Y	M	F	0.3	II-III
5	Ex	61	M	40	1	CCH	30	35	Left	Pretendinous	N	M	I	0	III
6	R	50	M	15	5	CCH	0	45	Left	Pretendinous + Abd digiti 5	Y	M	F	0.5	III
7	R	67	M	11	5	CCH	43	62	Left	Pretendinous	Y	M	F	0.5	II
8	Ex	75	M	7	4	CCH	43	27	Left	Pretendinous + Radial	N	M	I	0	III
9	R	63	F	42	5	CCH	0	71	Left	Cubital spiral	Y	N	F	0.5	II-III
10	-	61	M	65	4	FSC	10	61	Right	Pretendinous	Y	M	R	0.4	III
11	-	65	F	120	3	FSC	30	90	Right	Y cord in 3rd finger and abd digiti 5	Y	M	R	0.4	III
12	-	70	F	120	4	FSC	0	55	Right	Lateral radial	Y	M	F	0.2	II-III
13	-	68	M	90	5	FSC	52	26	Left	Pretendinous in 3rd finger + Y cord in 4th	Y	M	F	0.4	II-III
14	-	53	M	120	3	FSC	44	48	Left	Natatory	Y	M	I	0.3	III
15	-	62	M	120	4	FSC	32	58	Right	Pretendinous in MCP + spiral in PIP	Y	M	I	0.3	III

¥: Reason for fasciectomy following initial treatment with CC: A; Causalgia; IC, Incomplete extension, P, Intense pain during CCH injection, prompting refusal to undergo a repeat procedure; Ex, disease development (different cord to that treated with CCH in same digit), R, recurrence in same cord as that treated with CCH. §: Time from first treatment to surgery. MCP: Degree of contracture of metacarpophalangeal joint. PIP: Degree of contracture of proximal interphalangeal joint. ξ: Nodule in cord; Y=Yes, N=No. #: Number of cells in nodule; M=Minimal, N=Normal, Abundant. γ: Metabolic activity in nucleus; F=little activity-nodule with cells, I=Inactive-Nodule without cells, R=Regressive-no nodules. θ: Size of nodule in cm. β: Rombouts' classification: I= Proliferative, II=fibrocellular, III=fibrotic.

Table 2. Immunohistochemical results.

case	Previous Treatment	CD34	SMA	β -Catenin	Ki-67
3	CCH	+	+++	+	<1
7	CCH	+	+++	+	<1
12	Fasciectomy	+	-	+/-	0
13	Fasciectomy	+/-	-	+	<1

CCH, collagenase clostridium histolyticum; SMA, smooth muscle actin.

We used Rombouts' histological staging system⁶ as it is based on patients treated with fasciectomy. All the lesions in our sample were in a final fibrocellular or fibrotic stage. Cytoplasmic and nuclear β -catenin expression is increased in the active⁷ and involucional⁸ stages of DD compared with normal tissue. No association has been found between the presence of β -catenin and disease recurrence.¹² Ki67 expression is strictly associated with cell proliferation and is absent in resting cells.⁹ This

marker indicates that myofibroblasts are the most pro-proliferative cells in DD. SMA in DD is mainly expressed in nodules; it is a typical marker of myofibroblast differentiation from fibrocytes.¹⁰ CD34 expression signals the presence of these fibrocytes, which are more abundant in samples from DD patients than from healthy individuals; it is mainly expressed in cord- and nodule-derived cells¹⁵ and areas adjacent to the lesion and marks the presence of fibroblasts. Our findings are more indicative

Figure 1. Case #3. Recurrence in fifth finger of a patient treated previously with collagenase clostridium histolyticum. Pretendinous cord. Gross appearance during surgery. Note the disrupted fibrous tissue partially adhered to adjacent skin at the site of recurrence.

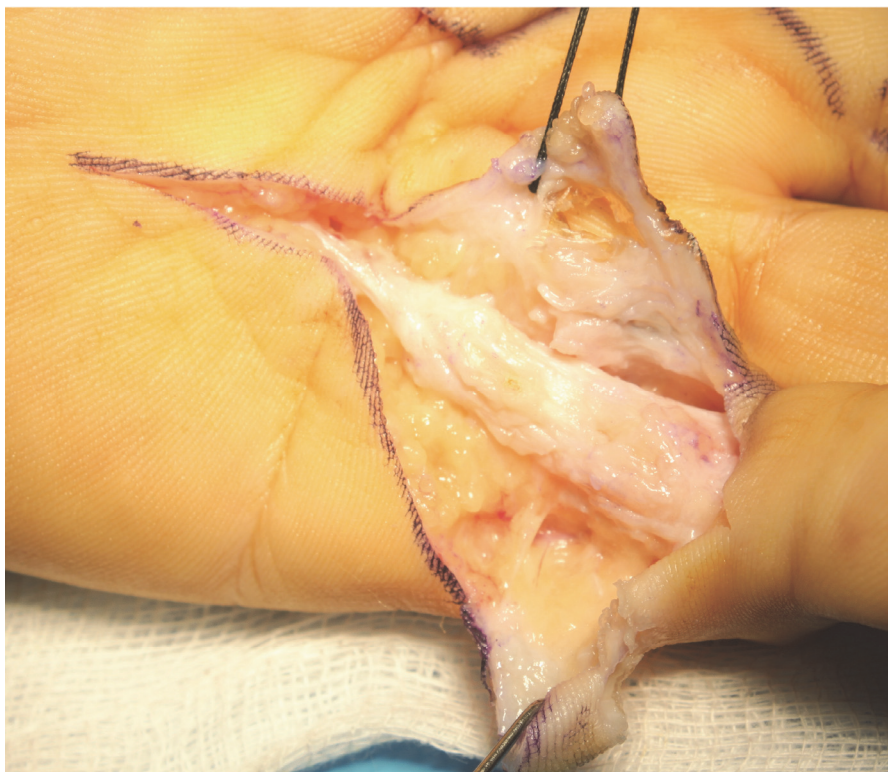


Table 3. Comparison of sociodemographic and clinical variables between patients initially treated with collagenase clostridium histolyticum (CCH) or with fasciectomy

	CCH (n=9)	Fasciectomy (n=6)	p
Age, mean (SD), yr	62.1 (9.67)	62.8 (6.06)	0.874
Male sex, no.	8	4	0.525*
Finger, no.			
1st	1	0	
3rd	0	2	
4th	2	3	
5th	6	1	0.399†
Left hand, no.	6	2	0.315*
Presence of nodule, no.	7	6	0.486*
Little metabolic activity, no.	8	4	0.525*
Initial degree of contracture on Tubiana scale, no.			
0-45°	2	0	
46-90°	5	4	
91-135°	1	2	
>135°	1	0	0.586†
Pretendinous cord, no.	7	2	0.176*
Nodule diameter, mean (SD), mm	0.4 (0.41)	0.3 (0.08)	0.528
Time since initial procedure, mean (SD), mo	17.3 (13.73)	105.8 (23.33)	<0.01

*Fisher's exact test, † Mantel-Haenszel test for trend.

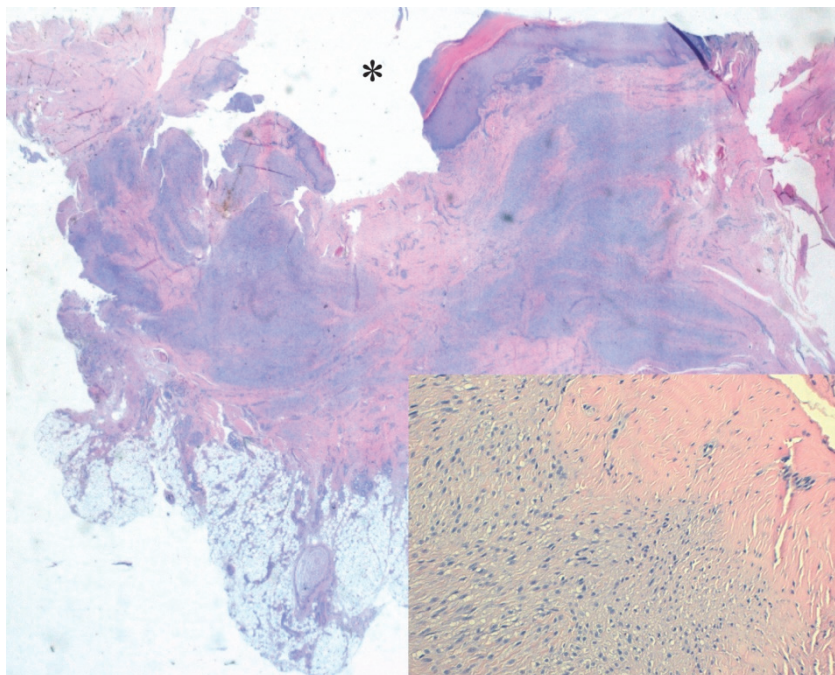
of the changes that took place from the time of the initial treatment to the revision procedure than of the original treatment itself. The changes observed in patients previously treated with CCH are characteristic of disease recurrence; there were no distinguishing findings. The shorter time since treatment in the CCH group (14 and 11 months) would explain why the disease was between the fibrocellular and fibrotic stages.

Changes to both the cellular and extracellular structure follow a similar pattern regardless of whether a patient is treated with CCH or fasciectomy. All interventions stimulate an inflammatory cascade whose purpose is to regenerate damaged tissue. In fasciectomy, the inflammatory response is triggered by the tissue damage caused by the surgical procedure, while in CCH it is triggered by the degradation of collagen and alterations to the extracellular matrix. The collagen fragments activate polymorphonuclear leukocytes¹¹ and macrophages,¹² initiating an inflammatory

response that follows the same pattern as in any wound healing process. The last stage in this process, scar formation, occurs after several months¹⁸ and the only difference is that fasciectomy causes a skin wound whereas CCH normally does not.¹³

Considering the above, the only structural difference that should be observed in a patient previously treated with fasciectomy rather than CCH would be external scar tissue. The results of the survey by Hay et al⁴ indicated that some patients who had previously been treated with CCH had cords similar to those seen in a primary intervention, while others had considerably thickened cords adhering to surrounding tissue. The varying impressions of surgical findings in patients previously treated with CCH described by Hay et al⁴ are reflected clinically in a study by Eberlin et al,¹⁴ who reported similar variations in impressions of clinical outcomes of 11 patients due to undergo fasciectomy after initial treatment with CCH. Our findings also reflect this macroscopic

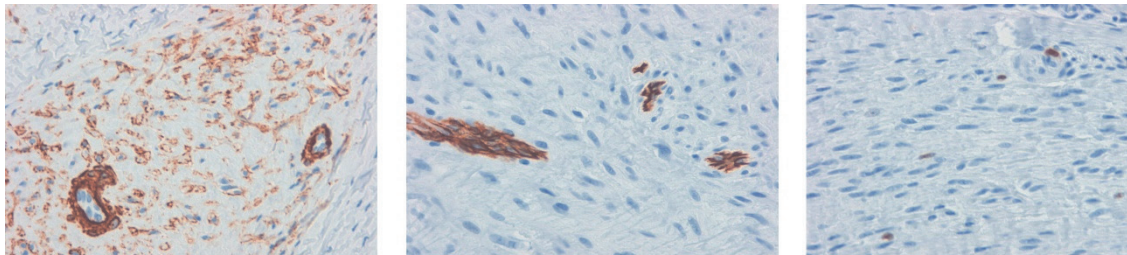
Figure 2. Histological findings for case #3 (hematoxylin-eosin). Cross-section of cord showing disease involvement extending as far as the reticular dermis (*). Note the large nodule extending from the subaponeurotic fat to the skin. The lower right image shows a detailed view of the transition zone between the more active cellular zone against a basophilic background and the fibrous zone located to the right with few cells and abundant organized collagen tissue.



variability, even though microscopic changes were undetectable. The explanation for macroscopic alterations was provided several decades ago by Luck,¹⁵ who indicated that the proliferation of microscopic nodules could create a plaque-like appearance, altering thus the macroscopic appearance typically seen during DD surgery. Although there is no question that cords can have multiple presentations and often adhere to adjacent structures, we believe that it is very difficult to establish during a repeat intervention whether a patient was previously treated with CCH or fasciectomy. Such a determination cannot be made objectively by a surgeon as he or she will inevitably be biased by the presence or absence of an external scar. To prevent this potential bias in our study, we blinded both the pathologists and the statistician to previous treatment.

The presence of multiple cords may be associated with a higher risk of early recurrence. In our hospital, we have seen two patients with a pretendinous cord treated with CCH who developed recurrence involving a radial or cubital cord that had not been digested by the CCH. In both cases, we observed a central fibrous area corresponding to the original cord that had been injected and digested, but this area was not present in the lateral or spiral cord in the same digit. The concept of recurrence in these cases is highly relative, as despite achieving full finger extension in the post-operative stage, the presence of accessory or adjacent cords can lead to rapid recurrence, despite proper treatment with CCH. In such cases, the recurrence would correspond to a contracture in a previously treated finger, but not in a previously treated cord. In other words, the

Figure 3. Immunohistochemistry study. The image on the left shows a cross-section of the cord with positive staining for smooth muscle actin (SMA), indicating the presence of myofibroblasts; SMA is expressed peripherally, under the cellular membrane. Positive staining of the muscle layer of the arterioles in the same sample was used as the positive internal control. The middle image shows isolated multifocal β -catenin staining in the plasma membrane. The image on the right shows isolated positive Ki-67 staining in at least 1% of cells.



new palpable cord would be a different one to that treated previously by CCH. There is no universal agreement on the definition of recurrence in DD^{16,17} and the issue is even more complicated in cases treated by CCH, as recurrence is frequently confused with disease development. Patterns of recurrence in DD are also unclear. Dias et al¹⁸ described clinical patterns associated with recurrence, but did not provide any information on pathological findings or possible causes. Balaguer et al.¹⁹ and Rombouts et al.,⁶ in turn, established a series of criteria to evaluate the risk of recurrence according to histological stage in a sample of patients who had undergone fasciectomy. This method is, however, not common. Recurrence is the main problem associated with current DD treatments.

The main limitation of our study is the small sample size, and our results should therefore be interpreted with extreme caution. Most of the samples were in the fibrotic stages of disease and we can therefore assume, at least based on histologic findings, that recurrence patterns are the same regardless of whether a patient was treated initially with CCH or fasciectomy. More studies are needed to evaluate macroscopic aspects of DD recurrence and the surgical difficulties that arise in each case. Our work constitutes a first step towards a clearer definition of the difficulties encountered following treatment of DD with CCH.

In conclusion, our results indicate that recurrence after CCH is histologically indistinguishable from recurrence after FSC. While gross anatomy findings may be different in CCH cases, the surgical approach should not vary.

References

1. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *J Hand Surg.* 2015 Aug;40(0):1597–605.
2. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):968–79.
3. Bradley J, Warwick D. Patient Satisfaction With Collagenase. *J Hand Surg.* 2016 Jun;41(6):689–97.
4. Hay DC, Louie DL, Earp BE, Kaplan FTD, Akelman E, Blazar PE. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiapex). *J Hand Surg Eur Vol.* 2014 Jun 1;39(5):463–5.
5. European Medicines Agency - Find medicine - Xiapex [Internet]. [cited 2017 Jan 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. Rombouts JJ, Noël H, Legrain Y, Munting E. Prediction of recurrence in the treatment of Dupuytren's disease: evaluation of a histologic classification. *J Hand Surg.* 1989 Jul;14(4):644–52.
7. Bowley E, O'Gorman DB, Gan BS. β -Catenin Signaling in Fibroproliferative Disease. *J Surg Res.* 2007 Mar;138(1):141–50.
8. Degreef I, De Smet L, Sciôt R, Cassiman J-J, Tejpar S. β -Catenin Overexpression in Dupuytren's Disease Is

- Unrelated to Disease Recurrence. *Clin Orthop*. 2009 Mar;467(3):838–45.
9. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000 Mar;182(3):311–22.
10. Viil J, Maasalu K, Mäemets-Allas K, Tamming L, Lõhmussaar K, Tooming M, et al. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2015 [cited 2015 Dec 25];17(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475288/>
11. Radice M, Brun P, Bernardi D, Fontana C, Cortivo R, Abatangelo G. Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules. *J Burn Care Rehabil*. 1999 Aug;20(4):282–91.
12. Wize J, Wojtecka-Lukasik E, Maśliński S. Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents Actions*. 1986 Apr;18(1–2):262–5.
13. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J Int Med Res*. 2009 Oct 1;37(5):1528–42.
14. Eberlin KR, Kobraei EM, Nyame TT, Bloom JM, Upton J. Salvage Palmar Fasciectomy after Initial Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum: *Plast Reconstr Surg*. 2015 Jun;135(6):1000e–1006e.
15. Luck JV. Dupuytren's Contracture. *J Bone Jt Surg*. 1959 Jun 1;41(4):635–64.
16. Werker PMN, Pess GM, van Rijssen AL, Denkler K. Correction of Contracture and Recurrence Rates of Dupuytren Contracture Following Invasive Treatment: The Importance of Clear Definitions. *J Hand Surg*. 2012 Oct 1;37(10):2095–2105.e7.
17. 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 [Internet]*. 2014 Nov 20 [cited 2014 Nov 23]; Available from: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1394420>
18. Dias JJ, Singh HP, Ullah A, Bhowal B, Thompson JR. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. *J Hand Surg*. 2013 Oct;38(10):1987–93.
19. Balaguer T, David S, Ithrai T, Cardot N, Daideri G, Lebreton E. Histological staging and Dupuytren's disease recurrence or extension after surgical treatment: a retrospective study of 124 patients. *J Hand Surg Eur Vol*. 2009 Aug;34(4):493–6.



DISCUSIÓN

*Es complicado ganar una discusión con una persona inteligente,
pero es mucho mas complicado ganar una discusión con una
persona estúpida.
Bill Murray (1950 -)*



Estadio III de la Contractura de Dupuytren según la clasificación de Tubiana



8-. DISCUSION

Aunque en el apartado anterior se han discutido los resultados obtenidos en el estudio en cada uno de los artículos adjuntados, se ha visto necesario presentar una discusión global.

8.1-. INTRODUCCIÓN

El uso de la CCH se ha incorporado actualmente al arsenal terapéutico del tratamiento de la ED (**Denkler et al., 2017**) en pleno derecho ya que ha demostrado ser una alternativa de tratamiento cómoda y eficaz tanto para el paciente como para el cirujano de mano. Sin embargo, la generalización de su uso se ha realizado sin un conocimiento exhaustivo de su mecanismo de acción, los problemas que pueda ocasionar y sus repercusiones y la forma de mejorar la administración del tratamiento tanto para el cirujano ortopédico como para el paciente.

La realización de ensayos clínicos mantiene una normativa regulatoria muy estricta en base a la seguridad del paciente. Pero precisamente, esta rigidez ha impedido la mejoría en la atención al mismo paciente al evitar modificaciones en el empleo del tratamiento. Hemos de tener en cuenta que la CCH se conoce desde la década de los años 20 del siglo pasado (**Hoogerheide, 1937**) a consecuencia de los efectos que producía la infección por *Clostridium Histolyticum* y otras especies de Clostridia con la devastadora gangrena gaseosa que, hasta la guerra de Vietnam donde se generalizó y mejoró tanto el uso de antibioterapias específicas como el transporte sanitario urgente, constituía hasta el 5% de las complicaciones de las heridas en el campo de batalla (**Qureshi, 2017**).

