

ORIGINAL

Evolución al año de tratamiento con CCH para la contractura de Dupuytren: estudio prospectivo[☆]



R. Sanjuán-Cerveró^{a,*}, P. Vazquez-Ferreiro^b, D. Gómez-Herrero^c,
F.J. Carrera-Hueso^d y N. Fikri-Banbrahim^e

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Denia, Denia, Alicante, España

^b Servicio de Oftalmología, Hospital Virxen da Xunqueira, Cee, A Coruña, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital 9 de Octubre, Valencia, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Dr. Moliner, Serra, Valencia, España

^e Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Cátedra de Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 11 de noviembre de 2017; aceptado el 17 de enero de 2018

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Colagenasa;
Contractura de
Dupuytren;
Eficacia;
Efectos adversos

Resumen

Objetivo: El tratamiento con colagenasa *Clostridium histolyticum* (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 mostró 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, 5.º dedo, IFP y casos graves.

© 2018 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] El presente trabajo forma parte de la tesis doctoral de Rafael Sanjuán Cerveró en la Universidad de Granada.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanjuan.rafcer@gmail.com (R. Sanjuán-Cerveró).

KEYWORDS

Collagenase;
Dupuytren's disease;
Efficacy;
Adverse effects

One year follow-up after treatment with CCH for Dupuytren's disease: A prospective view

Abstract Aim *Clostridium histolyticum* collagenase (CCH) is nowadays an alternative treatment for the contracture of Dupuytren. Our objective is to assess its effectiveness at one year in a series of consecutive patients.

Material and method: Prospective study with minimum follow-up of one year. Evaluation of results and adverse effects.

Results: A total of 75 joints treated in 51 patients were included. The average age was 65.18 years (SD: 7.288) and 82.7% were males. The initial mean contraction of the MCP was 34.0 degrees (SD: 27.37), PIP 41.5 degrees (SD: 31.33) and combined impairment (MCF + IFP) of 75.5 degrees (SD: 35.2). Efficacy was achieved in 68 patients (90.7%). Adverse effects were mild and self-limiting. The mean correction for the MCP joint was 28.96 degrees (SD: 26.90) and for PIP it was 28.72 degrees (SD: 24.30). The recurrence rate was 18 (24.0%) joints in 14 patients, being more frequent in severe cases. QuickDASH score showed minimal differences measured before the intervention and once a year.

Discussion: Our results show a better outcome in mild cases; the outcome was more favourable and with a higher success rate in the MCP joint. QuickDASH score is not a useful tool for the assessment of Dupuytren's contracture.

Conclusions: Treatment with CCH for Dupuytren's contracture is an effective treatment in the medium term. It has a poorer outcome in combined joint disorders, 5 th finger, PIP and severe cases.

© 2018 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Actualmente el tratamiento con colagenasa *Clostridium histolyticum* (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 patología¹. 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 grados. 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.

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, y 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 tener una afectación de CD con una contractura ≥ 20 grados⁴ al nivel de las articulaciones metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP) en una o ambas manos, la afectación de uno o dos radios de la mano⁸ y no tener alergias declaradas a la CCH o a los anestésicos locales. No se incluyó 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 pacientes que tomaban anticoagulantes orales cambiaron temporalmente su tratamiento a heparinas de bajo peso molecular 5 días antes de la inyección con CCH. 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 MCF 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 grados de diferencia; en el caso de menos de 20° 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 mepivacaína 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 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* [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, Nueva York, EE.UU.). 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 grados e IFP leve \leq 40 grados) 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 la 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 grados 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. Los pacientes con evolución no satisfactoria se han clasificado de acuerdo a los criterios de los estudios CORDLESS⁷ (tabla 1).

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 *Numerical Rating Score* [NRS]; 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 \geq 4.

Se han definido como individuos no participantes 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 comunidades autónomas 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.