La acción de la CCH se basa en dos mecanismos y sus consecuencias. Por un lado, su origen enzimático va a provocar la desnaturalización del colágeno y su degradación hasta la formación de oligopéptidos; pero esta gelatina formada por los sucesivos pasos de degradación de la colagenasa convertida a gelatinasa, no queda como una sopa en el espacio donde se ha degradado. Activa una reacción inflamatoria que va a "limpiar" todos estos restos y que constituyen lo que actualmente grupo de efectos secundarios más frecuentes relacionados con el uso de la CCH para la ED. Por otro lado, el origen bacteriano de la CCH va a estimular a nivel subcutáneo de la palma de la mano, la activación de las células de Langherhans que actúan como

células presentadoras de antígeno (**Abbas et al., 2014**) y que van a migrar hasta los ganglios axilares y epitrocleares para la formación de anticuerpos, constituyendo otro de los grupos de efectos secundarios que hemos recopilado en nuestra revisión sistemática.

8.2-. COMPLICACIONES

El problema del dolor, desafortunadamente no tiene una explicación causal, ya que los estudios en ciencias básicas son muy pocos respecto al tema. Sólo Schubert (**Schubert et al., 2006**) indica una alteración en la anatomía normal de la disposición de las fibras sensitivas en la ED con un aumento de las fibras dependientes de la sustancia P en las cuerdas de la ED y Ehrmantant (**Ehrmantant et al., 2004**), pero no hay más estudios centrados en la valoración de la alteración de la sensibilidad en la ED. Lo que sí sabemos por la opinión de los pacientes es que la inyección de CCH es un proceso doloroso y que muchos pacientes no desean repetir el tratamiento por esta preciso circunstancia. En nuestros estudios sobre la valoración del dolor con la inyección hemos visto como más de la mitad de los pacientes presentan valores considerados como patológicos en cuanto a la medición con escalas de dolor se refiere, y que este dolor se traslada al momento de la extensión incluso con el uso de anestesia para la misma. Strömberg (**Strömberg et al., 2016**) también analiza el efecto del dolor de la inyección de CCH encontrando valores patológicos (4.9 puntos en una escala VAS de 10) y Nordenskjöld (**Nordenskjöld et al., 2017**) en su serie encuentra valores patológicos sin el empleo de anestésico para la inyección de CCH (4.3 puntos) que se reducen a valores no patológicos con el uso de un bloqueo a nivel palmar (2.3 puntos) valorando los pacientes con una escala VAS de 0-10.

La introducción del empleo de anestésico para la inyección ha supuesto la confirmación de una técnica que muchos cirujanos de mano utilizaban ya en la clínica (**Baur et al., 2016; Foissac et al., 2013; Hoang, 2016; Lauritzson and Atroshi, 2017; Martín-Ferrero et al., 2013; Syed et al., 2014**) y que no supone ninguna contraindicación formal a las normas establecidas hoy en día para el empleo de la CCH: la administración a distancia (pliegue de la muñeca) evita la mezcla de la CCH con el anestésico y el posible efecto confundidor con la mezcla de ambos fármacos. La acción de la CCH no se ve afectada con lo que los protocolos establecidos en nuestro estudio observacional no interfieren con la acción del fármaco a excepción de la valoración del dolor. Del mismo modo la acción del paciente ha sido beneficiosa en muchos sentidos: el dolor ha disminuido tanto en el momento de la inyección como en el momento de

la extensión sin variar el procedimiento en esta última atendiendo a los postulados de Redelmeier (**Redelmeier and Kahneman, 1996**) ya que el paciente no considera ni recuerda el proceso de inyección como doloroso y no lo relaciona como un efecto desagradable, permitiendo subjetivamente enfrentarse a la extensión con unas perspectivas mucho más positivas, lo que se traduce en una disminución en las puntuaciones relativas al dolor. Este hecho lo hemos demostrado tanto para el proceso de inyección sin anestesia como para la inyección con anestesia de modo que hay una relación estadísticamente significativa entre la presencia de dolor con la inyección y la presencia de dolor con la extensión a pesar del uso de anestésico en el momento de la extensión. Del mismo modo la ausencia de dolor y la participación del paciente en el proceso ha permitido la "automanipulación" o "autoextensión" del paciente, movilizándose él mismo la mano de modo activo y consiguiendo en muchas ocasiones la extensión del dedo sin necesidad de la acción del cirujano, lo que ha disminuido también la tasa de laceraciones cutáneas.

Con respecto a este último punto, las laceraciones cutáneas consecuencia del tratamiento con CCH, hemos visto que uno de los factores a tener en cuenta es la acción misma de la extensión por el mismo cirujano. La constatación en nuestro estudio de que una vez producida, la laceración evoluciona favorablemente y que no condiciona más problemas que el tiempo de curación independientemente del material con que se cure, nos permite perder el miedo a que se produzcan durante el periodo de extensión con el fin de obtener un resultado clínico satisfactorio. Temporalmente la evolución de los protocolos de tratamiento ha variado con este respecto desde el evitar en lo posible la laceración cutánea (**Hurst et al., 2009**) al empleo de anestésico y la finalización del proceso en un solo acto primando con ello la consecución de la extensión completa (**Atroshi et al., 2015**). Hay que tener en cuenta que la eliminación por completo de esta complicación es imposible ya que en algunos casos es incluso condición sine qua non para la consecución de la extensión completa del dedo: a referir aquellos casos en donde la piel está implicada en la ED (**Wade et al., 2016**) o las contracturas mantenidas durante mucho tiempo en donde hay una retracción cutánea mantenida.

La realización de un meta-análisis nos ha permitido constatar parte de nuestros hallazgos con la literatura existente sobre el tema. Nuestro propósito inicial de crear una nueva clasificación de efectos secundarios nos ha permitido sacar más conclusiones relativas al tema. La Organización Mundial de la Salud define la reacción adversa a un medicamento como *"cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones"*

fisiológicas” (Royall, 1971) y estamos de acuerdo con Edwards (Edwards and Aronson, 2000) en el caso que estamos aplicando en que este término es ambiguo y vago haciendo hincapié en la duda acerca de si esta definición incluye o no los efectos secundarios menores. Edwards hace referencia a otra definición que considera más apropiada y que aparece en el “Diccionario de farmacología y temas relacionados” de Laurence (Laurence and Carpenter, 1998) en la que no se incluyen los efectos secundarios menores de este modo: “Efecto nocivo o muy desagradable causado por un fármaco en dosis destinadas a efectos terapéuticos (o profilaxis o diagnóstico) que justifique la reducción de la dosis o la retirada del fármaco y / o el riesgo de futura administración”. Atendiendo a esta última definición la mayoría de los actuales efectos secundarios relacionados con el uso de la CCH no deberían ser considerados como tales. De hecho esta valoración es a la que hace referencia Peimer (Peimer et al., 2015–b) cuando indica que en la fasciectomía no se considera la lesión cutánea como complicación y en el empleo de la CCH la mínima inflamación o prurito se considera como un efecto secundario. Efectivamente hemos constatado en los resultados de nuestro meta-análisis que la CCH es la técnica de tratamiento de la ED con mayor número de efectos secundarios, pero si consideramos solo la presencia de efectos secundarios con repercusión real sobre el paciente (Denkler, 2010) o “efectos secundarios mayores” la comparación entre las distintas técnicas empleadas para la ED presenta diferencias no significativas. En otras palabras, la CCH presenta la misma cantidad de complicaciones mayores que la fasciectomía o la aponeurotomía con aguja. Con ello debería revisarse en los foros de debate lo que se considera como efecto secundario y como clasificarlo en relación al tratamiento con CCH como establecíamos en la discusión de nuestra revisión sistemática. La prueba de lo que acabamos de comentar y del inicio del cambio de mentalidad en los cirujanos que se ocupan de la ED es la reciente revisión sistemática acerca de los efectos secundarios de los tipos más comunes de tratamiento para la ED (Krefter et al., 2017) en donde se indica que la tasa d complicaciones del tratamiento con CCH es del 78% por el 17.4% de la fasciectomía, el 18.9% de la PFN y el 11.6% para la dermofasciectomía; resulta inconsistente en esta revisión que a mayor complejidad de la técnica de tratamiento menor sea la tasa de complicaciones, estando posiblemente sesgada en los estudios por la inclusión solamente de complicaciones mayores en las técnicas consideradas como complejas (dermofasciectomía). En el caso en particular de la CCH el autor realiza la misma reflexión que hemos hecho nosotros en cuanto a la clasificación y valoración de los efectos secundarios.

Finalmente para acabar con el apartado de las complicaciones, debemos hablar de las complicaciones a largo plazo denominando de este modo

muchos cirujanos de mano a las recurrencias. Actualmente hay evidencia de que los marcadores específicos de la ED se encuentran a nivel de toda la fascia palmar y no solo del lugar donde se manifiesta la enfermedad (**Alfonso-Rodríguez et al., 2014**). Este hecho podría constituir una explicación plausible a las continuas recurrencias de la enfermedad que presentan los pacientes. Sírvanos como hecho lo que nos dice McGrouther en su capítulo de uno de los libros de referencia de cirugía de la mano en donde el 100% de los pacientes presentarían en mayor o menor medida una recidiva de la ED (**McGrouther, D, 2005**). De todos modos no hay ninguna evidencia científica ni trabajo publicado acerca de la progresión de la enfermedad tras su tratamiento o el proceso natural de recurrencia; tan solo Rombouts (**Rombouts et al., 1989**) y Balaguer (**Balaguer et al., 2009**) hallan una relación entre la celularidad de la muestra histológica obtenida mediante fasciectomy y la probabilidad de recurrencia. Si analizamos las técnicas de tratamiento referidas a la ED vemos que la tasa de recurrencias es menor cuanto más agresiva es la técnica de tratamiento empleada (PFN > CCH > FSC > dermofasciectomy) viendo que a mayor cantidad de tejido patológico extirpado menor es la tasa de recidivas pero más graves son las complicaciones y las consecuencias para el tejido remanente (alteraciones cutáneas por ejemplo). En otras palabras podríamos decir que la recurrencia de la enfermedad es proporcional a la cantidad de miofibroblastos que dejamos en la fascia palmar, de ahí que la hipótesis que lanzamos como último trabajo de nuestra tesis (ver más adelante), en nuestra opinión, podría abrir nuevas vías de tratamiento en la ED al enfocar sinérgicamente las dos características de esta patología: la ECM con abundante colágeno con la CCH y la actuación directa a nivel del miofibroblasto mediante el tratamiento con un Anti-TGFβ.

8.3-. RESULTADOS CLINICOS OBJETIVOS

En cuanto a los resultados clínicos, la expresión de los resultados ha venido determinada de acuerdo a los dos métodos más ampliamente utilizados. Por un lado la corrección acorde al Primary End Point o Secondary End Point de los estudios CORD (**Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009**) es la que existe específicamente para la valoración de los resultados con el tratamiento con CCH ya que es la que se utilizó en los ensayos clínicos iniciales. Alcanzar el objetivo primario constituye el éxito absoluto en la extensión del dedo (0-5°) más aun si tenemos en cuenta que la variabilidad inter e intraobservador de las mediciones con goniómetro varían entre 5-10° (**Ellis and Bruton, 2002**). En cuanto a la expresión de resultados de modo relativo (porcentaje de

corrección alcanzado) nos permite hacernos una idea acerca de la mejoría en general de la corrección. De todos modos echamos en falta una estratificación del grado de contractura tal y como hace la clasificación de Tubiana (**Tubiana, 1986**) que nos permita objetivar si todos los pacientes evolucionan igual independientemente del grado de contractura.

Los resultados al mes indican una eficacia de la medicación de más del 90%. Es decir, la administración y el efecto del tratamiento han sido correctos y esperados en más del 90% de los pacientes. Intentar sacar más conclusiones en cuanto a la evolución en este periodo de tiempo es erróneo ya que el mismo Dr. Hurst informó de distintos grados de extensión espontánea hasta el mes después de la aplicación del tratamiento (**Hurst et al., 2009**). La validación de resultados a este periodo de tiempo sólo nos permite constatar que el tratamiento ha sido correctamente administrado y que el efecto sobre la cuerda seleccionada ha sido su ruptura.

En cambio este tiempo de evolución si nos permite relacionar los resultados con la presencia de efectos secundarios y objetivar la posible relación de los mismos con el efecto del tratamiento. Nuestro análisis a un mes está basado en estas premisas, pero estamos de acuerdo con lo publicado con el Dr. Warwick (**Warwick, 2017-b**) en que factores completamente propios de la enfermedad como el grosor de la cuerda infiltrada, la presencia de cuerdas en Y o natatorias que afecten a dos dedos y que no influyen en la extensión del dedo o la presencia de diversas patologías como la artrosis que comprometen la extensión de los dedos tendrían que ser tenidas en cuenta de cara a la valoración de resultados (tener en cuenta que un paciente con una artrosis de las articulaciones IFP de los dedos y con una ED no va a conseguir una extensión del dedo completamente debido a su patología de base).

De todos modos la valoración de los resultados sigue planteando dudas en cuanto a su valoración. Estamos completamente de acuerdo en que los resultados expresados de los modos descritos son completamente objetivos y permiten la comparabilidad entre observadores de un modo fiable. Pero hemos de tener en cuenta que la ED es una patología benigna, no limitante en los estadios iniciales de la enfermedad y que, en muchas ocasiones, el paciente lo que busca es tener un dedo y una mano funcional quedando completamente satisfecho con resultados considerados como no óptimos. Por poner un ejemplo, un paciente con una contractura de 65° de la MCF del 4º dedo que no puede ponerse la mano en los bolsillos de un vaquero, estrecharle la mano a alguien o lavarse la cara, con una infiltración con CCH y un déficit residual de extensión de 18° normalmente está mucho más satisfecho que aquel paciente con una contractura de 25° que tras el tratamiento ha conseguido la extensión completa del dedo.

La evolución al mes del tratamiento presenta una altísima tasa de éxitos (97%). Este dato ha sido utilizado erróneamente en publicaciones en donde se pretendía establecer la eficacia (capacidad de lograr un efecto deseado) en vez de la efectividad (lograr un efecto deseado, en el menor tiempo posible y con la menor cantidad de recursos). Este punto de corte al mes es, sin embargo, fundamental, en la valoración de los efectos secundarios y complicaciones de los pacientes, pero solo nos permite valorar si la administración del fármaco ha sido correcta o no, es decir, si la CCH se ha inyectado dentro de la cuerda de la ED y la ha roto o si por el contrario la administración no ha sido eficaz y hay que repetir el tratamiento o se considera un fracaso. Desde nuestro punto de vista la opción no eficaz se ha considerado un fracaso al utilizar un protocolo en el que se solo se admitía la administración de una dosis de CCH por paciente al igual que otros autores (**Alberton et al., 2014; Martín-Ferrero et al., 2013; McFarlane et al., 2016**), en contra de lo establecido en los estudios CORD (**Gilpin et al., 2010; Hurst et al., 2009**) en donde el fracaso inicial del tratamiento implicaba una repetición del procedimiento hasta en dos ocasiones más con el fin de lograr la extensión de la articulación implicada.

El tiempo comprendido entre el mes (momento de la primera revisión clínica en el caso de que no haya habido laceraciones cutáneas) y el año (momento por definición en el cual pueden considerarse las recurrencias como tales) lleva implícito un lapso de tiempo en el que el paciente puede no presentar una evolución clínica favorable. Para solucionar este problema el estudio CORDLESS (**Peimer et al., 2013**), establece una serie de definiciones que podemos ver en la Tabla 1 de nuestra serie de evolución a un año y que valora los distintos supuestos no englobados en el Primary End Point. A ello hay que añadir los 26 "secondary end points", de los que nosotros sólo elegimos el criterio de reducción de la contractura de más del 50%, definidos para los casos que no alcanzaran el PEP y con criterios de seguridad o coste-efectividad (**Hurst et al., 2009**).

Los resultados obtenidos en nuestra serie al año son comparables a la mayoría de series publicadas, incluso como recalcamos en nuestro artículo destinado a tal fin, con pacientes no seleccionados obtenidos de una serie clínica sin selección y muchos de ellos con criterios de gravedad o alta posibilidad de recurrencia.

8.4. RECURRENCIAS

La definición de recurrencia en la ED se alcanzó mediante consenso utilizando un método Delphi, en Roma, en Abril de 2013 (**Felici et al., 2014**) como “la recurrencia de la enfermedad en una articulación de más de 20°, con la presencia de una cuerda palpable, comparado con el resultado obtenido tras el tratamiento con un tiempo considerado con resultado estable (6 semanas-3 meses)”. Posteriormente Kan (**Kan et al., 2017**) establece otra definición no muy alejada de la anterior en que se establece como recurrencia “la aparición de una contractura de más de 20° en cualquier articulación tratada un año después del tratamiento comparada con el resultado a las 6 semanas del tratamiento inicial, debiendo ser reportada individualmente para cada articulación tratada y las medidas tomadas cada año”. Estas definiciones siguen planteando dudas en el tratamiento con CCH ya que son frecuentes, sobre todo en los 5° dedos la presencia de cuerdas “subclínicas” que presentan una evolución precoz tras el tratamiento. Es decir, ¿se define recurrencia a la flexión de más de 20° en el tiempo establecido de la misma cuerda?, ¿el concepto es válido si se presenta otra cuerda distinta a la tratada? Como comentábamos, la comunidad científica puede plantearse varios foros de debate acerca de la ED. La falta de investigación acerca de qué es lo que pasa tras el tratamiento con cualquiera de las modalidades de la ED es manifiesta. Prueba de ello es la disparidad de sensaciones subjetivas que muestra Hay (**Hay et al., 2014**) en cuanto a cirujanos que han tratado recurrencias de ED tras un primer tratamiento con CCH. Con la idea de resolver dudas a este respecto realizamos nuestro trabajo basado en el estudio histopatológico de recurrencias tras tratamiento con CCH. Nuestros resultados indican que la progresión de la ED es exactamente igual que la ED primaria y que no hay diferencias en cuanto a las recurrencias histológicas dependiendo del tratamiento previo; sin embargo el aspecto macroscópico es distinto en ocasiones y hemos de tener en cuenta lo que decía Luck en 1959 (**Luck, 1959**), que la ED se presenta habitualmente en forma de cuerdas, pero que existe la posibilidad de la presentación en formas no habituales como las placas, más características de la enfermedad de Peyronie en el pene.

Nuestra tasa de recurrencias se aproxima mucho a las publicadas en la literatura como hemos visto en la discusión correspondiente a la serie clínica evaluada al año. Somos conscientes de que la valoración a un año es escasa para la valoración de recurrencias pero actualmente solo un estudio (**Peimer et al., 2015-a**) realiza un seguimiento clínico a 5 años, periodo que parece ser el más idóneo para la valoración de resultados en la CD (**Warwick, 2017-b**). La progresión de la tasa de recurrencias en mayor medida hasta los 3 primeros

años y la estabilización posterior con unas cifras semejantes a la de la FSC ha de ser tenida en cuenta en el estudio CORDLESS (**Peimer et al., 2015–a**) sobre pacientes seleccionados, por lo que un sesgo de selección puede estar presente para aquellos que, como nosotros, realice una serie clínica basada en la práctica diaria sin criterios de inclusión tan exhaustivos.

A más corto plazo García-Olea (**García-Olea et al., 2014**) es capaz de cuantificar la progresión del empeoramiento de la enfermedad tras e tratamiento, cuestión que no compartimos y consideramos como un dato puramente estadístico y poco objetivable individualmente tras observar la evolución de más de 200 casos; hay recurrencias precoces, otras más lentas y hay pacientes que no presentan recurrencia. Extrapolar estos datos sobre la base del resultado de una serie clínica es un tanto aventurado. La serie de McFarlane (**McFarlane et al., 2016**) presenta unos resultados más acorde con la nuestra con un protocolo de actuación parecido al nuestro (una sola inyección por tratamiento) y con unos resultados similares.

8.5-. RESULTADOS CLÍNICOS SUBJETIVOS: PREM Y PROM

Actualmente no hay un sistema estandarizado para valorar los resultados en el tratamiento de la ED (**Akhavani et al., 2015; Becker and Davis, 2010**), y no se ha esclarecido cual es la medida más sensible para determinar los cambios clínicos que indiquen diferencias importantes para el paciente. La medición clínico-métrica realizada por la medición de la movilidad articular con goniómetro tiene un error de medición entre 5° y 9° (**Ellis and Bruton, 2002**). En el caso concreto de la CCH, para valorar el resultado objetivo se debe tener en cuenta que la medición de la movilidad articular peroperatoria es mayor que la que se obtiene a la semana y esta medición se mantiene estable hasta el sexto mes (**Warwick et al., 2015–a**).

Los pacientes se valoran a sí mismos por la dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, como colocarse unos guantes, realizar actividades recreacionales como el golf o la jardinería, o actividades personales como lavarse la cara (**Bayat and McGrouther, 2006**), parámetros que no reflejan necesariamente la función (**Chen and Bode, 2010**) ni la repercusión de la ED sobre el paciente en general (**Sauerland et al., 2003**). La valoración de las preferencias del paciente serán en un futuro muy importantes, puesto que los pacientes están mejor informados y serán parte activa en la elección del tratamiento (**Mulley et al., 2012**). Por ello se ha de analizar la Patient Relevant Experience Measure (PREM) que entre otros parámetros valora la satisfacción

del paciente con el tratamiento, si se han alcanzado sus expectativas, y si recomendaría el tratamiento a un amigo.

La medición de la contractura no se correlaciona necesariamente con la valoración subjetiva del paciente (**Knobloch et al., 2011**). La correlación entre el déficit de extensión pasivo (TPED) y la satisfacción de los pacientes es débil (**Warwick et al., 2015–a**). Por ello se ha de tener en cuenta la opinión del paciente, se deben utilizar medidas estándares de actividad y participación de los pacientes mediante los instrumentos denominados Patients Reported Outcomes Measures (PROMs) y Patient Reported Experience Measure (PREM).

Los instrumentos específicos que han demostrado una mayor sensibilidad en la ED son: Patient Evaluation Measure (PEM) (**Macey et al., 1995; Sharma and Dias, 2000**); Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) (**Chung et al., 1998; Larson, 2012**); Southampton Dupuytren's Scoring Scheme (SDSS) (**Budd et al., 2011; Mohan et al., 2014**); Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM) (**Beaudreuil et al., 2011**). También se han empleado sistemas de valoración de salud no específicos para la ED como el EQ-5D (**Fischer et al., 2017**) y el WHO-5 (**Haerle et al., 2015**).

Los sistemas de valoración de la funcionalidad, como el Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) no tiene una adecuada evidencia para utilizarse en los pacientes con ED; el DASH en concreto valora el dolor y éste no es un hecho cardinal en la ED y no siendo sensible a los cambios en la DC u no siendo útil para estudiar a los pacientes con ED (**Budd et al., 2011; Degreef et al., 2009; Forget et al., 2014; Zyluk and Jagielski, 2007**); lo mismo ocurre con el QuickDASH (**Beaton et al., 2005; Budd et al., 2011**). El URAM tampoco tiene una suficiente sensibilidad en la ED según Rodrigues (**Rodrigues et al., 2015–b**), aunque en el artículo original de Beaudreuil (**Beaudreuil et al., 2011**) presenta una consistencia interna de 0.81. El SDSS valora 5 dominios relevantes en la ED (**Mohan et al., 2014**), tiene una buena consistencia interna (**Warwick et al., 2015–b; Warwick, 2017–b**) y potencia de respuesta para medir mejorías en la calidad de vida en los pacientes con ED (**Warwick 2017a**).

En la revisión de la literatura el cuestionario más utilizado ha sido el DASH (**Hupez et al., 2017; Leclère et al., 2014; Skov et al., 2017; Vollbach et al., 2013**) o su versión abreviada, el QuickDASH (**Baur, 2017; Bradley and Warwick, 2016; Hansen et al., 2017; Lauritzson and Atroshi, 2017**), mostrando mejoría clínica en todos los estudios, y una más baja satisfacción en los pacientes menos satisfechos y con peor resultado clínico (**Lauritzson and Atroshi, 2017**). Los resultados presentaban en la mayoría de los casos una mejoría de más de 10 puntos entre el valor pre-tratamiento al post-tratamiento, siendo la diferencia clínica mínimamente

significativa de 8 puntos (**Mintken et al., 2009**). Sin embargo los estos resultados contrastan con los obtenidos en nuestro estudio sobre 34 pacientes en donde no encontramos diferencias significativas entre los resultados antes y después de la intervención (diferencias de solo 1 punto), dando la razón a la no utilidad del QuickDASH para la valoración del tratamiento de la ED con CCH.

El URAM, específicamente diseñado para la valoración de los resultados de la ED se ha utilizado en los trabajos de Foissac (**Foissac et al., 2013**), Syed (**Syed et al., 2014**), Warwick (**Warwick et al., 2015–a**), Verstreken (**Verstreken et al., 2016**), McFarlane (**McFarlane et al., 2016**), Strömberg (**Strömberg et al., 2016**) y Baur (**Baur, 2017**). La disminución en 2.9 puntos en la escala URAM se considera clínicamente relevante, y en general los cambios en la puntuación total de más de este valor demuestran la eficacia y seguridad de este cuestionario, y una mejoría en la calidad de vida con el tratamiento con CCH (**Beaudreuil et al., 2011**). La mejoría en los resultados con este cuestionario es de unos 13 puntos de media (**Syed et al., 2014**), manteniéndose los resultados con el paso del tiempo (**Warwick et al., 2015–a**).

Finalmente también se han utilizado: El SDSS, que se emplea en las series de Bradley (**Bradley and Warwick, 2016**) y Warwick (**Warwick, 2017–a**), y el PEM, utilizado en la serie de Manning (**Manning et al., 2014**). El MHQ, que se emplea las series de Knobloch (**Knobloch et al., 2011**), Vollbach (**Vollbach et al., 2013**), Zhou (**Zhou et al., 2015**), Haerle (**Haerle et al., 2015**) y Fischer (**Fischer et al., 2017**), también presenta mejorías a lo largo del tiempo.

La medición de resultados con cuestionarios generales de salud presenta datos meramente anecdóticos. Fischer (**Fischer et al., 2017**) valora sus resultados con el WHO-5 pasando la satisfacción de 20 a 21 a 1 año del tratamiento; y el estado general de salud con el EQ-5D no cambia de 78% preinyección a 78% post-inyección. El estudio Reducto (**Haerle et al., 2015**) utiliza el WHO-5 como cuestionario de calidad de vida, indicando una mejoría al año pero no especificando si es estadísticamente significativa.

El principal problema que se plantea con respecto a la utilización de cuestionarios validados es que de estos cuestionarios no existen versiones adaptadas a los diferentes idiomas y su validación independiente en términos de equivalencia conceptual, fiabilidad, validez y respuesta es variable con respecto a distintos autores, como hemos visto anteriormente en el caso del URAM. Se necesitan cuestionarios con propiedades psicométricas altas con sensibilidad para valorar los mínimos cambios en el estado de salud de los pacientes con EC, que sean reproducibles, con validez de construcción y capacidad de respuesta (**Wilburn et al., 2013**). Este es el principal motivo por el

que no hemos podido reproducir en nuestros resultados la valoración subjetiva del paciente: la traducción validada al castellano no existe para la mayoría de ellos (solo hay una traducción del MHQ por el Dr. Francisco del Piñal en la página oficial de la Universidad de Michigan, no estando validada por el momento la versión abreviada). Quizás, junto con las pérdidas de seguimiento, este punto es la principal limitación de los resultados de nuestra tesis, pero este tema de por sí abarcaría el desarrollo completo de otro trabajo de investigación.

8.6-. SATISFACCIÓN

La satisfacción mostrada tanto por los pacientes como por los cirujanos es un hecho demostrado en el tratamiento con CCH y similar al tratamiento con FSC. En numerosas series los pacientes muestran un grado de satisfacción alto o muy alto, alrededor del 90% de los casos medidos con escalas de valoración tipo Linkert: Witthaut (**Witthaut et al., 2013**) del 92%, Alberton (**Alberton et al., 2014**) del 87.5%, Verstreken (**Verstreken et al., 2016**) 92,3%, Leclère (**Leclère et al., 2014**) 84%, Warwick (**Warwick et al., 2015–a**) 87%, Odinson (**Odinson et al., 2016**) 78%. Destaca el 98% de la serie de van Beek (**Van Beeck et al., 2017**). Pérez-Giner (**Pérez-Giner and Aguilera, 2015**) cuantifican esta satisfacción en 8.8 puntos de media sobre una escala de 10. De acuerdo a los resultados clínicos, la satisfacción es mayor en los pacientes tratados en las MCF (85%) que en las IFP (89%) (**Hansen et al., 2017**). Tan solo una serie de las analizadas mostró una satisfacción del paciente menor del 75%; la de Bradley (**Bradley and Warwick, 2016**) con un 72.1%. En la serie antes mencionada de van Beeck (**Van Beeck et al., 2017**) el 86% de los pacientes repetirían el tratamiento con CCH, y en la de Leclère (**Leclère et al., 2014**) el 94%. En cuanto a la comparación directa entre grupos solo encontramos el trabajo de Vollbach (**Vollbach et al., 2013**) que indica que la satisfacción es mayor en el grupo tratado con CCH frente a la PNF.

La sensación subjetiva de mejoría y satisfacción de los pacientes disminuye tanto con el paso del tiempo acontecido desde la intervención, como por la tasa progresiva de recurrencias (**Bradley and Warwick, 2016**). Lauritzon (**Lauritzson and Atroshi, 2017**) objetivan este hecho con un descenso inicial de la satisfacción del 83% al 80% a los dos años, siendo los motivos de insatisfacción la falta de corrección completa de la retracción y las recidivas. De todos modos como hemos comentado en el apartado de recurrencias, las evoluciones tan cortas en el tiempo son poco significativas con respecto a la

satisfacción real de los pacientes con el tratamiento y solo valoran los resultados a corto o medio plazo.

En cuanto a los cirujanos consideraron su satisfacción como buena o muy buena en un alto porcentaje: Verstrecken (**Verstreken et al., 2016**) la cifra en un 95.3%, Warwick (**Warwick et al., 2015–a**) en un 86% y Witthaut (**Witthaut et al., 2013**) en el 82%.

Witthaut (**Witthaut et al., 2011**) correlacionan estos parámetros en pacientes tratados con CCH valorando la satisfacción del paciente, la del cirujano, y los cambios en el rango de movimiento, y concluyen que un 33% de mejoría en el rango de movimiento se correlaciona con importantes diferencias clínicas, lo que corresponde al punto de ruptura entre 'no mejoría' y 'mínima mejoría'. Del mismo modo establece un punto de mejoría de la contractura mínimamente significativo (clinically important difference (CID)) en 13.5 grados.

Nuestra experiencia personal indica una satisfacción alta tanto del paciente como del cirujano. La valoración del cirujano no se ha cuantificado ni recopilado de modo sistemático al poder establecer un sesgo ya que más del 90% de los tratamientos y los seguimientos han sido realizados por el mismo autor de este trabajo, lo cual no permite una valoración objetiva ni cuantificable. Con respecto a los pacientes, inicialmente se realizó una encuesta (datos no aportados) en la que se les preguntaba durante la visita al mes su satisfacción; la percepción global era muy satisfactoria, incluyendo preguntas acerca de la satisfacción del procedimiento en cuanto a instalaciones, espera y, obviamente resultado del proceso. La ausencia de referencias, la falta de bibliografía durante el primer año de recopilación de datos y el corto tiempo de seguimiento hicieron abandonar este proyecto.

En definitiva y como conclusión de todo este capítulo podríamos decir que los pacientes tratados de EC con CCH tienen una percepción positiva del tratamiento, y mejor que con la cirugía (**Altziebler et al. 2017**).

8.7-. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio son variadas y se explican en cada uno de los apartados de la sección de resultados, pero, en nuestra opinión son extrapolables al resto de literatura analizada. Ya hemos comentado anteriormente la no utilización de cuestionarios de funcionalidad por ser poco apropiados o no estar validados al castellano.

Específicamente, en nuestro estudio las limitaciones se distinguen en base a tres premisas. La primera, posibilidad de sesgos de observación con la valoración de las complicaciones individualmente (por ejemplo equimosis extensa vs hematoma leve) hecho que hemos dejado reflejado en nuestra revisión sistemática referente a los efectos secundarios y que hemos intentado subsanar disminuyendo el número de efectos secundarios y definiéndolos específicamente. La segunda, el establecimiento de un punto de corte temporal ha ocasionado que numerosos pacientes no hayan podido alcanzar el horizonte temporal destinado al estudio. En tercer lugar, la limitación propia de los estudios observacionales consistente en la pérdida de seguimiento de pacientes a lo largo del tiempo; numerosos pacientes han constatado en consulta ante el buen resultado que no precisan de más seguimiento, lo que posiblemente haya incurrido en un sesgo ya que estos "buenos resultados" no han tenido seguimiento adecuado. En los distintos estudios realizados para la valoración de efectos secundarios se ha minimizado el posible sesgo de pérdida o de seguimiento mediante la creación de cohortes (ver en cada apartado) en donde las pérdidas han sido consideradas como mínimas. Sin embargo la valoración de resultados clínicos al año de evolución sí presenta este sesgo (muertes, pacientes extranjeros...) no pudiéndose considerar la disminución del número de participantes como un sesgo al haber muchos pacientes de la cohorte que no habían alcanzado el tiempo mínimo de evolución.

Respecto al diseño de estudio, la principal limitación de nuestra tesis es la ausencia de un grupo comparativo en lo que se refiere a los resultados globales. La creación de grupos comparativos, principalmente con la FSC plantea numerosos problemas como hemos visto en el nuestro meta-análisis en cuanto al planteamiento de la medición de resultados, el tratamiento de una o dos articulaciones con un tratamiento o la cuantificación de complicaciones (**Peimer et al., 2015-b**). El volumen de pacientes del hospital donde se ha realizado el estudio ha limitado la posibilidad de ampliación del número de sujetos estudiados. Finalmente la no realización de técnicas como la aponeurotoma con aguja limita la comparación entre técnicas.

Volviendo de nuevo al posible sesgo cometido con la recopilación de efectos secundarios, tenemos que decir que uno de los objetivos de toda la tesis es la de "encauzar" la sistemática de recogida de datos haciéndolos más creíbles y comparables con series clínicas referidas a otras opciones de tratamiento de la ED. Muestra de ello, y de lo que se pretende cambiar con esta tesis doctoral en el trabajo de Krefter (**Krefter et al. 2017**) en donde la tasa de complicaciones del tratamiento con CCH es del 78%, mientras que en técnicas mucho más agresivas como la dermofasciectomía o la FSC es menor del 20%. Nuestro

objetivo se va viendo parcialmente cumplido al ver en la discusión de este mismo trabajo que los datos referidos a la CCH han de ser tenidos en cuenta debido, precisamente, a los problemas que comentamos.

En cuanto al sesgo de medición de resultados en las denominadas "articulaciones combinadas" (suma de MCF + IFP) la solución es más difícil: como hemos comentado a lo largo del texto el diseño original de la toma de mediciones de resultados se realizó por articulación tratada y no por dedo. En nuestro caso, con la realización del meta-análisis, este problema se solucionó parcialmente con la valoración mediante la media ponderada de la afectación de las articulaciones MCF + IFP, a pesar de que en nuestra revisión clínica al año hayamos optado por seguir la sistemática de las publicaciones actuales conociendo de antemano esta sesgo como indicamos en la discusión del trabajo.

8.8-. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Hemos expuesto a lo largo de esta discusión los diversos problemas que están pendientes de resolver en lo relativo a la CD en general y al tratamiento con CCH en particular, centrándonos y relacionando estos conceptos con los resultados obtenidos en nuestros estudios. En nuestra opinión, lo publicado en relación a esta tesis doctoral, abre las puertas a un nuevo punto de miras en lo que a la investigación de la CD se refiere aportando nuevas ideas y nuevos enfoques que, esperamos, sean utilizados siempre en beneficio y mejora de la asistencia al paciente. Sin embargo no quisiéramos finalizar nuestra disertación aportando lo que, tras la extensa introducción realizada, falta por ver en la CD.

Este artículo ha sido publicado como:

Sanjuan-Cervero, R. Dupuytren and Collagenase: Are they really as Simple as they Seem?

ARC Journal of Orthopedics, 2016; 1(1): 12-5.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20431/2456-0588.0101003>.

DUPUYTREN AND COLLAGENASE: ARE THEY REALLY AS SIMPLE AS THEY SEEM?

Publicado en :

ARC Journal of Orthopedics 2016;
1(1): 12-5

Sin Factor de Impacto

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ¹

FILIACIÓN

1 Department of Orthopedic Surgery and
Traumatology, Hospital de Denia, Partida
Beniadla, Denia (Alicante), Spain..

RESUMEN

Este editorial permite valorar, siempre desde nuestro punto de vista, hacia donde debe ser orientada la investigación en la CD. El tratamiento con CCH no ha supuesto más que otro punto para la solución de un problema que actualmente sigue sin resolverse. Tras la extensa introducción en donde se hablaba del papel de las MMP y de sus inhibidores, quizás la solución esté más al alcance de la mano de lo que esperamos.

EDITORIAL

In the treatment of Dupuytren's disease (DD), the use of Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH) represents a new therapeutic alternative for this condition which currently has no definitive cure. Since the publication of the study by Hurst et al. [1] in which the immediate clinical results were very positive, several studies have validated the efficacy of CCH using different drug administration protocols with the same safety values [2-5]. Clinical results appear promising, with recurrence rates similar to those after surgery [6]. The cost-effectiveness ratio is favorable, compared to fasciectomy [7], and outpatient treatment improves the quality of healthcare for both orthopedic surgeons and for patients [8]. Functional recovery frequently takes place immediately, and evolution is generally more favorable.

However, some authors [9] find the rate of adverse events associated with CCH alarming. Although adverse events affect more than 85% of patients, most complications are minor, transient and mild [10]. Major and severe complications occur much less frequently than with other types of treatment, such as fasciectomy or dermofasciectomy.