Tabla 1 Definiciones de resultados a lo largo de la evolución del tratamiento

Concepto	Definición	Número de casos (n = 75)
Éxito	Objetivo primario (<i>Primary End Point</i> [PEP]) según los criterios de los estudios CORD ^{4,5} con una contractura residual de entre 0-5 grados en la evolución	68
Mejoría	Objetivo secundario (<i>Secondary End Point</i> [SEP]) según los criterios de los estudios CORD ^{4,5} con una mejoría en la contracción \geq 50% de la inicial	4
No-duración (<i>Nondurability</i> en los estudios CORDLESS ^{6,7})	Aumento de la contractura en más de 20 grados en los pacientes que no han alcanzado el PEP pero sí 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 20 grados de los pacientes que no llegaron a mejorar al punto del SEP (6 semanas)	3
Recurrencia	Aumento en más de 20 grados 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 ³ . 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

Efecto adverso	Valoración	Definición	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 (Sí/No)
Prurito	Retirada de vendaje antes de extensión	Picor. Valorado por pregunta directa al paciente	Subjetiva (Sí/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 (Sí/No)
Edema	Retirada de vendaje antes de extensión	Presencia de tumefacción/signos inflamatorios sin presencia de restos hemorrágicos	Observacional (Sí/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 (Sí/No)
Flictena hemorrágica	Antes/después de la extensión	Valoración de la presencia formación de ampollas con contenido hemático sin rotura de la piel	Observacional (Sí/No)
Laceración piel	Después de la extensión	Cualquier solución de continuidad de la piel de cualquier tamaño producida con el procedimiento	Observacional (Sí/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* (calificación por puntuación numérica).

En 34 pacientes se ha realizado un cuestionario Quick-DASH 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, EE.UU.). Los datos cuantitativos fueron expresados como la media y su desviación estándar (DE) 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. 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 Maldonado¹¹.

Resultados

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 fallecimientos (6 articulaciones); 12 pérdidas en consulta, de las cuales 10 corresponden a pacientes extranjeros o privados (19 articulaciones), y 41 pacientes (47 articulaciones) que no llegaron al tiempo suficiente de seguimiento al realizar el corte temporal.

Tabla 3 Características de los pacientes incluidos y no incluidos en la cohorte a un año de evolución

	No Participantes	Participantes	p
Número de manos/pacientes	72/59	75/51	0,051
Edad, media (DE)	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 ^a
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
<i>Dedo afectado, n (%)</i>			
Meñique	9 (12,5)	7 (9,3)	
Anular	27 (37,5)	27 (36,0)	
Corazón	36 (50,0)	41 (54,7)	0,485 ^b
Articulación tratada, MCF:IFP	50:22	49:26	0,595
<i>Clasificación Tubiana^c, n (%)</i>			
0-45 grados	24 (33,3)	16 (21,3)	
46-90 grados	39 (54,2)	39 (52,0)	
91-135 grados	7 (9,7)	14 (18,7)	
> 135 grados	2 (2,8)	6 (8,0)	0,017 ^b

IFP: articulación interfalángica proximal; MCF: articulación metacarpofalángica.

^a Fisher's Exact Test.

^b Mantel-Haenzel Test for Trend.

^c Grados de contractura.

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. El 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. El 21,3% (16 tratamientos) estaban anticoagulados o antiagregados.

Afectación primaria de los participantes

La contractura media inicial de la articulación MCF fue de 34,0 grados (DE: 27,37); la de la IFP, de 41,5 grados (DE: 31,33), y la de la afectación combinada (MCF + IFP), de 75,5 grados (DE: 35,2). Por dedos tratados, se realizaron 7 infiltraciones en el 3.º dedo (9,3%), 27 en el 4.º dedo (36%) y 41 en el 5.º (54,7%); no hubo casos que afectaran al 2.º 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 con 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.