There is little available material published on the mechanism of action and the adverse events associated with CCH. The CCH administered for DC consists of two isoforms: AUX I and AUX II, obtained from the purification of Clostridium Histolyticum toxins. CCH anchors in fibrillar collagen, especially types I and III, causing degradation and digestion. This leads to a chemical digestion of the DC cord [11]. Undoubtedly, the adverse events reported are related to treatment administration and the mechanism of action. But, what exactly is the mechanism of action? In a short communication, De Carlo [12] proposes that the inflammatory effects are a consequence of CCH administration. Likewise, studies performed in the 80s using Nucleolisyn© [13]

with the use of CCH for the treatment of herniated disks and Peyronie's disease [14] also confirmed this process through an increase in vascular permeability and a healing response of the wound with inflammatory phenomena. The appearance of CCH adverse events is based on the facts that: A) CCH is a protein with bacterial and exogenous origin that activates the immunological mechanisms in the organism; and B) the degradation of collagen causes a response similar to the healing of any other wound. The latter process is the basis for much current investigation: collagen degradation activating the mediators for complete digestion [15] (endogenous metalloproteinases (MMP)). In turn, these MMP are regulated by certain inhibitors (α 2-macroglobulin [16] and TIMPs [15]). This entire ensemble relates to molecules which, since they act on the extracellular matrix, may be considered paracrine factors (interleukins [17], IGF2 [18], etc.) under these circumstances. There is also interaction with molecules related to the cell surface (MT-MMPs or matrix metalloproteins) or the degradation of the rest of the extracellular matrix (ADAMTs acting as aggrecanases, for example [19]). The interrelations among these processes are very complex and variable, depending on the particular phase of Dupuytren's disease (cellular or nodular phases vs. acellular or fibrotic phases). Proof thereof is the fact that the research methods here under discussion have been applied to studies on the physiopathology Dupuytren's disease [20-23], the healing process of wounds [24-26], pathologic fibrosis [27-29], or cancer [30,31]. It should be noted that the processes involved are active both physiologically and pathologically. Indeed, the current situation regarding DC seems a bit chaotic. Apart from these areas of research into the processes within the cell [32] and those mentioned above that occur inside the extracellular matrix, there are other very different lines of investigation awaiting study: the relationship of paracrine factors with regard to

myofibroblasts, the relationship between myofibroblasts and the extracellular matrix [33], self-regulation of the extracellular matrix, distant factors or relationships such as the connection between DC and adhesive capsulitis [34], and others. Unifying all the various research lines is a complicated process, since professionals approaching the subject from the standpoint of so many different specialties frequently have little contact with each other (clinicians, pathologists, biochemists, orthopedic surgeons,...), and assessing results in clinical terms is difficult and leads to enormous uncertainties of opinion within the community of orthopedic surgeons. For example, there is no universal agreement as to the definition of DC recurrence [35]. Recent advances, such as the possibility of sustaining pathological DC tissue in live rats [36] may help to establish models for carrying out more uniform research. These multiple investigative lines are encouraging, and the advances are promising.

To conclude, much more research into the pharmacological aspects of CCH needs to be carried out, both regarding its positive side (the possibility of reapplication in patients after satisfactory initial treatment) and its negative side (analysis of adverse events and options to reduce them). In this regard the knowledge of the mechanism of action of the CCH is essential to development and approach to clinical trials. Knowing these mechanisms could help determine which developments after CCH administration are not complications, but rather processes intrinsic to the administration of CCH, as it has been similarly established for the surgical wounds in fasciectomy or for fat removal through liposuction in percutaneous aponeurotomy and lipofilling (PALF) [37].

REFERENCES

- [1]Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FTD, Meals RA, et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N Engl J Med* 361:968–79 (2009). doi:10.1056/NEJMoa0810866.
- [2]Atroshi I, Nordenskjöld J, Lauritzson A, Ahlgren E, Waldau J, Waldén M. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthop* 86:310–5 (2015). doi:10.3109/17453674.2015.1019782.
- [3]Coleman S, Gilpin D, Kaplan FTD, Houston A, Kaufman GJ, Cohen BM, et al. Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for Multiple Dupuytren Contracture. *J Hand Surg* 39:57–64 (2014). doi:10.1016/j.jhssa.2013.10.002.
- [4]Coleman S, Gilpin D, Tursi J, Kaufman G, Jones N, Cohen B. Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musc Dis* 13:61 (2012). doi:10.1186/1471-2474-13-61.
- [5]Gaston RG, Larsen SE, Pess GM, Coleman S, Dean B, Cohen BM, et al. The Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for 2 Dupuytren Contracture in the Same Hand: a Prospective, Multicenter Study. *J Hand Surg* 40:1963–71 (2015). doi:10.1016/j.jhssa.2015.06.099.
- [6]Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FTD, Smith T, Lindau T. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5- Year Data. *J Hand Surg* 40:1597–605 (2015). doi:10.1016/j.jhssa.2015.04.036.
- [7]Chen NC, Shauver MJ, Chung KC. Cost-Effectiveness of Open Partial Fasciectomy, Needle Aponeurotomy, and Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *J Hand Surg* 36:1826–34.e32 (2011). doi:10.1016/j.jhssa.2011.08.004.
- [8]Sanjuan-Cerveró R, Franco-Ferrando N, Poquet-Jornet J. Use of resources and costs 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 Musc Dis* 14:293 (2013). doi:10.1186/1471-2474-14-293.
- [9]Warwick DJ, Graham D, Worsley P. New insights into the immediate outcome of collagenase injections for Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol.* 25 (2015) [epub ahead of print] doi:10.1177/1753193415600670.
- [10]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* 2014:1753193414528843. doi:10.1177/1753193414528843.
- [11]Crivello KM, Pottei HG, Moon ES, Rancy SK, Wolfe SW. Does collagenase injection disrupt or digest the Dupuytren's cord: a magnetic resonance imaging study. *J Hand Surg Eur Vol* [epub ahead of print] 2016. doi:10.1177/1753193415626113.

- [12]Del Carlo M, Cole AA, Hart SGE, Levine LA. comparative analysis of collagen degradation in peyronie's disease plaque and dupuytren's contracture cord tissues injected with mixed collagenase subtypes. *J Urol* 181:279 (2009). doi:10.1016/S0022-5347(09)60794-1.
- [13]Bromley JW, Hirst JW, Osman M, Steinlauf P, Gennace RE, Stern H. Collagenase: an experimental study of intervertebral disc dissolution. *Spine* 5:126 32 (1980).
- [14]Gelbard MK, Walsh R, Kaufman JJ. Collagenase for Peyronie's disease experimental studies. *Urol Res* 10:135W0 (1982).
- [15]Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *J Biol Chem* 274:21491a (1999). doi:10.1074/jbc.274.31.21491.
- [16]Borth W. Alpha 2-macroglobulin, a multifunctional binding protein with targeting characteristics. *FASEB J* 6:3345 53 (1992).
- [17]Postlethwaite, A.E., Lachinan, L.B., Mainardi, C.L., Kang, A.H. Interleukin 1 stimulation of collagenase production by cultured fibroblasts. *J Exp Med* 157:801 6 (1983).
- [18]Raykha CN, Crawford JD, Burry AF, Drosdoweci DS, Faber KJ, Gan BS, et al. 1GF2 expression and b-catenin levels are increased in Frozen Shoulder Syndrome. *Clin Invest Med* 37:E262 7 (2014).
- [19]Stanton H, Melrose I, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. *Biochim Biophys Acta* 1812:1616 29 (2011). doi:10.1016/j.bbadis.2011.08.009.
- [20]Wilkinson JM, Davidson RK, Swingle TE, Jones ER, Corps AN, Johnston P, et al. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochim Biophys Acta* 1822:897 905 (2012). doi:10.1016/j.bbadis.2012.02.001.
- [21]Krause C, Kloen P, ten Dijke P. Elevated transforming growth factor β and mitogen-activated protein kinase pathways mediate fibrotic traits of Dupuytren's disease fibroblasts. *Fibrog Tiss Rep* 4:14 (2011). doi:10.1186/1755-1536-4-14.
- [22]Kozma EM, Olczyk K, Wisowski G, Gtowacki A, Bobin"ski R. Alterations in the extracellular matrix proteoglycan profile in Dupuytren's contracture affect the palmar fascia. *J Biochem* 137:463—76 (2005). doi:10.1093/jb/nivi054.
- [23]Beare AHM, O'Kane S, Krane SM, Ferguson MWJ. Severely impaired wound healing in the collagenase-resistant mouse. *J Invest Dermatol* 120:153—63 (2003). doi:10.1046/j.1523- 1747.2003.12019.x.
- [24]Melting M, Karimian-Teherani D, Mostler S, Behnam M, Sobal G, Menzel EJ. Changes of Biochemical and Biomechanical Properties in Dupuytren Disease. *Arch Path Lab Med* 124:1275—81 (2000). doi:10.1043/0003-9985(2000)124<1275:COBAP>2.0.CO;2.
- [25]Thiruvoth F, Mohapatra D, Sivakumar D, Cliittoria R, Nandhagopal V. Current concepts in the physiology of adult wound healing. *Plastic and Aesthetic Research* 2:250 (2015). doi:10.4103/2347-9264.158851.
- [26]Grinnell F, Zhu M, Parks WC. Collagenase-1 complexes with alpha2-macroglobulin in the acute and chronic wound environments. *J Invest Dermatol* 110:771—6 (1998). doi:10.1046/j.1523- 1747.1998.00192.x.
- [27]Ruddell RG, Oakley F, Hussain Z, Yeung I, Bryan-Lluka LJ, Ramm GA, et al. A Role for Serotonin (5-HT) in Hepatic Stellate Cell Function and Liver Fibrosis. *Am J Pathol* 169:861—76 (2006). doi:10.2353/ajpath.2006.050767.
- [28]de Almeida Prado PS, Soares MF, Lima FO, Schor N, Teixeira VP. Amitriptyline aggravates the fibrosis process in a rat model of infravesical obstruction. *Int J Exp Pathol* 93:218—24 (2012). doi:10.1111/j.1365-2613.2012.00813.x.
- [29]Murphy AM, Wong AL, Bezuhly M. Modulation of angiotensin II signaling in the prevention of fibrosis. *Fibrog Tiss Rep* 8:7 (2015). doi:10.1186/s13069-015-0023-z.
- [30]Drummond AH, Beckett P, Brown PD, Bone EA, Davidson AH, Galloway WA, et al. Preclinical and clinical studies of MMP inhibitors in cancer. *Ann N Y Acad Sci* 878:228—35 (1999).
- [31]Fan H, Jiang W, Li H, Fang M, Xu Y, Zheng J. MMP-1/2 and TIMP-1/2 expression levels, and the levels of collagenous and elastic fibers correlate with disease progression in a hamster model of tongue cancer. *Oncol Lett* 11:63—8 (2016). doi:10.3892/ol.2015.3837.
- [32]Dolmans GH, Werker PM, Hennies HC, Furniss D, Festen EA, Franke L, et al. Wnt Signaling and Dupuytren's Disease. *N Engl J Med* 365:307—17 (2011). doi:10.1056/NEJMoa1101029.
- [33]Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, et al. Recent Developments in Myofibroblast Biology. *J Pathol* 180:1340 55 (2012). doi:10.1016/j.ajpath.2012.02.004.
- [34]Hutchinson JW, Tierney GM, Parsons SL, Davis TR. Dupuytren's disease and frozen shoulder induced by treatment with a matrix metalloproteinase inhibitor. *J Bone Joint Surg Br* 80:907—8 (1998).
- [35]Felici N, Marcoccio 1, Giunta R, Haerle M, Leclercq C, Pajardi G, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Project: Reaching Consensus on a Definition of Recurrence. *Handchirurg Mikrochirurg Plast Chir* 46(6):350-4 (2014). doi:10.1055/s-0034-1394420.
- [36]Satish L, Palmer B, Liu F, Papatheodorou L, Rigatti L, Baratz ME, et al. Developing an animal model of Dupuytren's disease by orthotopic transplantation of human fibroblasts into athymic rat. *BMC Musculoskelet Disord* 16:138 (2015). doi:10.1186/s12891-015-0597-z.



[37]Hovius SER, Kan HJ, Verhoekx JSN, Kfiouri RK.
Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF): A

Regenerative Approach to Dupuytren Contracture. Clin Plas
Surg 42:375 81 (2015). doi:10.1016/j.cps.2015.03.006.

8.9-. PROPUESTAS DE FUTURO

La Contractura de Dupuytren es un trastorno fibroproliferativo que afecta a la palma de la mano provocando la flexión mantenida de los dedos por la contracción de la cuerda fibrosa. Los tratamientos actuales son sintomáticos destinados a eliminar parte del tejido afecto y permitir la funcionalidad de la mano. El principal problema en el tratamiento a largo plazo siguen siendo las recurrencias.

La colagenasa clostridium histolyticum como tratamiento farmacológico permite la degradación selectiva de una zona de la cuerda permitiendo la funcionalidad del dedo afecto. La asociación de un hidrogel con la colágenasa permitirá aumentar el tiempo de efecto de la misma, pero en la contractura de Dupuytren la rotura y desaparición de la cuerda con la pauta actual hacen innecesario este aumento del tiempo de acción local.

Nuestra hipótesis se basa en la asociación a este complejo colágenasa-hidrogel de un tercer fármaco (anti-TGF β) que actúe a nivel de la matriz extracelular desestructurada, en la fase proliferativa de la respuesta de cura de herida que acontece tras la administración de colágenasa para la actuación directa sobre el paso de fibroblasto a miofibroblasto, semejando en la medida de lo posible la actuación que tienen los fármacos en los cultivos celulares.

La parte correspondiente a este apartado se presenta en forma de artículo. Este artículo se encuentra actualmente en fase de revisión en la revista ***Musculoskeletal Surgery***.

PREVENTION OF RECURRENCES IN DUPUYTREN CONTRACTURE.

ARE WE IN THE RIGHT SIDE?

Pendiente de Publicación:

Pendiente de aceptación en revista

Autores:

Rafael Sanjuan-Cerveró ^{1,3}

Francisco J Carrera-Hueso ²

FILIACIÓN

1 MS. Orthopaedics and Traumatology Surgery.
Hospital de Denia, Partida Beniadlà, S/N, Denia,
Alicante 03700, Spain.

2 Pharm D. Pharmacy Service. Hospital DrMoliner.
Porta Coeli s/n Serra, 46118 Valencia, Spain.

3 PhD Student. University of Granada, Spain.

ABSTRACT

Dupuytren contracture is a fibroproliferative disorder affecting the palm of the hand causing a sustained flexion of the fingers due to fibrous cord contracture. Current treatment options are symptomatic and aim at removing part of the affected tissue to restore hand functionality. Recurrence remains the greatest challenge for achieving long-term successful treatment.

Collagenase clostridium histolyticum, as a pharmacological treatment, achieves the selective degradation of a portion of the cord, thus enabling the affected finger's functionality. The association of a hydrogel with the collagenase increases the action time of the latter. However, in Dupuytren's contracture, the breakage and degradation of the cord that occur with current treatment make this increase in local action time unnecessary.

Our hypothesis is based on the association to that collagenase-hydrogel complex of a third drug (anti-TGFβ) acting at the unstructured extracellular matrix, in the proliferative phase of the response of wound healing that takes place after the administration of collagenase for direct action on the transformation of fibroblast into myofibroblast, thus resembling as far as possible the actions drugs have on cell cultures.

KEY WORDS

Dupuytren Disease, Recurrence, Collagenase, Hidrogel.

INTRODUCTION

Dupuytren contracture (DC) is a fibroproliferative disorder affecting the palm of the hand. It is a benign process characterized by the initial appearance of nodes that evolve into fibrous cords which cause a progressive contracture in flexion of the fingers. These cords are made up of collagen types I and III, mainly produced by myofibroblasts. Treatment is based on action on the affected fascia. Currently, the most frequently used treatment is partial fasciectomy (FSC), which consists of the resection of the affected fascia using surgical techniques. Non-surgical or pharmacological treatment with collagenase clostridium histolyticum (CCH) is being used more and more, with mid-term clinical outcomes similar to those after surgery (Alfonso-Rodríguez et al., 2014) based on the degradation of the cord's collagen.

However, there is as yet no complete cure in sight for DC. Currently, the condition is not curable, and it affects not just the area where there is clinical manifestation, but possibly the entire palm (Alfonso-Rodríguez et al., 2014). This can be seen, for example, in the occurrence of recurrences that, to a greater or lesser extent, end up affecting most patients. Although various etiological factors play a role, the basic or fundamental etiology of the pathology remains unknown (Dias et al., 2013). The factors influencing the development of recurrences even after adequate treatment also remain unclear. Despite the efforts of several groups such as the Dupuytren Foundation ("Dupuytren Foundation Archives ~ Dupuytren Foundation," n.d.) to improve early diagnosis, current treatment options aim to alleviate the clinical manifestations of the disease. The methods used produce a gap in the pathological tissue that enables normal mobility of the finger by creating a sort of "firewall" of non-pathological scar tissue with no cord (Hueston, 1984).

DC, unlike other fibroproliferative disorders, does not endanger the patient's life nor is it clinically incapacitating in the initial stages. In fact, many DC patients reject aggressive treatment, particularly in the initial or moderate phases of the disease, because they are still able to perform most of their professional and leisure activities with minimal discomfort. Hence, conservative and minimally invasive options are preferred by these patients (Leskelä et al., 2016). Based on this, pharmacological treatment for DC should meet a series of requirements. Local action is fundamental; the administration of treatment options that have troublesome adverse effects is not workable with a benign disease. Adverse events should be local and minor, as much as possible. And the goal should be to greatly reduce or even eliminate recurrences. This is in accordance with the statements by patients who say what they are seeking are treatment options offering low rates of recurrence, complete finger extension and minimal convalescence (Kan et al., 2016).

What patients are looking for most is a treatment option that will prevent recurrences. However, many of the proposed options have turned out to be unsuccessful in practice. Our hypothesis is based on the optimal moment of action for the medications used with the objective of preventing recurrences. The possibility of using vehicles for initial treatment with CCH associated with another drug that will act before the development of a recurrent cord is an idea that has not been considered until now, and which might produce good results in the long term. Moving in this direction requires an analysis of both current problems in the administration of treatment options for DC in order to then assess ways to make improvements and available medications for the application of our hypothesis.

PROBLEMS WITH DC RESEARCH

Studies on DC use samples of the disease in the nodular phase (cellular) or in the regressive

phase (fibrous). But the mechanisms triggering the disease are unknown. A recent study (Satish et al., 2015) has succeeded in reproducing DC in animal models, but such progress is far from being ready for clinical application.

Regarding in vitro treatment options, many of them take place objectifying the action of a medication on the fibroblasts/myofibroblasts on collagen lattices (Tse et al., 2004). The problem presented by these studies is that they completely obviate the rest of the extracellular matrix (ECM) involved in the process. Collagen lattices are optimal for assessing the evolution of isolated cellularity and the effects of factors that are soluble in them (Dallon and Ehrlich, 2008), but they do not comprise a “real” comparative field for DC. Alterations in the ECM of DC have been observed, for example, in dermatan sulfate (Nascimento et al., 2016) or in the increase of biglycan deposits (Kozma et al., 2005). Spatial reorganization of the ECM is a crucial turning point for fibroblast activity (Fukamizu and Grinnell, 1990). This is one of the reasons why certain clinical assays (e.g. Tamoxifen) did not produce the expected results (Degreef et al., 2014), after in vitro assays provided promising outcomes (Kuhn et al., 2002).

TREATMENT OPTIONS

CCH has sparked a revolution in DC treatment (Hurst et al., 2009). It allows for replacing a surgical option with a local and minimally invasive alternative. The application of the mixture of the two collagenases enables collagen degradation until the formation of oligomers, which are easily digested by inflammatory cells in the organism, which “clean” the area (Radice et al., 1999). Thus, the inflammatory reaction following the CCH administration is almost constant in all subjects (Sanjuan-Cerveró et al., 2017). This degradation and destructuring of the collagen with the CCH and of the rest of the ECM from the inflammation gives us a chance to act during the scarring process, just when normal scarring

ceases to be normal, and abnormal structuring of the ECM predisposes the formation of CD recurrence.

The end of this first step is collagen degradation. Bromelain (Rubin et al., 2016), with both proteolytic and immunomodulator activity, could be an alternative to CCH, since it theoretically removes the inflammatory problems that CCH presents. Other collagenases, such as those produced by *Vibrio alginolyticum* (Bassetto et al., 2016), could be used, although they should be clinically tested first.

VEHICLE

Recently, a patent (Yu and Wegman, 2016) for a hydrogel that admits CCH, thus extending its effect in the lesion area where it is administered, has been granted. Hydrogel admits approximately 70-80% of CCH, leaving the rest for immediate action. This patent’s design has probably been developed with other objectives rather than DC in mind, such as in action on residual fibrosis secondary to siliconitis (Fischer et al., 2016), where a uniform and progressive degradation of the fibrous capsule is required. In the case of DC, the extension of the medication effect will initially be useless, since the objective of breaking the cord is already achieved with the application as currently used.

However, the administration of CCH with a matrix allows us to consider administering it in conjunction with another medication that acts slowly enough to interrupt the new structuring of pathological ECM. The aim of using such a matrix would be the complete disappearance of the vehicle once the action of the transported drugs has ended, allowing for an extended delivery of the medication. On the other hand, not reabsorbing the hydrogel would not be harmful. It could both act as a means of transport for the two drugs, and as spacer at the lesion, creating a gap in the area where the disease would not reproduce. This last option is

not new: Acellular dermal matrix has already been used as a spacer (Terry et al., 2014).

Another possible option would be introducing both drugs using a biodegradable sponge (Jiang et al., 2017). Although this method has not been specifically tested for CCH, and it will probably be more difficult to adequate such a method to CCH administration, it offers multiple possibilities, acting in the first step as a hemostatic. This would decrease the inflammatory secondary effects observed with the administration of CCH.

There are several options for CCH vehicles. But multiple problems need to be resolved to accomplish this hypothesis: putting two medications in the vehicle, controlling the action times in order to improve the sequential effect of both drugs, passing the liquid combination of the drugs through the syringe, the polymerization at body temperature within the lesion, the dose or the total volume of liquid to be injected (CCH injection under current practices inside the CD cord meets great resistance).

ASSOCIATION AND ACTION TIME

DC is known to be a disease caused by an alteration in the scarring process, sharing characteristics with scar pathologies such as keloids or hypertrophic scars. Different alterations, both at an intracellular and extracellular level, have been described in patients with DC. As previously indicated, the initial mechanism triggering the whole sequence of processes remains unknown. But the administration of CCH with the selective degradation of collagen and ECM de-structuring are ways of restoring the affected area to as it was prior to the pathological tissue creation. The problem lies in assessing at which precise moment to act in order to interrupt the formation of an abnormal collagen deposit without altering the normal scarring process.

In our scheme, the actuation of a second drug could take place at different moments,

considering normal scarring times. The basic concept of this idea would be acting in the same way as when isolation methods are used in cell cultures: Collagen digestion allows for leaving the cells “floating” in the de-structured ECM, thus making it possible for the drugs to act directly on them. In this way, treatments could act just as they do in cell cultures. The most appropriate action time would comprise a period from 3 days to 2 weeks, a time span that covers the proliferative phase of the wound’s healing process (Velnar et al., 2009). During this phase, different things could be done at different levels:

- Partial inhibition of fibronectin: Fibronectin acts as a guide for the fibroblasts for the invasion of the wound bed together with the hyaluronic acid. Aya (Aya and Stern, 2014) indicates that hyaluronic acid is mitogenic for fibroblasts and is activated by TGF β -1. Thus, the inhibition of any of these two substances will reduce the number of fibroblasts. Furthermore, it should be noted that DC involves a huge quantity of TGF β -1 in an inactive form of the ECM (Augoff et al., 2006) bond to decorin, a proteoglycan. The action of a TGF β inhibitor at this moment could provide good results.

- Collagen formation: In initial stages of the scarring process, the predominant collagen is type III, which is subsequently replaced by type I, corresponding to the mature forms of the scar. Collagen III predominates in DC. The selective action of a collagenase selectively affecting collagen III from the second week on, would be a possible solution. Zhang (Zhang et al., 2016) managed to create peptide-conjugated polymeric micelles that contain Metalloproteinase (MMP) 2 and 9. Thus, MMP action would be achieved at the specific site and with a time delay. This option would be similar to perpetuating CCH action in a selective way, since MMP basically act as collagenolytic and gelatinolytic agents (Wells et al., 2015). However, local MMP action could extend the inflammatory process, since it would be

stimulated by collagen's degradation products (Radice et al., 1999). Alterations in the ratio of MMP and its inhibitors (TIMP), present in DC (Ulrich et al., 2009) should be taken into account.

- From fibroblast to myofibroblast: The interruption of this process might be the specific moment to prevent the development of recurrences. Myofibroblasts are the characteristic DC cells that cause cord contraction through actin filaments (Gabbiani and Majno, 1972). It has already been described that therapies preventing the contraction of myofibroblasts could prevent the contraction and subsequent continuous remodeling of ECM (Verhoekx et al., 2013). Pirfenidone (Zhou et al., 2016) acts at this level, inhibiting the functions mediated by TGF β -1 in the cells. 5-fluorouracil has also been tested in DC at this level, reducing the fibroblast and myofibroblast differentiation ratios, and their contractility (Bulstrode et al., 2004). In this step, the activation of transformation by TGF β is fundamental.

- Other options, not specifically tested for DC, could also be considered, such as Halofuginone (Pines and Spector, 2015), an alkaloid with activity on Smad-3 phosphorylation and anti-fibrotic and anti-inflammatory effects, Avotermin (So et al., 2011), selective human recombinant TGF β 3 used in the reduction of hypertrophic scars and keloids, as well as several treatment options under investigation for other fibroproliferative disorders.

DISCUSSION

Our hypothesis has already been partially developed. In a clinical assay, the oral administration of Tamoxifen controlled the recurrence rate until the end of the treatment (Degreef et al., 2014) after performing the fasciectomy. Other substances have been postulated for DC treatment, and they could be successful under these conditions. Among them, we note especially relaxin (Kang et al.,

2014), IGF-II (Adzick and Lorenz, 1994), anti-TNF α (Border et al., 1992), or imiquimod (Namazi, 2006).

Anti-TGF β would be the ideal candidate for the concomitant administration of this preparation. The application of TGF β antibodies into the wound healing moment involves the reduction of TGF β native levels, prevents the auto-induction of TGF β mRNA, and limits the infiltration of macrophages and the subsequent release of TGF β (Adzick and Lorenz, 1994). One of the administration paths for these antibodies is in the form of Decorin (Border et al., 1992). Anti-TGF β can be administered in different ways: RNA-based technologies, monoclonal antibodies acting at the α v β 6 integrin level preventing the activation of latent TGF β , small molecules and drugs that have demonstrated an anti-TGF β effect, such as tramilast, losartan, glitazone, inatinib mesylate or pirfenidone (Varga and Pasche, 2008). Another advantage of acting on the TGF β level is the blockage of the main activation pathways for myofibroblasts, since TGF β participates in the signaling pathways of β -catenin, thrombospondin, protein kinase or smad (Varga and Pasche, 2008). Blocking these pathways at the cytoplasm or membrane levels would prevent the transformation of fibroblasts into myofibroblasts. Anti-TGF β needs to bind to the matrix for its delayed action. The formation of a lipogel for the skin application of the P144© peptide, similar to biglycan interacting with decorin, has been used in scleroderma models in mice (Qiu et al., 2015; Santiago et al., 2005). This could constitute a means of adaptation to the matrix. Another example is the anti-TGF β 2 nanosynthesized together with polyethylenimine forming complexes inside poly(lactide-co-glycolide) microspheres for the post-surgical treatment in glaucoma surgery tested on mice (Gomes dos Santos et al., 2006).

The proposed current perspectives are various and varied. Apart from the cited drugs, additional examples include selective blockage

of cell signaling pathways, genetic therapy at a growth factors level, or the selective action on integrins. This hypothesis needs to be tested first for the effectiveness of CCH-hydrogel association and then with anti-TGF β incorporation. In cases treated with surgery, the preparation could consist of only the vehicle and the associated drug after cord resection. In cases with multiple affected radii, this option would allow for the sequential and progressive treatment of the different radii according to affectation, letting patients program their treatment to minimize the effects on their daily lives.

Under this hypothesis, one of the CCH administration contraindications might disappear: direct administration on the nodules. The concomitant use of imaging techniques, such as echography or MR, already applied in DC, would allow for the objectivation of the incipient nodules' presence and the administration of the compound to prevent subsequent contractures in the flexion. The application of the CCH-hydrogel-anti-TGF β compound in this case, would dissolve the ECM and let the anti-TGF β act directly on the fibroblast, preventing its transformation into myofibroblast, and therefore, cord development.

Our hypothesis states that the administration of CCH using a vehicle (hydrogel) associated with another pharmacological treatment (anti-TGF β) could prevent recurrence in DC. The destructure of ECM after collagenolysis with CCH action would let the associated drug act at the moment just prior to new local creation of pathological fibrous tissue, and with few adverse events.

REFERENCES

- Adzick, N.S., Lorenz, H.P., 1994. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Ann. Surg.* 220 1 , 10–18.
- Alfonso-Rodríguez, C.-A., Garzón, I., Garrido-Gómez, J., Oliveira, A.-C.-X., Martín-Piedra, M.-Á., Scionti, G., Carriel, V., Hernández-Cortés, P., Campos, A., Alaminos, M., 2014. Identification of Histological Patterns in Clinically Affected and Unaffected Palm Regions in Dupuytren's Disease. *PLOS ONE* 9 11 , e112457. doi:10.1371/journal.pone.0112457
- Augoff, K., Ratajczak, K., Gosk, J., Tabola, R., Rutowski, R., 2006. Gelatinase A Activity in Dupuytren's Disease. *J. Hand Surg.* 31 10 , 1635–1639. doi:10.1016/j.jhsa.2006.08.007
- Aya, K.L., Stern, R., 2014. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.* 22 5 , 579–593. doi:10.1111/wrr.12214
- Bassetto, F., Maschio, N., Abatangelo, G., Zavan, B., Scarpa, C., Vindigni, V., 2016. Collagenase From *Vibrio alginolyticus* Cultures: Experimental Study and Clinical Perspectives. *Surg. Innov.* 23 6 , 557–562. doi:10.1177/15533506166660630
- Border, W.A., Noble, N.A., Yamamoto, T., Harper, J.R., Yamaguchi, Y. u, Pierschbacher, M.D., Ruoslahti, E., 1992. Natural inhibitor of transforming growth factor-beta protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 360 6402 , 361–364. doi:10.1038/360361a0
- Bulstrode, N.W., Bisson, M., Jemec, B., Pratt, A.L., McGruther, D.A., Grobbelaar, A.O., 2004. A prospective randomised clinical trial of the intra-operative use of 5-fluorouracil on the outcome of dupuytren's disease. *J. Hand Surg. Edinb. Scotl.* 29 1 , 18–21.
- Dallon, J.C., Ehrlich, H.P., 2008. A review of fibroblast-populated collagen lattices. *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.* 16 4 , 472–479. doi:10.1111/j.1524-475X.2008.00392.x
- Degreef, I., Tejpar, S., Sciort, R., De Smet, L., 2014. High-dosage tamoxifen as neoadjuvant treatment in minimally invasive surgery for Dupuytren disease in patients with a strong predisposition toward fibrosis: a randomized controlled trial. *J. Bone Joint Surg. Am.* 96 8 , 655–662. doi:10.2106/JBJS.L.01623
- Dias, J.J., Singh, H.P., Ullah, A., Bhowal, B., Thompson, J.R., 2013. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. *J. Hand Surg.* 38 10 , 1987–1993. doi:10.1016/j.jhsa.2013.05.038
- Dupuytren Foundation Archives ~ Dupuytren Foundation [WWW Document], n.d. URL <https://dupuytren.org/category/dupuytren-foundation/> (accessed 1.31.17).
- Fischer, S., Diehm, Y., Henzler, T., Berger, M.R., Kolbenschlag, J., Latz, A., Bueno, E.M., Hirche, C., Kneser, U., Pomahac, B., 2016. Long-Term Effects of the Collagenase of the Bacterium *Clostridium histolyticum* for the Treatment of Capsular Fibrosis After Silicone Implants. *Aesthetic Plast. Surg.* 1–10. doi:10.1007/s00266-016-0724-8
- Fukamizu, H., Grinnell, F., 1990. Spatial organization of extracellular matrix and fibroblast activity: effects of serum,

- transforming growth factor beta, and fibronectin. *Exp Cell Res* 190. doi:10.1016/0014-4827(90)90197-I
- Gabbiani, G., Majno, G., 1972. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *Am J Pathol* 66.
- Gomes dos Santos, A.L., Bochot, A., Doyle, A., Tsapis, N., Siepmann, J., Siepmann, F., Schmalzer, J., Besnard, M., Behar-Cohen, F., Fattal, E., 2006. Sustained release of nanosized complexes of polyethylenimine and anti-TGF- β 2 oligonucleotide improves the outcome of glaucoma surgery. *J. Controlled Release* 112 3 , 369–381. doi:10.1016/j.jconrel.2006.02.010
- Hueston, J.T., 1984. "Firebreak" grafts in Dupuytren's contracture. *Aust. N. Z. J. Surg.* 54 3 , 277–281.
- Hurst, L.C., Badalamente, M.A., Hentz, V.R., Hotchkiss, R.N., Kaplan, F.T.D., Meals, R.A., Smith, T.M., Rodzvilla, J., 2009. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture. *N. Engl. J. Med.* 361 10 , 968–979. doi:10.1056/NEJMoa0810866
- Jiang, X., Wang, Y., Fan, D., Zhu, C., Liu, L., Duan, Z., 2017. A novel human-like collagen hemostatic sponge with uniform morphology, good biodegradability and biocompatibility. *J. Biomater. Appl.* 088532821668766. doi:10.1177/0885328216687663
- Kan, H.J., de Bekker-Grob, E.W., van Marion, E.S., van Oijen, G.W., van Nieuwenhoven, C.A., Zhou, C., Hovius, S.E.R., Selles, R.W., 2016. Patients' Preferences for Treatment for Dupuytren's Disease: A Discrete Choice Experiment. *Plast. Reconstr. Surg.* 137 1 , 165–173. doi:10.1097/PRS.0000000000001878
- Kang, Y.-M., Choi, Y.-R., Yun, C.-O., Park, J.-O., Suk, K.-S., Kim, H.-S., Park, M.-S., Lee, B.-H., Lee, H.-M., Moon, S.-H., 2014. Down-regulation of collagen synthesis and matrix metalloproteinase expression in myofibroblasts from dupuytren nodule using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *J. Orthop. Res.* 32 4 , 515–523. doi:10.1002/jor.22535
- Koźma, E.M., Olczyk, K., Wisowski, G., Głowacki, A., Bobiński, R., 2005. Alterations in the extracellular matrix proteoglycan profile in Dupuytren's contracture affect the palmar fascia. *J. Biochem. (Tokyo)* 137 4 , 463–476. doi:10.1093/jb/mvi054
- Kuhn, M.A., Wang, X., Payne, W.G., Ko, F., Robson, M.C., 2002. Tamoxifen Decreases Fibroblast Function and Downregulates TGF(beta2) in Dupuytren's Affected Palmar Fascia. *J Surg Res* 103. doi:10.1006/jsre.2001.6350
- Leskelä, R.-L., Herse, F., Torkki, P., Laine, J., Viikuna, T., Raatikainen, T., 2016. Analysis of the adoption of new health technology: the case of Dupuytren's disease. *Int. J. Healthc. Technol. Manag.* 15 3 , 210–227. doi:10.1504/IJHTM.2016.078360
- Namazi, H., 2006. Imiquimod: a potential weapon against Dupuytren contracture. *Med. Hypotheses* 66 5 , 991–992. doi:10.1016/j.mehy.2005.09.052
- Nascimento, P.C.H., Kobayashi, E.Y., LENZI, L.G. de S., dos Santos, J.B.G., Nader, H.B., Faloppa, F., 2016. GLYCOSAMINOGLYCANS AND PROTEOGLYCANS IN PALMAR FASCIA OF PATIENTS WITH DUPUYTREN. *Acta Ortop. Bras.* 24 2 , 98–101. doi:10.1590/1413-785220162402154342
- Pines, M., Spector, I., 2015. Halofuginone - the multifaceted molecule. *Mol. Basel Switz.* 20 1 , 573–594. doi:10.3390/molecules20010573
- Qiu, S.S., Dotor, J., Hontanilla, B., 2015. Effect of P144® (Anti-TGF- β) in an "In Vivo" Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PLoS One* 10 12 , e0144489. doi:10.1371/journal.pone.0144489
- Radice, M., Brun, P., Bernardi, D., Fontana, C., Cortivo, R., Abatangelo, G., 1999. Clostridial collagenase releases bioactive fragments from extracellular matrix molecules. *J. Burn Care Rehabil.* 20 4 , 282–291.
- Rubin, G., Rinott, M., Wolovelsky, A., Rozen, N., Rosenberg, L., Shoham, Y., 2016. A new bromelain-based enzyme for the release of Dupuytren's contracture. *Bone Jt. Res.* 5 5 , 175–177. doi:10.1302/2046-3758.55.BJR-2016-0072
- Sanjuan-Cerveró, R., Carrera-Hueso, F.J., Vazquez-Ferreiro, P., Gomez-Herrero, D., 2017. Adverse Effects of Collagenase in the Treatment of Dupuytren Disease: A Systematic Review. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 31 2 , 105–115. doi:10.1007/s40259-017-0211-z
- Santiago, B., Gutierrez-Cañás, I., Dotor, J., Palao, G., Lasarte, J.J., Ruiz, J., Prieto, J., Borrás-Cuesta, F., Pablos, J.L., 2005. Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis. *J. Invest. Dermatol.* 125 3 , 450–455. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23859.x
- Satish, L., Palmer, B., Liu, F., Papatheodorou, L., Rigatti, L., Baratz, M.E., Kathju, S., 2015. Developing an animal model of Dupuytren's disease by orthotopic transplantation of human fibroblasts into athymic rat. *BMC Musculoskelet. Disord.* 16. doi:10.1186/s12891-015-0597-z
- So, K., McGrouther, D.A., Bush, J.A., Durani, P., Taylor, L., Skotny, G., Mason, T., Metcalfe, A., O'kane, S., Ferguson, M.W.J., 2011. Avotermin for scar improvement following scar revision surgery: a randomized, double-blind, within-patient, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Plast. Reconstr. Surg.* 128 1 , 163–172. doi:10.1097/PRS.0b013e318217429b
- Terry, M.J., Sue, G.R., Goldberg, C., Narayan, D., 2014. Hueston revisited: use of acellular dermal matrix following fasciectomy for the treatment of Dupuytren's disease. *Ann. Plast. Surg.* 73 Suppl 2, S178-180. doi:10.1097/SAP.0000000000000133

Tse, R., Howard, J., Wu, Y., Gan, B.S., 2004. Enhanced Dupuytren's disease fibroblast populated collagen lattice contraction is independent of endogenous active TGF- β 2. *BMC Musculoskelet. Disord.* 5 1 , 41. doi:10.1186/1471-2474-5-41

Ulrich, D., Ulrich, F., Piatkowski, A., Pallua, N., 2009. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in cords and nodules of patients with Dupuytren's disease. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 129 11 , 1453–1459. doi:10.1007/s00402-008-0726-3

Varga, J., Pasche, B., 2008. ANTI-TGF- β THERAPY IN FIBROSIS: RECENT PROGRESS AND IMPLICATIONS FOR SYSTEMIC SCLEROSIS. *Curr. Opin. Rheumatol.* 20 6 , 720–728. doi:10.1097/BOR.0b013e32830e48e8

Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V., 2009. The Wound Healing Process: An Overview of the Cellular and Molecular Mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 37 5 , 1528–1542. doi:10.1177/147323000903700531

Verhoekx, J.S.N., Beckett, K.S., Bisson, M.A., McGrouther, D.A., Grobbelaar, A.O., Mudera, V., 2013. The mechanical environment in dupuytren's contracture determines cell contractility and associated MMP-mediated matrix remodeling. *J. Orthop. Res.* 31 2 , 328–334. doi:10.1002/jor.22220

Wells, J.M., Gaggari, A., Blalock, J.E., 2015. MMP generated Matrikines. *Matrix Biol. J. Int. Soc. Matrix Biol.* 44–46, 122–129. doi:10.1016/j.matbio.2015.01.016

Yu, B., Wegman, T.L., 2016. Thermosensitive hydrogel collagenase formulations.