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 5.º 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 3.º y el 4.º se consiguió una eficacia en el tratamiento del 100% (7 y 27 casos, respectivamente), y solo se observaron fracasos de tratamiento

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 (CI 95%), valor p. Estado inicial - un mes	Evolución al año (n = 75)	Diferencia significativa (CI 95%), valor p. Estado inicial - un año	Diferencia significativa (CI 95%), valor p. Un mes evolución - un año
MCF	34,0 (27,4)	5,1 (12,6)	29,0 (22,8-35,2), < 0,001	7,5 (18,2)	26,5 (20,3-32,8), < 0,001	-2,4 (-5,0 a 0,1), 0,06
IFP	41,5 (31,3)	12,7 (20,1)	28,7 (23,1-34,3), < 0,001	21,5 (29,4)	20,0 (14,6-25,4), < 0,001	-8,7 (-12,7 a 4,8), < 0,001
MCF + IFP	75,5 (35,2)	17,8 (26,5)	57,7 (49,8-65,5), < 0,001	29,0 (39,4)	46,5 (38,2-54,8), < 0,001	-11,2 (-16,8 a 5,5), < 0,001
QuickDASH (n = 34) ^a	29,45 (4,0)	—	—	28,88 (3,1)	0,5 (-0,7 a 1,6), 0,417	—

IFP: articulación interfalángica proximal; MCF: articulación metacarpofalángica.
 Los valores son medios (desviación estándar) a menos que se especifique lo contrario.
^a Este análisis fue realizado con 34 respuestas completas obtenidas inicialmente y al año.

Tabla 5 Efectos adversos inmediatos

Efecto adverso, n (%)	MCP (n = 49)	IFP (n = 26)	Total (n = 75)
Dolor con la inyección de CCH ^a	27 (55,1%)	19 (73,1%)	46 (61,3)
Dolor con la extensión CCH ^a	21 (42,9)	16 (61,5)	37 (49,3)
Dolor tras la retirada del vendaje a las 48 h 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)

^a Dolor moderado o intenso (EVA ≥ 4). No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la aparición de cualquier efecto adverso entre ambos tipos de articulaciones.

en el 5.º 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).

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 (IC 95%: 3,1-4,0) 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. La puntuación del dolor con la escala NRS varió en un rango de 0-10. El test de

Kolmogorov-Smirnov mostró una distribución normal de los efectos secundarios (fig. 1).

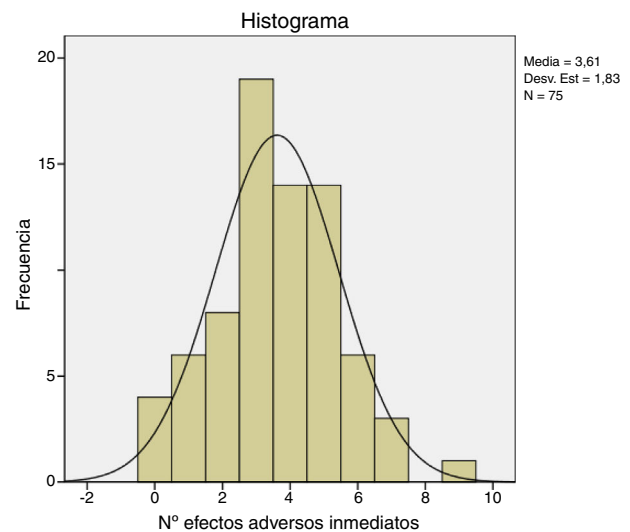


Figura 1 Distribución de los efectos secundarios (Test de Kolmogorov-Smirnov).

Por articulaciones, las intervenciones sobre la IFP presentaron una media de 4,2 (IC 95%: 3,4-5,0) y sobre la MCF presentaron una media de 3,3 (IC 95%: 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 5.º dedo ($n=41$) que en el resto (27 en el 4.º dedo y 7 en el 3.º dedo).

Según la gravedad de la contractura inicial se encontraron diferencias significativas ($F=6,30$; $p=0,014$), con el promedio de efectos adversos por paciente de 2,8 ($DE=1,7$) en el caso de las contracturas consideradas como leves, o de 3,9 ($DE=1,8$) si eran consideradas como graves. En cuanto a la valoración de los efectos secundarios considerados individualmente, 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 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%), $p=0,039$.

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 (IC 95%: -0,57 a 2,57; $p=0,201$) para MCP y de -0,80 (IC 95%: -2,05 a 0,45; $p=0,182$) para IFP, mostrando un mínimo cambio en los valores iniciales.