Zhang, X., Wang, X., Zhong, W., Ren, X., Sha, X., Fang, X., 2016. Matrix metalloproteinases-2/9-sensitive peptide-conjugated polymer micelles for site-specific release of drugs and enhancing tumor accumulation: preparation and in vitro and in vivo evaluation. *Int. J. Nanomedicine* 11, 1643–1661. doi:10.2147/IJN.S101030

Zhou, C., Liu, F., Gallo, P.H., Baratz, M.E., Kathju, S., Satish, L., 2016. Anti-fibrotic action of pirfenidone in Dupuytren's disease-derived fibroblasts. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17 1 , 469. doi:10.1186/s12891-016-1326-y

CONCLUSIONES

¿Por qué debería preocuparme por la posteridad?,

¿Qué ha hecho la posteridad por mí?

Groucho Marx (1890-1977)



Resultado tras la extensión de un paciente con estadio II de Tubiana. Se pueden objetivar una pequeña laceración cutánea y signos inflamatorios en la piel.



9-. CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con CCH constituye hoy en día una alternativa eficaz a corto y medio plazo en el tratamiento de la ED.
- 2) El mecanismo de acción de la CCH se basa en la acción enzimática de las dos colagenasas que la componen, mediante la conversión progresiva de las enzimas de colagenasas a gelatinasas provocando la degradación prácticamente completa de la fibra de colágeno.
- 3) Actualmente la valoración de los efectos secundarios al tratamiento con CCH no es uniforme con una valoración poco real y no consensuada. La mayoría de estos efectos secundarios se deben al mecanismo intrínseco del fármaco en el organismo que ocasiona tanto una respuesta inflamatoria como una respuesta inmunológica.
- 4) La efectividad del tratamiento con CCH es mayor al 90%, indicando la correcta administración del fármaco, sin tener este hecho ninguna relación con la presencia de los denominados efectos secundarios.
- 5) La administración del tratamiento con CCH para la ED es un proceso doloroso, cuantificado como dolor patológico en más de la mitad de los pacientes. Hay una estrecha relación entre el dolor en el momento de la infiltración de la CCH y el momento de la extensión del dedo para la rotura de la cuerda de la CD, a pesar del uso de anestésico loco-regional en el segundo paso.
- 6) La administración de anestesia loco-regional en el momento de la infiltración del fármaco, disminuye ostensiblemente el dolor percibido en todo el proceso por el paciente, sin afectar la acción local del tratamiento.
- 7) Las laceraciones cutáneas son percibidas por los pacientes como el efecto secundario del tratamiento más incapacitante, sin embargo, no provocan ninguna repercusión funcional pasados aproximadamente 12

días del tratamiento y no dejan ninguna repercusión funcional, curando completamente todas ellas.

- 8) La valoración mediante un meta-análisis que compara la CCH con otras técnicas empleadas en el tratamiento de la ED nos indica que el resultado clínico es similar a medio plazo y que la tasa de efectos secundarios es mayor para la CCH. Sin embargo, la consideración sólo de los efectos secundarios mayores comparando la CCH con la FSC indica que la tasa de complicaciones es la misma.
- 9) La valoración de resultados a un año del tratamiento con CCH indica que es un tratamiento eficaz, con una baja tasa de recurrencias en el tiempo y con un mejor resultado en aquellas afectaciones en dedos centrales, con solo una articulación afectada y en la articulación MCF. No influyen los factores predisponentes y de riesgo en la efectividad del tratamiento con CCH.
- 10) En el caso de las recurrencias, a pesar de que el aspecto clínico pueda diferir con respecto de las recurrencias tras un tratamiento quirúrgico clásico, el estudio anatómico-patológico no muestra diferencias entre las muestras obtenidas tras un tratamiento primario con FSC o de CCH.
- 11) La aparición del tratamiento con CCH y su relación con colagenasas endógenas ayuda a dilucidar tanto el proceso fisiopatológico primario de la ED como la posible relación de este procesos con otras enfermedades fibroproliferativas, alteraciones de la cicatrización, fibrosis e incluso algunos tipos de cáncer.
- 12) Atendiendo a esta última premisa, la utilización de la CCH o cualquier otro fármaco que provoque la destrucción de la matriz extracelular, junto con un vehículo (un hidrogel, por ejemplo) que contenga un fármaco capaz de actuar directamente de modo retardado sobre el miofibroblasto (un AntiTGF- β por ejemplo) podría evitar la aparición de recurrencias en la ED.





REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

*No dejaremos de explorar
y el fin de nuestra exploración,
será encontrar el punto de partida
y conocer el lugar por primera vez*

T.S. Eliot (1888 - 1965).



Infiltración con colagenasa *Clostridium Histolyticum* a nivel de una cuerda del abductor digiti quinti en paciente afecto de enfermedad de Dupuytren



10-. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S.** 2014. *Cellular and Molecular Immunology E-Book*. 8th Edition, Philadelphia, USA: Elsevier Health Sciences.
- Abe, Y., Rokkaku, T., Kuniyoshi, K., Matsudo, T. and Yamada, T.** 2007. Clinical results of dermofasciectomy for Dupuytren's disease in Japanese patients. *The Journal of Hand Surgery: European Volume*, 32(4): 407–410.
- Adamietz, B., Keilholz, L., Grünert, J. and Sauer, R.** 2001. Die Radiotherapie des Morbus Dupuytren im Frühstadium Langzeitresultate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren. *Strahlentherapie und Onkologie*, 177(11): 604–610.
- Adzick, N.S. and Lorenz, H.P.** 1994. Cells, matrix, growth factors, and the surgeon. The biology of scarless fetal wound repair. *Annals of Surgery*, 220(1): 10–18.
- Akhavani, M.A., McMurtrie, A., Webb, M. and Muir, L.** 2015. A review of the classification of Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 40(2): 155–165.
- Alberton, F. et al.** 2014. Efficacy and safety of collagenase Clostridium histolyticum injection for Dupuytren contracture: report of 40 cases. *MUSCULOSKELETAL SURGERY*, 98(3): 225–232.
- Alfonso-Rodríguez, C.-A. et al.** 2014. Identification of Histological Patterns in Clinically Affected and Unaffected Palm Regions in Dupuytren's Disease. *PLoS ONE*, 9(11).
- Arcidiacono, B. et al.** 2017. Expression of matrix metalloproteinase-11 is increased under conditions of insulin resistance. *World Journal of Diabetes*, 8(9): 422–428.
- Atroshi, I. et al.** 2015. Collagenase treatment of Dupuytren's contracture using a modified injection method. *Acta Orthopaedica*, 86(3): 310–315.
- Atroshi, I., Strandberg, E., Lauritzson, A., Ahlgren, E. and Waldén, M.** 2014. Costs for collagenase injections compared with fasciectomy in the treatment of Dupuytren's contracture: a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 4(1): e004166.
- Augoff, K., Ratajczak, K., Gosk, J., Tabola, R. and Rutowski, R.** 2006. Gelatinase A Activity in Dupuytren's Disease. *Journal of Hand Surgery*, 31(10): 1635–1639.

- Aya, K.L. and Stern, R.** 2014. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 22(5): 579–593.
- Badalamente, M.A. and Hurst, L.C.** 2000. Enzyme injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery*, 25(4): 629–636.
- Badalamente, M.A. and Hurst, L.C.** 2007. Efficacy and Safety of Injectable Mixed Collagenase Subtypes in the Treatment of Dupuytren's Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 32(6): 767–774.
- Badalamente, M.A., Hurst, L.C. and Hentz, V.R.** 2002. Collagen as a clinical target: Nonoperative treatment of Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery*, 27(5): 788–798.
- Bailey, A.J., Tarlton, J.F., Van der Stappen, J., Sims, T.J. and Messina, A.** 1994. The continuous elongation technique for severe Dupuytren's disease. A biochemical mechanism. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 19(4): 522–527.
- Baird, K.S., Crossan, J.F. and Ralston, S.H.** 1993. Abnormal growth factor and cytokine expression in Dupuytren's contracture. *J Clin Pathol*, 46.
- Balaguer, T. et al.** 2009. Histological staging and Dupuytren's disease recurrence or extension after surgical treatment: a retrospective study of 124 patients. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 34(4): 493–496.
- Baltzer, H. and Binhammer, P.A.** 2013. Cost-effectiveness in the management of Dupuytren's contracture A Canadian cost-utility analysis of current and future management strategies. *Bone & Joint Journal*, 95-B(8): 1094–1100.
- Baur, E.-M.** 2017. Minimally Invasive Treatment of Dupuytren Contracture: Collagenase Versus PNF. In: **Werker, P.M.N., Dias, J., Eaton, C., Reichert, B. and Wach, W. (eds.)**. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer International Publishing, PP: 251–258.
- Baur, E.-M., Zimmermann, R., Muller, V. and Mair, W.** 2016. Minimally Invasive Treatment of Dupuytren Collagenase Versus PNF. *HAND*, 11(1 suppl): 82S–82S.
- Bayat, A. and McGrouther, D.** 2006. Management of Dupuytren's disease – clear advice for an elusive condition. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 88(1): 3–8.
- Bazin, S. et al.** 1980. Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren's disease lesions. *European Journal of Clinical Investigation*, 10(1): 9–16.

- Bear, B.J. et al.** 2017. Treatment of Recurrent Dupuytren Contracture in Joints Previously Effectively Treated With Collagenase Clostridium histolyticum. *The Journal of Hand Surgery*, 42(5): 391.e1-391.e8.
- Beaton, D.E., Wright, J.G., Katz, J.N. and Upper Extremity Collaborative Group.** 2005. Development of the QuickDASH: comparison of three item-reduction approaches. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 87(5): 1038–1046.
- Beaudreuil, J. et al.** 2011. Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM) scale: Development and validation of a tool to assess Dupuytren's disease-specific disability. *Arthritis Care & Research*, 63(10): 1448–1455.
- Bebbington, E. and Furniss, D.** 2015. Linear regression analysis of Hospital Episode Statistics predicts a large increase in demand for elective hand surgery in England. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 68(2): 243–251.
- Becker, G.W. and Davis, T.R.C.** 2010. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease – a systematic review. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 35(8): 623–626.
- Bell, R.C. and Furness, J.A.** 1977. A study of the effect of recurrent trauma on the development of Dupuytren's contracture. *British Journal of Plastic Surgery*, 30(2): 149–150.
- Betz, N. et al.** 2010. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et Al]*, 186(2): 82–90.
- Bijur, P.E., Latimer, C.T. and Gallagher, E.J.** 2003. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 10(4): 390–392.
- Black, E.M. and Blazar, P.E.** 2011. Dupuytren Disease: An Evolving Understanding of an Age-old Disease. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 19(12): 746–757.
- Border, W.A. and Noble, N.A.** 1994. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med*, 331.
- Bowley, E., O'Gorman, D.B. and Gan, B.S.** 2007. β -Catenin Signaling in Fibroproliferative Disease. *Journal of Surgical Research*, 138(1): 141–150.
- Bradley, J. and Warwick, D.** 2016. Patient Satisfaction With Collagenase. *The Journal of Hand Surgery*, 41(6): 689–697.

- Broekstra, D.C. et al.** 2016. Dupuytren disease is highly prevalent in male field hockey players aged over 60 years. *British Journal of Sports Medicine*, : bjsports-2016-096236.
- Budd, H.R., Larson, D., Chojnowski, A. and Shepstone, L.** 2011. The QuickDASH score: a patient-reported outcome measure for Dupuytren's surgery. *Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 24(1): 15–20; quiz 21.
- Bulstrode, N.W. et al.** 2004. A prospective randomised clinical trial of the intra-operative use of 5-fluorouracil on the outcome of dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 29(1): 18–21.
- Burge, P., Hoy, G., Regan, P. and Milne, R.** 1997. Smoking, Alcohol and the Risk of Dupuytren's Contracture. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 79-B(2): 206–210.
- Calderon AM.** 2004. Factores de riesgo de la enfermedad de Dupuytren: revisión sistemática de la evidencia científica | Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 48(02): 105–112.
- Chen, C.C. and Bode, R.K.** 2010. Psychometric Validation of the Manual Ability Measure-36 (MAM-36) in Patients With Neurologic and Musculoskeletal Disorders. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(3): 414–420.
- Chen, N.C., Shauver, M.J. and Chung, K.C.** 2011–a. Cost-Effectiveness of Open Partial Fasciectomy, Needle Aponeurotomy, and Collagenase Injection for Dupuytren Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 36(11): 1826–1834.e32.
- Chen, N.C., Srinivasan, R.C., Shauver, M.J. and Chung, K.C.** 2011–b. A systematic review of outcomes of fasciotomy, aponeurotomy, and collagenase treatments for Dupuytren's contracture. *Hand (New York, N.Y.)*, 6(3): 250–255.
- Chung, K.C., Pillsbury, M.S., Walters, M.R. and Hayward, R.A.** 1998. Reliability and validity testing of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *The Journal of Hand Surgery*, 23(4): 575–587.
- Citron, N. and Messina, J.C.** 1998. The use of skeletal traction in the treatment of severe primary Dupuytren's disease. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 80–B(1): 126–129.
- Collier, I.E. et al.** 2011. Diffusion of MMPs on the Surface of Collagen Fibrils: The Mobile Cell Surface – Collagen Substratum Interface. *PLoS ONE*, 6(9): e24029.

- Craft, R.O. et al.** 2011. Preliminary soft-tissue distraction versus checkrein ligament release after fasciectomy in the treatment of Dupuytren proximal interphalangeal joint contractures. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(5): 1107–1113.
- Crean, S.M., Gerber, R.A., Graverand, M.P.H.L., Boyd, D.M. and Cappelleri, J.C.** 2011. The efficacy and safety of fasciectomy and fasciotomy for Dupuytren's contracture in European patients: a structured review of published studies. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 36(5): 396–407.
- De Salas-Cansado, M., Cuadros, M., Del Cerro, M. and Arandes, J.M.** 2013. Budget impact analysis in Spanish patients with Dupuytren's contracture: Fasciectomy vs. collagenase *Clostridium histolyticum*. *Chirurgie de La Main*, 32(2): 68–73.
- Degreef, I. and De Smet, L.** 2009. Dupuytren's disease: a predominant reason for elective finger amputation in adults. *Acta Chirurgica Belgica*, 109(4): 494–497.
- Degreef, I. and Smet, L.D.** 2012. Cellulose Implants in Dupuytren's Surgery. *Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders*. Springer, Berlin, Heidelberg, PP: 207–211.
- Degreef, I., Tejpar, S., Sciot, R. and De Smet, L.** 2014. High-dosage tamoxifen as neoadjuvant treatment in minimally invasive surgery for Dupuytren disease in patients with a strong predisposition toward fibrosis: a randomized controlled trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96(8): 655–662.
- Degreef, I., Vererfve, P.-B. and De Smet, L.** 2009. Effect of Severity of Dupuytren contracture on disability. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 43(1): 41–42.
- Denkler, K.** 2010. Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty*, 10: e15.
- Denkler, K.A., Vaughn, C.J., Dolan, E.L. and Hansen, S.L.** 2017. Evidence-Based Medicine: Options for Dupuytren's Contracture: Incise, Excise, and Dissolve. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 139(1): 240e–255e.
- Desai, S.S. and Hentz, V.R.** 2011. The Treatment of Dupuytren Disease. *Journal of Hand Surgery*, 36(5): 936–942.
- Descatha, A., Jauffret, P., Chastang, J.-F., Roquelaure, Y. and Leclerc, A.** 2011. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? A review and meta-analysis of an old debate. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12(1): 96.

- Dias, J.J., Singh, H.P., Ullah, A., Bhowal, B. and Thompson, J.R.** 2013. Patterns of recontracture after surgical correction of Dupuytren disease. *The Journal of Hand Surgery*, 38(10): 1987–1993.
- Dibenedetti, D.B., Nguyen, D., Zografos, L., Ziemiecki, R. and Zhou, X.** 2011. Prevalence, incidence, and treatments of Dupuytren's disease in the United States: results from a population-based study. *Hand (New York, N.Y.)*, 6(2): 149–158.
- Dolmans, G.H. et al.** 2011. Wnt Signaling and Dupuytren's Disease. *New England Journal of Medicine*, 365(4): 307–317.
- Dupuytren, G.** 1836. *Leçons orales de clinique chirurgicale, faites à l'Hôtel-Dieu de Paris*. H. Dumont, 628p.
- Dupuytren Research Group.** "Dupuytren Foundation". 2008. [Online] <<https://dupuytrens.org/>> [Oct. 28, 2017].
- Eaton, C.** 2011. Percutaneous Fasciotomy for Dupuytren's Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 36(5): 910–915.
- Ebskov, L.B., Boeckstyns, M.E.H., Sørensen, A.I. and Haugegaard, M.** 1997. Day Care Surgery for Advanced Dupuytren's Contracture. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*, 22(2): 191–192.
- Edwards, I.R. and Aronson, J.K.** 2000. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet (London, England)*, 356(9237): 1255–1259.
- Ehrmantant, W.R., Graham, W.P., Towfighi, J., Mackay, D.R. and Ehrlich, H.P.** 2004. A histological and anatomical profile of pacinian corpuscles from Dupuytren's contracture and the expression of nerve growth factor receptor. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 114(3): 721–727.
- Elliot, D.** 1988–a. The early history of contracture of the palmar fascia. Part 1: The origin of the disease: the curse of the MacCrimmons: the hand of benediction: Cline's contracture. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 13(3): 246–253.
- Elliot, D.** 1988–b. The early history of contracture of the palmar fascia. Part 2: The revolution in Paris: Guillaume Dupuytren: Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 13(4): 371–378.
- Elliot, D. and Ragoowansi, R.** 2005. Dupuytren's Disease Secondary to Acute Injury, Infection or Operation Distal to the Elbow in the Ipsilateral Upper Limb – A Historical Review. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*, 30(2): 148–156.

- Ellis, B. and Bruton, A.** 2002. A study to compare the reliability of composite finger flexion with goniometry for measurement of range of motion in the hand. *Clinical Rehabilitation*, 16(5): 562–570.
- Erdmann, M.W., Quaba, A.A. and Sommerlad, B.C.** 1995. Epithelioid sarcoma masquerading as Dupuytren's disease. *British Journal of Plastic Surgery*, 48(1): 39–42.
- Felici, N. et al.** 2014. Dupuytren contracture recurrence project: reaching consensus on a definition of recurrence. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie: Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Handchirurgie: Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Mikrochirurgie Der Peripheren Nerven Und Gefasse: Organ Der V...*, 46(6): 350–354.
- Fischer, S. et al.** 2017. Long-Term Effects of the Collagenase of the Bacterium *Clostridium histolyticum* for the Treatment of Capsular Fibrosis After Silicone Implants. *Aesthetic Plastic Surgery*, 41(1): 211–220.
- Foissac, R., Camuzard, O., Dumas, P., Dumontier, C. and Chignon-Sicard, B.** 2013. Traitement des brides de la maladie de Dupuytren par la collagénase injectable. *Chirurgie de La Main*, 32(4): 199–205.
- Forget, N.J., Jerosch-Herold, C., Shepstone, L. and Higgins, J.** 2014. Psychometric evaluation of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) with Dupuytren's contracture: validity evidence using Rasch modeling. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15(1): 361.
- Forrester, H.B. et al.** 2013. Genome-Wide Analysis Using Exon Arrays Demonstrates an Important Role for Expression of Extra-Cellular Matrix, Fibrotic Control and Tissue Remodelling Genes in Dupuytren's Disease. *PLoS ONE*, 8(3): e59056.
- Forsman, M., Kallioinen, L., Kallioinen, M. and Ryhänen, J.** 2005. Dupuytren'S Contracture; Increased Cellularity — Proliferation, is There Equality? *Scandinavian Journal of Surgery*, 94(1): 71–75.
- French, P.D., Kitchen, V.S. and Harris, J.R.** 1990. Prevalence of Dupuytren's contracture in patients infected with HIV. *BMJ: British Medical Journal*, 301(6758): 967.
- Fusi, L.** 2009. Macroscopic models for fibroproliferative disorders: A review. *Mathematical and Computer Modelling*, 50(9–10): 1474–1494.
- Gabbiani, G. and Majno, G.** 1972. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. *The American Journal of Pathology*, 66(1): 131–146.

- Gabbiani, G., Ryan, G.B. and Majne, G.** 1971. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia*, 27(5): 549–550.
- García-Olea, A. et al.** 2014. Efectividad del tratamiento de la enfermedad de Dupuytren (ED) mediante fasciotomía enzimática con colagenasa. Estudio multicéntrico cohortes prospectivo. *Rev Iberoam Cir Mano*, 42: 97–106.
- Gerber, R.A., Perry, R., Thompson, R. and Bainbridge, C.** 2011. Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to assess clinical management and costs in England. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12(1): 73.
- Gilpin, D. et al.** 2010. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease. *Journal of Hand Surgery*, 35(12): 2027–2038.e1.
- Gomes dos Santos, A.L. et al.** 2006. Sustained release of nanosized complexes of polyethylenimine and anti-TGF- β 2 oligonucleotide improves the outcome of glaucoma surgery. *Journal of Controlled Release*, 112(3): 369–381.
- Gonzalez, A.M. et al.** 1992. Basic fibroblast growth factor in Dupuytren's contracture. *The American Journal of Pathology*, 141(3): 661–671.
- Haerle, M. et al.** 2015. Treatment of Dupuytren's contracture with collagenase clostridium histolyticum under clinical practice conditions: ReDUCTo study. *Ger Plast Reconstr Aesthet Surg*, 5: Doc6.
- Hansen, K.L., Werlinrud, J.C., Larsen, S., Ipsen, T. and Lauritsen, J.** 2017. Difference in Success Treating Proximal Interphalangeal and Metacarpophalangeal Joints with Collagenase: Results of 208 Treatments. *Plastic and Reconstructive Surgery. Global Open*, 5(4): e1275.
- Hart, M.G. and Hooper, G.** 2005. Clinical associations of Dupuytren's disease. *Postgraduate Medical Journal*, 81(957): 425–428.
- Hay, D.C. et al.** 2014. Surgical findings in the treatment of Dupuytren's disease after initial treatment with clostridial collagenase (Xiaflex). *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 39(5): 463–465.
- Hindman, H.B. et al.** 2003. Regulation of expression of α -smooth muscle actin in cells of Dupuytren's contracture. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 85-B(3): 448–455.

- Hindocha, S., John, S., Stanley, J.K., Watson, S.J. and Bayat, A.** 2006. The Heritability of Dupuytren's Disease: Familial Aggregation and Its Clinical Significance. *Journal of Hand Surgery*, 31(2): 204–210.
- Hinz, B. et al.** 2007. The myofibroblast: one function, multiple origins. *The American Journal of Pathology*, 170(6): 1807–1816.
- Hinz, B. et al.** 2012. Recent Developments in Myofibroblast Biology. *The American Journal of Pathology*, 180(4): 1340–1355.
- Hirata, H. et al.** 2016. Efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* injection for Dupuytren's contracture in non-Caucasian Japanese patients (CORD-J Study): the first clinical trial in a non-Caucasian population. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 42(1): 30–38.
- Hoang, P.** 2016. Dupuytren's contracture treated by collagenase. About a serie of 110 patients. *Hand Surgery and Rehabilitation*, 35(6): 451.
- Hoogerheide, J.C.** 1937. Variability in Morphological and Biochemical Properties of *Clostridium histolyticum* (Weinberg and Seguin). *Journal of Bacteriology*, 34(4): 387–407.
- Hovius, S.E.R., Kan, H.J., Verhoekx, J.S.N. and Khouri, R.K.** 2015. Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF): A Regenerative Approach to Dupuytren Contracture. *Clinics in Plastic Surgery*, 42(3): 375–381.
- Howard, J.C. et al.** 2003. Elevated levels of β -catenin and fibronectin in three-dimensional collagen cultures of Dupuytren's disease cells are regulated by tension in vitro. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 4(1): 16.
- Hu, B. and Phan, S.H.** 2013. Myofibroblasts. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(1): 71–77.
- Hueston, J.T.** 1971. Enzymic fasciotomy. *The Hand*, 3(1): 38–40.
- Hueston, J.T.** 1984–a. Dermofasciectomy for Dupuytren's disease. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute*, 44(2): 224–232.
- Hueston, J.T.** 1984–b. "Firebreak" grafts in Dupuytren's contracture. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 54(3): 277–281.
- Hupez, A. et al.** 2017. Comparative study of collagenase injections versus fasciectomy in Dupuytren's contracture: a 1-year follow-up. *Louvain Médical*, 136: 231.
- Hurst, L.C. et al.** 2009. Injectable Collagenase *Clostridium Histolyticum* for Dupuytren's Contracture. *New England Journal of Medicine*, 361(10): 968–979.

- Hutchinson, J.W., Tierney, G.M., Parsons, S.L. and Davis, T.R.** 1998. Dupuytren's disease and frozen shoulder induced by treatment with a matrix metalloproteinase inhibitor. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 80(5): 907–908.
- Inês, M., Silverio, N.M. and Erdogan-Ciftci, E.** 2011. PMS43 Cost-Minimization Analysis of Collagenase Clostridium Histolyticum Compared with Fasciectomy in Patients with Dupuytren'S Contracture in Portugal. *Value in Health*, 14(7): A310.
- International Dupuytren Society.** "Dupuytren's Contracture - International Dupuytren Society". 2017. [Online] <<http://www.dupuytren-online.info/>> [Oct. 28, 2017].
- Iqbal, S.A. et al.** 2012. Identification of mesenchymal stem cells in perinodular fat and skin in Dupuytren's disease: a potential source of myofibroblasts with implications for pathogenesis and therapy. *Stem Cells and Development*, 21(4): 609–622.
- Jenkins, C., Tredgett, M., Mason, W., Field, J. and Engelke, D.** 2014. Clinical resource and financial implications of collagenase injection use compared to fasciectomy for Dupuytren's contracture. *Bone & Joint Journal Orthopaedic Proceedings Supplement*, 96-B(SUPP 5): 20–20.
- Johnston, P. et al.** 2007. A complete expression profile of matrix-degrading metalloproteinases in Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery*, 32(3): 343–351.
- Johnston, P., Larson, D., Clark, I.M. and Chojnowski, A.J.** 2008. Metalloproteinase gene expression correlates with clinical outcome in Dupuytren's disease. *J Hand Surg Am Vol*, 33.
- Kadler, K.E.** 2017. Fell Muir Lecture: Collagen fibril formation in vitro and in vivo. *International Journal of Experimental Pathology*, 98(1): 4–16.
- Kan, H.J. et al.** 2016. Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF) versus Limited Fasciectomy in Patients with Primary Dupuytren's Contracture: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(6): 1800–1812.
- Kan, H.J. et al.** 2017. Recurrence of Dupuytren's contracture: A consensus-based definition. *PLOS ONE*, 12(5): e0164849.
- Kang, Y.-M. et al.** 2014. Down-regulation of collagen synthesis and matrix metalloproteinase expression in myofibroblasts from dupuytren nodule using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *Journal of Orthopaedic Research*, 32(4): 515–523.

- Khuri, R.K. et al.** 2013. Percutaneous aponeurotomy and lipofilling: a regenerative alternative to flap reconstruction? *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(5): 1280–1290.
- Knobloch, K., Kuehn, M., Papst, S., Kraemer, R. and Vogt, P.M.** 2011. German Standardized Translation of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire for Patient-Related Outcome Measurement in Dupuytren Disease: *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1): 39e–40e.
- Koźma, E.M., Głowacki, A., Olczyk, K. and Ciecierska, M.** 2007. Dermatan sulfate remodeling associated with advanced Dupuytren's contracture. *Acta Biochim Pol*, 54: 821–830.
- Krefter, C., Marks, M., Hensler, S., Herren, D.B. and Calcagni, M.** 2017. Complications after treating Dupuytren's disease. A systematic literature review. *Hand Surgery & Rehabilitation*, 36(5): 322–329.
- Lam, W.L., Rawlins, J.M., Karoo, R.O.S., Naylor, I. and Sharpe, D.T.** 2010. Revisiting Luck's classification: a histological analysis of Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 35(4): 312–317.
- Lanting, R., Broekstra, D.C., Werker, P.M.N. and van den Heuvel, E.R.** 2014. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Dupuytren Disease in the General Population of Western Countries: *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(3): 593–603.
- Larsen, S. et al.** 2015. Genetic and environmental influences in Dupuytren's disease: a study of 30,330 Danish twin pairs. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 40(2): 171–176.
- Larson, D.** 2012. The relative responsiveness of patient-rated outcome measures in evaluating clinical change after Dupuytren's surgery: A literature review and prospective observational pilot study. *Hand Therapy*, 17(3): 52–59.
- Laurence, D.R. and Carpenter, J. (eds.)**. 1998. *A Dictionary of Pharmacology and Allied Topics*. 2nd Edition, Amsterdam |, Netherlands: Elsevier Science & Technology, 388p.
- Lauritzson, A. and Atroshi, I.** 2017. Collagenase injections for Dupuytren's disease: prospective cohort study assessing 2-year treatment effect durability. *BMJ Open*, 7(3): e012943.
- Leclère, F.-M., Mathys, L. and Vögelin, E.** 2014. [Collagenase injection in Dupuytren's disease, evaluation of the ultrasound assisted technique]. *Chirurgie De La Main*, 33(3): 196–203.

- Leskelä, R.-L. et al.** 2016. Analysis of the adoption of new health technology: the case of Dupuytren's disease. *International Journal of Healthcare Technology and Management*, 15(3): 210–227.
- Lipman, M.D., Carstensen, S.E. and Deal, D.N.** 2016. Trends in the Treatment of Dupuytren Disease in the United States Between 2007 and 2014. *HAND*, : 1558944716647101.
- Luck, J.V.** 1959. Dupuytren's Contracture. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 41(4): 635–664.
- Macey, A.C. et al.** 1995. Outcomes of hand surgery. British Society for Surgery of the Hand. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 20(6): 841–855.
- Manning, C.J., Delaney, R. and Hayton, M.J.** 2014. Efficacy and tolerability of Day 2 manipulation and local anaesthesia after collagenase injection in patients with Dupuytren's contracture. *Journal of Hand Surgery-European Volume*, 39(5): 466–471.
- Maravic, M. and Landais, P.** 2005. Dupuytren's Disease in France – 1831 to 2001 – From Description to Economic Burden. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*, 30(5): 484–487.
- Martín-Ferrero, M.Á. et al.** 2013. Tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante la colagenasa del *Clostridium histolyticum*. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología*, 57(6): 398–402.
- McCash, C.R.** 1964. The open palm technique in dupuytren's contracture. *British Journal of Plastic Surgery*, 17: 271–280.
- McFarlane, R.M., McGrouther, D.A. and Flint, M.H. (eds.)**. 1990. *Dupuytren's Disease: Biology and Treatment*. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, 451p.
- McFarlane, J., Syed, A.M. and Sibly, T.F.** 2016. A single injection of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of moderate Dupuytren's contracture: a 2 year follow-up of 47 patients. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 41(6): 664–665.
- McGrouther, D.** 2005. Dupuytren's contracture. In: **Green, D., Hotchkiss, R. and Pederson, W. (eds.)**. *Green's Operative Hand Surgery*. 5th Edition, Edimburg: Churchill Livingstone, PP: 159–185.
- McMillan, C. and Binhammer, P.** 2012. Steroid Injection and Needle Aponeurotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Controlled Study. *Journal of Hand Surgery*, 37(7): 1307–1312.

- Meek, R.M.D., McLellan, S. and Crossan, J.F.** 1999. Dupuytren's disease a model for the mechanism of fibrosis and its modulation by steroids. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 81-B(4): 732–738.
- Mehta, S. and Belcher, H.J.C.R.** 2014. A single-centre cost comparison analysis of collagenase injection versus surgical fasciectomy for Dupuytren's contracture of the hand. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 67(3): 368–372.
- Melling, M. et al.** 2000. Changes of Biochemical and Biomechanical Properties in Dupuytren Disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124(9): 1275–1281.
- Mintken, P.E., Glynn, P. and Cleland, J.A.** 2009. Psychometric properties of the shortened disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (QuickDASH) and Numeric Pain Rating Scale in patients with shoulder pain. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 18(6): 920–926.
- Mohan, A., Vadher, J., Ismail, H. and Warwick, D.** 2014. The Southampton Dupuytren's Scoring Scheme. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 48(1): 28–33.
- Moore, K.L. and Dalley, A.F.** 2009. *Anatomía Con Orientación Clínica*. Ed. Médica Panamericana.
- Morasiewicz, P., Koprowski, P. and Dragan, S.** 2014. Coexisting psoriasis, psoriatic arthritis, gout and Dupuytren's contracture. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*, 16(4): 441–447.
- Morhart, M.** 2015. Pearls and pitfalls of needle aponeurotomy in Dupuytren's disease. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 135(3): 817–825.
- Mosakhani, N. et al.** 2010. Unique microRNA profile in Dupuytren's contracture supports deregulation of β -catenin pathway. *Modern Pathology*, 23(11): 1544–1552.
- Mulley, A.G., Trimble, C. and Elwyn, G.** 2012. Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 345: e6572.
- Murphy, A. et al.** 2014. Minimally invasive options in Dupuytren's contracture: aponeurotomy, enzymes, stretching, and fat grafting. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134(5): 822e–829e.
- Murrell, G.A.** 1992. An insight into Dupuytren's contracture. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 74(3): 156–161.
- Mustafa, K.N., Khader, Y.S., Bsoul, A.K. and Ajlouni, K.** 2015. Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its

- associated factors. *International Journal of Rheumatic Diseases*, : n/a-n/a.
- Naam, N.H.** 2013. Functional outcome of collagenase injections compared with fasciectomy in treatment of Dupuytren's contracture. *Hand (New York, N.Y.)*, 8(4): 410–416.
- Nagase, H. and Woessner, J.F.** 1999. Matrix Metalloproteinases. *Journal of Biological Chemistry*, 274(31): 21491–21494.
- Netter, F.H.** 2008. *Netter-Atlas de Anatomia Humana*. Elsevier Brasil.
- Nordenskjöld, J., Ahlgren, E., Waldau, J., Waldén, M. and Atroshi, I.** 2017. Efficacy of Using Local Anesthesia Before Collagenase Injection in Reducing Overall Pain Experience in Patients Treated for Dupuytren Contracture: A Quasi-Randomized Study. In: **Werker, P.M.N., Dias, J., Eaton, C., Reichert, B. and Wach, W. (eds.)**. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer International Publishing, PP: 127–129.
- Notbohm, H. et al.** 1995. Ultrastructural and Biochemical Modifications of Collagen from Tissue of Morbus Dupuytren Patients. *Journal of Biochemistry*, 118(2): 405–410.
- Odinsson, A., Brenne, L.E., Lurie, T.B. and Finsen, V.** 2016. Dupuytren's Contracture. The Safety and Efficacy of Collagenase Treatment. *The Journal of Hand Surgery (Asian-Pacific Volume)*, 21(02): 187–192.
- Onuora, S.** 2015. Connective tissue diseases: Blood vessel microenvironment sustains cell renewal in Dupuytren contracture nodules. *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(8): 444.
- Pagnotta, A., Specchia, N. and Greco, F.** 2002. Androgen receptors in Dupuytren's contracture. *Journal of Orthopaedic Research*, 20(1): 163–168.
- Pagnotta, A., Specchia, N., Soccetti, A., Manzotti, S. and Greco, F.** 2003. Responsiveness of Dupuytren's disease fibroblasts to 5 alpha-dihydrotestosterone. *The Journal of Hand Surgery*, 28(6): 1029–1034.
- Pardo, A., Cabrera, S., Maldonado, M. and Selman, M.** 2016. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*, 17: 23.
- Pasternak, B. and Aspenberg, P.** 2009. Metalloproteinases and their inhibitors—diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthopaedica*, 80(6): 693–703.