Seguimiento a un año

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 13,8 (IC 95%: 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 (χ^2 de Pearson: 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) (tabla 6). 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 por un nuevo tratamiento con CCH. El resto de pacientes ($n=5$) se consideraron recidivas por presentar una medición de más de 20 grados en una medición después del año del tratamiento con CCH. En la figura 2 se muestra la gráfica 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 5.º 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}, y la

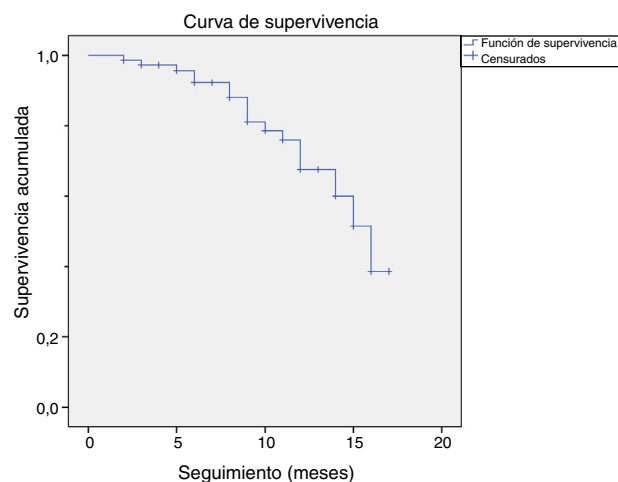


Figura 2 Gráfica del análisis de supervivencia realizado por el método Kaplan-Meier de la cohorte, siendo la recidiva el evento principal.

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 ≥ 20 grados		Un mes ≥ 20 grados		Un año ≥ 20 grados		p^a
MCF n (%)	Media (DE)	45 (91,8)	47,8 (21,0)	7 (14,3)	5,9 (13,0)	9 (18,4)	9,6 (20,6)	0,053
IFP n (%)	Media (DE)	26 (100,0)	65,8 (17,1)	13 (50,0)	25,9 (23,8)	9 (34,6)	40,8 (32,1)	< 0,001
Total n(%)	Media (DE)	75 (100,0)	75,5 (35,2)	25 (33,3)	17,81 (26,5)	18 (24,0)	28,97 (39,4)	< 0,001

IFP: articulación interfalángica proximal; MCF: articulación metacarpofalángica.

Recurrencia ≥ 20 grados al año.

^a T de Student para muestras pareadas comparando las recurrencias al mes versus al año con ≥ 20 grados.

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%) solo 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 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 et al.¹², con una tasa del 20% en pacientes con una sola dosis, menor que la de Hansen et al.¹³, con una tasa de recidivas del 67% para la IFP, y mayor que la de Hurst et al.⁴, del 6,7% al año. El único estudio publicado con una evolución a 5 años es el estudio CORDLESS⁶, 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 2 años del 20% sobre pacientes que habían alcanzado el éxito terapéutico, siendo mucho más marcada en los tratamientos sobre IFP. A nuestra tasa de recidiva hay que añadir los 2 de los 4 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 5.º 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 75,5 grados de contractura) que realmente muestran una afectación de la IFP correspondiente a un grado III (contractura mayor de 45 grados), datos todos ellos que indican peor pronóstico en cuanto al tratamiento de ese tipo de articulaciones^{13,14} o formas de mayor agresividad. Los resultados en la serie de Syed et al.¹⁵ con pacientes seleccionados con articulación MCF única presentan mucho mejor evolución con una tasa del 100% de éxitos al año y un aumento de contractura de solo un 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 resultados¹⁶, 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-efectividad^{17,18}, 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 afectada¹⁹, con lo que el sesgo puede aumentar. Hayton et al.²⁰ realizan un estudio comparando la evolución de MCF con tratamientos en articulaciones únicas y combinadas, y evidencian 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 CD²¹, actualmente las escalas de medición de calidad de vida y de satisfacción de los pacientes, los denominados *Patient Reported Outcome Measure* (PROM) y *Patient Reported Experience Measure* (PREM), son herramientas fundamentales en la valoración de los pacientes con CD. La afectación del 5.º 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 débil²². Para la valoración de estos parámetros se han utilizado diversas escalas: *Patient Evaluation Measure* (PEM)²³, *Michigan Hand Outcomes Questionnaire* (MHQ)^{24,25}, *Southampton Dupuytren's Scoring Scheme* (Southampton SDSS)²⁶, *Unité Rhumatologique des Affections de la Main* (URAM)^{12,15,22,27}... De todos ellos, el SDSS y el URAM han demostrado una buena consistencia interna^{28,29}. 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 CD³⁰, la valoración del dolor como hecho cardinal no es válida para la CD^{31,32} 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), a pesar de que otras series sí hayan mostrado diferencias significativas en la evolución^{12,15,22}. 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 vista³³ por motivos de uniformidad. Prueba de ello es la reciente publicación de una revisión sistemática³⁴ 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 solo 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 a la de la fasciectomía, sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre las dos técnicas³⁵.