- Peimer, C.A. et al.** 2015–a. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]): 5-Year Data. *Journal of Hand Surgery*, 40(0): 1597–1605.
- Peimer, C.A., McGoldrick, C.A. and Kaufman, G.** 2013. Nonsurgical Treatment of Dupuytren Contracture: 3-Year Safety Results Using Collagenase Clostridium histolyticum. *Journal of Hand Surgery*, 38(10): e52.
- Peimer, C.A., Wilbrand, S., Gerber, R.A., Chapman, D. and Szczypa, P.P.** 2015–b. Safety and tolerability of collagenase Clostridium histolyticum and fasciectomy for Dupuytren's contracture. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 40(2): 141–149.
- Pérez-Giner, R.A. and Aguilera, L.** 2015. Resultado precoz del tratamiento de la enfermedad de Dupuytren mediante inyección de colagenasa. *Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano*, 43(01): 13–19.
- Power, R.A., Manek, S. and McCullough, C.J.** 1992. Spindle-cell sarcoma of the hand may present as a benign recurrent nodule. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 74(2): 316–317.
- Qiu, S.S., Dotor, J. and Hontanilla, B.** 2015. Effect of P144® (Anti-TGF- β) in an "In Vivo" Human Hypertrophic Scar Model in Nude Mice. *PloS One*, 10(12): e0144489.
- Qureshi, S.** 2017. Clostridial Gas Gangrene: Background, Pathophysiology, Epidemiology. *Medscape General Medicine*, (18 January 2017).
- Rayan, G.M.** 2008. Nonoperative Treatment of Dupuytren's Disease. *Journal of Hand Surgery*, 33(7): 1208–1210.
- Rayan, G.M., Parizi, M. and Tomasek, J.J.** 1996. Pharmacologic regulation of Dupuytren's fibroblast contraction in vitro. *The Journal of Hand Surgery*, 21(6): 1065–1070.
- Redelmeier, D.A. and Kahneman, D.** 1996. Patients' memories of painful medical treatments: real-time and retrospective evaluations of two minimally invasive procedures. *Pain*, 66(1): 3–8.
- Rehman, S., Goodacre, R., Day, P.J., Bayat, A. and Westerhoff, H.V.** 2011. Dupuytren's: a systems biology disease. *Arthritis Research & Therapy*, 13(5): 238.
- van Rijssen, A.L., Gerbrandy, F.S.J., Ter Linden, H., Klip, H. and Werker, P.M.N.** 2006. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *The Journal of Hand Surgery*, 31(5): 717–725.

- van Rijssen, A.L., ter Linden, H. and Werker, P.M.N.** 2012. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 129(2): 469–477.
- Robins, R.H.C., Scott, T.D. and Griffiths, D.P.G.** 1993. Day Care Surgery for Dupuytren's Contracture. *Journal of Hand Surgery (British and European Volume)*, 18(4): 494–498.
- Rodrigues, J.N. et al.** 2015–a. Surgery for Dupuytren's contracture of the fingers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12): CD010143.
- Rodrigues, J.N., Zhang, W., Scammell, B.E. and Davis, T.R.C.** 2015–b. What patients want from the treatment of Dupuytren's disease--is the Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM) scale relevant? *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 40(2): 150–154.
- Rombouts, J.J., Noël, H., Legrain, Y. and Munting, E.** 1989. Prediction of recurrence in the treatment of Dupuytren's disease: evaluation of a histologic classification. *The Journal of Hand Surgery*, 14(4): 644–652.
- Ross, D.C.** 1999. Epidemiology of Dupuytren's disease. *Hand Clinics*, 15(1): 53–62, vi.
- Royall, B.W.** 1971. International Aspects of the Study of Adverse Reactions to Drugs. *Biometrics*, 27(3): 689–698.
- Sanjuan-Cerveró, R., Franco-Ferrando, N. and Poquet-Jornet, J.** 2013. Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren's contracture at an orthopedics and traumatology surgery department in Denia (Spain): collagenase clostridium hystolyticum versus subtotal fasciectomy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14(1): 293.
- Santiago, B. et al.** 2005. Topical application of a peptide inhibitor of transforming growth factor-beta1 ameliorates bleomycin-induced skin fibrosis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 125(3): 450–455.
- Sauerland, S., Lefering, R., Bayer-sandow, T., Brüser, P. and Neugebauer, E.A.M.** 2003. Fingers, hands or patients? The concept of independent observations. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*, 28(2): 102–105.
- Scholzen, T. and Gerdes, J.** 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology*, 182(3): 311–322.
- Schubert, T.E.O. et al.** 2006. Dupuytren's contracture is associated with sprouting of substance P positive nerve fibres and infiltration by mast cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(3): 414–415.

- Sharma, R. and Dias, J.J.** 2000. Validity and reliability of three generic outcome measures for hand disorders. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 25(6): 593–600.
- Skov, S.T., Bisgaard, T., Søndergaard, P. and Lange, J.** 2017. Injectable Collagenase Versus Percutaneous Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture in Proximal Interphalangeal Joints: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Hand Surgery*, 42(5): 321–328.e3.
- Srivastava, S., Nancarrow, J.D. and Cort, D.F.** 1989. Dupuytren's disease in patients from the Indian sub-continent. Report of ten cases. *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 14(1): 32–34.
- Starkweather, K.D. et al.** 1996. Collagenase in the treatment of Dupuytren's disease: An in vitro study. *Journal of Hand Surgery*, 21(3): 490–495.
- Strömberg, J., Ibsen-Sørensen, A. and Fridén, J.** 2016. Comparison of Treatment Outcome After Collagenase and Needle Fasciotomy for Dupuytren Contracture: A Randomized, Single-Blinded, Clinical Trial With a 1-Year Follow-Up. *The Journal of Hand Surgery*, 41(9): 873–880.
- Sweet, S. and Blackmore, S.** 2014. Surgical and therapy update on the management of Dupuytren's disease. *Journal of Hand Therapy*, 27(2): 77–84.
- Syed, A.M. et al.** 2014. Clinical efficacy and cost-effectiveness of Clostridium histolyticum collagenase injections in a subpopulation of Dupuytren's contracture patients. *European Orthopaedics and Traumatology*, 5(3): 311–316.
- Terry, M.J., Sue, G.R., Goldberg, C. and Narayan, D.** 2014. Hueston revisited: use of acellular dermal matrix following fasciectomy for the treatment of Dupuytren's disease. *Annals of Plastic Surgery*, 73 Suppl 2: S178-180.
- Thurston, A.J.** 2003. Dupuytren's Disease. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 85-B(4): 469–477.
- Tokito, A. and Jougasaki, M.** 2016. Matrix Metalloproteinases in Non-Neoplastic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7): 1178.
- Townley, W.A., Cambrey, A.D., Khaw, P.T. and Grobbelaar, A.O.** 2008. Matrix Metalloproteinase Inhibition Reduces Contraction by Dupuytren Fibroblasts. *Journal of Hand Surgery*, 33(9): 1608–1616.
- Tubiana, R.** 1964. [THE SELECTIVE TREATMENT OF DUPUYTREN'S DISEASE]. *Revue De Chirurgie Orthopedique Et Reparatrice De L'appareil Moteur*, 50: 311–333.

- Tubiana, R.** 1986. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. *Annales De Chirurgie De La Main: Organe Officiel Des Societes De Chirurgie De La Main*, 5(1): 5–11.
- Ulrich, D., Ulrich, F., Piatkowski, A. and Pallua, N.** 2009. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in cords and nodules of patients with Dupuytren's disease. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 129(11): 1453–1459.
- Van Beeck, A. et al.** 2017. Efficacy and safety of collagenase treatment for Dupuytren's disease: 2-year follow-up results. *Hand Surgery & Rehabilitation*, 36(5): 346–349.
- Varga, J. and Pasche, B.** 2008. ANTI-TGF- β THERAPY IN FIBROSIS: RECENT PROGRESS AND IMPLICATIONS FOR SYSTEMIC SCLEROSIS. *Current Opinion in Rheumatology*, 20(6): 720–728.
- Verhoekx, J.S.N. et al.** 2013. The mechanical environment in dupuytren's contracture determines cell contractility and associated MMP-mediated matrix remodeling. *Journal of Orthopaedic Research*, 31(2): 328–334.
- Verjee, L.S. et al.** 2009. Myofibroblast Distribution in Dupuytren's Cords: Correlation With Digital Contracture. *Journal of Hand Surgery*, 34(10): 1785–1794.
- Verstreken, F. et al.** 2016. Effectiveness and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in Dupuytren's disease : an observational study in Belgium. *Acta Orthopaedica Belgica*, 82(2): 397–404.
- Vi, L. et al.** 2009. Periostin differentially induces proliferation, contraction and apoptosis of primary Dupuytren's disease and adjacent palmar fascia cells. *Experimental Cell Research*, 315(20): 3574–3586.
- Viiil, J. et al.** 2015. Laminin-rich blood vessels display activated growth factor signaling and act as the proliferation centers in Dupuytren's contracture. *Arthritis Research & Therapy*, 17: 144.
- Vollbach, F.H., Walle, L. and Fansa, H.** 2013. Dupuytren's Disease - Patient Satisfaction and Functional Results one Year after Partial Fasciectomy and Injection of Collagenase. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie*, 45(5): 258–264.
- Wade, R., Igali, L. and Figus, A.** 2016. Skin involvement in Dupuytren's disease. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 41(6): 600–608.
- Warwick, D. et al.** 2015–a. Collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 40(2): 124–132.

- Warwick, D.** 2017–a. Correlation of Function with Deformity in Dupuytren Disease: The Condition-Specific Southampton Scoring Scheme Outperforms the Generic QuickDASH. *Dupuytren Disease and Related Diseases - The Cutting Edge*. Springer, Cham, PP: 199–203.
- Warwick, D.** 2017–b. Dupuytren's disease: my personal view. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 42(7): 665–672.
- Warwick, D., Worsley, P. and Graham, D.** 2015–b. Re: Akhavan MA, McMurtrie A, Webb M, Muir L. A review of the classification of Dupuytren's Disease. *J Hand Surg Eur.* 2015, 40: 155-65 and Rodrigues JN, Zhang W, Scammell BE, Davis TRC. What patients want from the treatment of Dupuytren's Disease--is the Unité Rhumatologique des Affections de la Main (URAM) scale relevant? *J Hand Surg Eur.* 2015, 40: 150-4. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 40(5): 544.
- Whaley, D.C. and Elliot, D.** 1993. Dupuytren's disease: a legacy of the north? *Journal of Hand Surgery (Edinburgh, Scotland)*, 18(3): 363–367.
- Wilburn, J., McKenna, S.P., Perry-Hinsley, D. and Bayat, A.** 2013. The impact of Dupuytren disease on patient activity and quality of life. *The Journal of Hand Surgery*, 38(6): 1209–1214.
- Wilkinson, J.M. et al.** 2012. MMP-14 and MMP-2 are key metalloproteases in Dupuytren's disease fibroblast-mediated contraction. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1822(6): 897–905.
- Wilutzky, B., Berndt, A., Katenkamp, D. and Koshmehl, H.** 1998. Programmed cell death in nodular palmar fibromatosis (Morbus Dupuytren). *Histology and Histopathology*, 13(1): 67–72.
- Withaut, J. et al.** 2013. Efficacy and Safety of Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Dupuytren Contracture: Short-Term Results From 2 Open-Label Studies. *Journal of Hand Surgery*, 38(1): 2–11.
- Withaut, J., Bushmakina, A.G., Gerber, R.A., Cappelleri, J.C. and Le Graverand-Gastineau, M.-P.H.** 2011. Determining clinically important changes in range of motion in patients with Dupuytren's Contracture: secondary analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled CORD I study. *Clinical Drug Investigation*, 31(11): 791–798.
- Wolfe, S.W., Hotchkiss, R.N., Pederson, W.C., Kozin, S.H. and Cohen, M.S.** 2017. *Green's Operative Hand Surgery*. 7th Edition, Philadelphia, USA.
- Yeh, C.-C. et al.** 2015. Epidemiological profile of Dupuytren's disease in Taiwan (Ethnic Chinese): a nationwide population-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 16(1).



- Zhou, C. et al.** 2015. Collagenase Clostridium Histolyticum versus Limited Fasciectomy for Dupuytren's Contracture: Outcomes from a Multicenter Propensity Score Matched Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 136(1): 87–97.
- Zhou, C. et al.** 2016. Anti-fibrotic action of pirfenidone in Dupuytren's disease-derived fibroblasts. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17(1): 469.
- Zyluk, A. and Jagielski, W.** 2007. The effect of the severity of the Dupuytren's contracture on the function of the hand before and after surgery. *The Journal of Hand Surgery, European Volume*, 32(3): 326–329.

11-. ANEXOS

11.1-. Anexo I. Documento de consentimiento informado proporcionado a los pacientes para la inclusión en el estudio.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (Version 4)

Enfermedad de Dupuytren

La enfermedad de Dupuytren consiste en el engrosamiento de la capa profunda de la piel que en su evolución condiciona la aparición de unas bridas (cuerdas) que retraen progresivamente los dedos de la mano, impidiendo la total extensión de los mismos. Esta contractura puede provocar un grado considerable de deterioro funcional e incapacidad.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en corregir la deformidad, tratando de conseguir que los dedos presenten la máxima movilidad posible

Habitualmente el tratamiento consiste en una operación en la que se extirpa ese tejido patológico. Tras la cirugía puede ocurrir que la piel se cierre con normalidad, que se necesite un procedimiento de alargamiento o de injerto, o que se deje la herida abierta.

Actualmente se dispone de un tratamiento farmacológico alternativo a la cirugía (APONEUROTOMÍA ENZIMÁTICA) que consiste en la inyección de una sustancia (XIAPEX®) capaz de disolver parte de esta cuerda. Al día siguiente de la inyección se realiza una manipulación para romper la cuerda de Dupuytren y conseguir la extensión del dedo. En algunos casos se obtienen resultados satisfactorios tras la administración de una sola inyección, aunque también es posible que se necesite más de un ciclo de tratamiento. Si la cuerda no se rompe, se pueden administrar hasta tres inyecciones en la misma cuerda a intervalos de cuatro semanas.

Es importante saber que, incluso si se logra romper la cuerda tratada, podría producirse una recidiva de la contractura.

1º DÍA : INFILTRACIÓN



Esta infiltración sólo debe ser administrada por médicos que hayan recibido la formación adecuada para asegurar la correcta administración del producto, y con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enf. de Dupuytren.

La infiltración se realizará en la zona de la cuerda y posteriormente se procederá al vendaje de la mano. Permanecerá en observación durante 30 minutos, tras los cuales podrá abandonar el hospital.

Debe mantener la mano elevada y en reposo el mayor tiempo posible (no flexionar ni extender el dedo). Evite su manipulación.

2º DÍA : MANIPULACIÓN



Se le citará para la manipulación del dedo al día siguiente en el quirófano de locales (UCSI).

La rotura de la cuerda se realiza mediante un estiramiento lento y progresivo del dedo. Para reducir las molestias de esta manipulación se utilizará anestesia local/regional.

Tras ello se procederá a la colocación de un entablillado (férula) que deberá utilizar por la noche durante 3- 4 meses.

Es conveniente que realice ejercicios de flexión y extensión del dedo en casa para recuperar su movilidad.

* Precauciones de uso en pacientes con otros tratamientos:

1. No se recomienda el uso de XIAPEX en pacientes tratados con anticoagulantes en los 7 días previos a la administración de la inyección (exc. AAS 150 mg)Deberá consultarlo con su hematólogo para el ajuste de su medicación.
2. Debe administrarse con precaución en los pacientes en tratamiento con fluoroquinolonas
2. No se recomienda el uso de XIAPEX en pacientes tratados con tetraciclinas en los 14 días previos a la inyección.

* Reacciones adversas asociadas el tratamiento:

En los estudios publicados únicamente un 17% de los pacientes presentaron reacciones alérgicas leves (por ejemplo : picor) y no se han observado reacciones graves.

Es probable que se produzcan reacciones adversas locales, algunas frecuentes tras la inyección o el procedimiento de extensión del dedo. Las reacciones adversas más frecuentes son inflamación local, equimosis y dolor en el lugar de la inyección de la mano tratada. La mayoría son de intensidad leve o moderada y desaparecen en el plazo de 1-2 semanas tras la inyección.

Los pacientes con cuerdas adheridas a la piel presentan un mayor riesgo de lesiones cutáneas como resultado del tratamiento. Estas lesiones seguirán el proceso habitual de cicatrización y precisarán de curas locales habituales hasta el completo cierre de las mismas.

Aunque son muy poco frecuentes, es posible que se produzcan reacciones graves como rotura/ lesión de tendón o ligamento.

* Resultados clínicos del tratamiento con XIAPEX:

Según los estudios clínicos publicados en un 64% (40-77%) de los casos se obtiene un dedo completamente o casi completamente extendido tras el uso de XIAPEX. Los resultados dependieron de la gravedad de la contractura previa y de la localización de la misma (mejor resultado cuando menor contractura y si esta se localizaba más cerca de la palma).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas y preguntas que le he planteado respecto a los fines, alternativas, métodos, ventajas, inconvenientes y pronóstico de la misma, así como de los riesgos y complicaciones que por mi situación actual pueden surgir.

Acepto la inclusión de los datos obtenidos en la intervención en bases de datos para usos científicos y la consecución de ensayos clínicos según la conveniencia de los investigadores sin que esto provoque ningún detrimento o alteración en el proceso inicialmente establecido y siempre manteniendo la normativa legal vigente.

Asimismo, he entendido y acepto que durante el procedimiento/tratamiento se podrán realizar fotografías o grabar imágenes que luego se conservarán y se podrán transmitir con fines científicos y/o de docencia y utilizar en sesiones clínicas, juntas facultativas, conferencias, congresos, publicaciones médicas y actos científicos, sin que en las mismas figure identidad alguna del paciente. La finalidad de todo el proceso consiste en la **PARTICIPACION DE UN ENSAYO CLINICO OBSERVACIONAL**. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el Consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que me considero satisfecho/a con la información recibida y que



comprendo la indicación y los riesgos de este procedimiento/tratamiento.

Y en tales condiciones, libre y voluntariamente, **DOY MI CONSENTIMIENTO** para que se me realice el procedimiento de **ENFERMEDAD DE DUPUYTREN DE APONEUROTOMÍA ENZIMÁTICA (XIAPEX)**, siendo consciente de la posibilidad de revocar este consentimiento tanto para la intervención terapéutica como para la participación en ensayos clínicos en cualquier momento, sin que lo último suponga ningún perjuicio en la calidad o finalización del tratamiento establecido y/o realizado.

Fdo. EL DR./LA DRA. Fdo. EL/LA PACIENTE, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO

Denia , de de

REVOCACION DE CONSENTIMIENTO

Yo, D./Dña _____ como paciente he decidido no someterme al tratamiento prescrito por el facultativo responsable, aun a pesar de las explicaciones y objetividad mostrada en las mismas, decidiendo optar por otras alternativas de tratamiento para la posible resolución de mi enfermedad.

Fdo. EL DR./LA DRA. Fdo. EL/LA PACIENTE, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO

Denia , de de

REVOCACION A LA PARTICIPACION EN ESTUDIOS CLINICOS

Yo, D./Dña _____ como paciente he decidido someterme al tratamiento establecido y arriba firmado para la Enfermedad de Dupuytren, pero NO deseo participar en ningún estudio clínico ni que mis datos sean publicados, difundidos o expuestos bajo ningún formato.

Fdo. EL DR./LA DRA. Fdo. EL/LA PACIENTE, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO

Denia , de de