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, 5.º dedo, IFP y casos graves.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún tipo de conflicto de intereses en el momento de la realización del presente trabajo.

Bibliografía

- Denkler KA, Vaughn CJ, Dolan EL, Hansen SL. Evidence-based medicine: Options for Dupuytren's contracture: Incise, excise, and dissolve. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139:240e–55e.
- Felici N, Marcoccio I, Giunta R, Haerle M, Leclercq C, Pajardi G, et al. Dupuytren contracture recurrence project: Reaching consensus on a definition of recurrence. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2014;46:350–4.
- Kan HJ, Verrijp FW, Hovius SER, van Nieuwenhoven CA, Selles RW, Dupuytren Delphi Group. Recurrence of Dupuytren's contracture: A consensus-based definition. *PLoS One.* 2017;12:e0164849.
- 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;361:968–79.
- Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: A new non-surgical treatment for Dupuytren's disease. *J Hand Surg.* 2010;35, 2027.e1-2038.e1.
- 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;40:1597–605.
- 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;38:12–22.
- 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;14:293.
- 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;93:1517–30.
- Tubiana R, Michon J, Thomine JM. Scheme for the assessment of deformities in Dupuytren's disease. *Surg Clin North Am.* 1968;48:979–84.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993;138:923–36.
- 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;41:664–5.
- 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:e1275.
- 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.
- 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;5:311–6.
- Warwick D. Dupuytren's disease: My personal view. *J Hand Surg Eur Vol.* 2017;42:665–72.
- 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: Werker PMN, Dias J, Eaton C, Reichert B, Wach W, editores. *Dupuytren Disease and Related Diseases – The Cutting Edge.* Springer, Cham; 2017. p. 271–5.
- 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, 1826.e32-1834.e32.
- Van Beeck A, van den Broek M, Michielsen M, Didden K, Vuylsteke K, Verstrecken F. Efficacy and safety of collagenase treatment for Dupuytren's disease: 2-year follow-up results. *Hand Surg Rehabil.* 2017;36:346–9.
- 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;33:905–12.
- Akhavani MA, McMurtrie A, Webb M, Muir L. A review of the classification of Dupuytren's disease. *J Hand Surg Eur Vol.* 2015;40:155–65.
- 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;40:124–32.
- Manning CJ, Delaney R, Hayton MJ. Efficacy and tolerability of day 2 manipulation and local anaesthesia after collagenase injection in patients with Dupuytren's contracture. *J Hand Surg Eur Vol.* 2014;39:466–71.
- 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.
- Haerle M, Witthaut J, Giunta R, Huscher D, Pieper L, Kirch W, 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.
26. 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, Cham; 2017. p. 199–203.
 27. 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, Cham; 2017. p. 251–8.
 28. Mohan A, Vadher J, Ismail H, Warwick D. The Southampton Dupuytren's Scoring Scheme. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014;48:28–33.
 29. 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;63:1448–55.
 30. Eaton C. Evidence-based medicine: Dupuytren contracture. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:1241–51.
 31. 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;32:326–9.
 32. Degreef I, Vererfve P-B, De Smet L. Effect of severity of Dupuytren contracture on disability. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2009;43:41–2.
 33. 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;31:105–15.
 34. Krefter C, Marks M, Hensler S, Herren DB, Calcagni M. Complications after treating Dupuytren's disease. A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil*. 2017;36:322–9.
 35. 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 Jt J*. 2018;100-B:73–80.