



UNIVERSIDAD DE JAÉN  
*Facultad de Ciencias de la Salud*

Trabajo Fin de Grado

**Efectividad de la inyección de  
colagenasa en el tratamiento  
de pacientes con enfermedad  
de Dupuytren.  
Revisión sistemática**

**Alumno: Casado Lomas, F<sup>a</sup> Paula**

Tutor: Prof. D. Cobo Molinos, Jesús  
Dpto: Ciencias de la Salud

**Mayo, 2015**

## ÍNDICE

	<b>Páginas</b>
1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	5
1. Estudio de población.....	6
2. Valoración.....	7
3. Clínica.....	7
4. Diagnóstico.....	8
5. Tratamiento quirúrgico y no quirúrgico.....	9
6. Tratamiento con colagenasa.....	10
3. Material y métodos.....	11
1. Estrategias de búsqueda.....	11
2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.....	12
4. Síntesis de los Resultados.....	12
4.1 Selección de los estudios.....	13
5. Resultados.....	18
6. Discusión.....	19
7. Conclusión.....	20
8. Tablas.....	25
9. Bibliografía.....	29

## TÍTULO

Efectividad de la inyección de Colagenasa Clostridium Histolyticum en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Dupuytren. Revisión sistemática.

Effectiveness of Clostridium Histolyticum Collagenase injection in the treatment of patients with Dupuytren's contracture. A systematic review.

## 1. RESUMEN

- **Objetivo:** La finalidad de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia científica encontrada para determinar la eficacia de la inyección de colagenasa en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Dupuytren (ED).

- **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos: PubMed, Scopus y PEDro. De los 102 estudios encontrados, se seleccionaron cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión 8 estudios, todos ensayos clínicos. Los estudios fueron revisados con la escala PEDro.

- **Resultados:** Tras realizar la revisión se obtuvo que el tratamiento no quirúrgico basado en la inyección de colagenasa produce una mejora de la sintomatología en los pacientes tratados, tanto para la articulación metacarpofalángica (MCF) como para la articulación interfalángica, (IFP) siempre que el grado de la contractura no sea muy severo. No se puede hablar con seguridad de la recurrencia de la enfermedad a largo plazo.

- **Conclusiones:** A pesar de la falta de estudios sobre la efectividad de este nuevo método de tratamiento, sus posibles efectos adversos o la recurrencia de la enfermedad, y basándonos en los elegidos para nuestro estudio se puede afirmar que la técnica de colagenasa puede resultar efectiva para disminuir la contractura causada por la enfermedad de Dupuytren.

**Palabras clave:** "Dupuytren", "Collagenasa", "Colagenasa *clostridium histolyticum*"

## 1.1 Abstract

- **Objective:** The purpose of this systematic review was to examine the scientific evidence found to determinate the effectiveness of collagenase injection in the treatment of Dupuytren's contracture.
- **Materials and methods:** It was done through a literature search in 3 databases: PubMed, Scopus and PEDro. It were located 102 studies but only 8 clinical trial were selected because they fulfilled the criteria of inclusion and exclusion. Every clinical trial was assessed with PEDro scale.
- **Results:** In the 8 studies had a significant improvement of contracture in the patients who had an injection collagenase. The improvement is similar to proximal interphalangeal joint to Metacarpophalangeal joints.
- **Conclusions:** Despite the lack of studies about the effectiveness of this new treatment method, based on the chosen for our study we can say that the technique of collagenase can be effective in reducing the contracture caused by Dupuytren's disease

**Keywords:** "Dupuytren", "Collagenase", "*Clostridium histolyticum* collagenase"

## 2. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Dupuytren es una entidad clínica originalmente descrita hace más de 400 años. A pesar de haber transcurrido más de un siglo desde su descripción por parte del médico Guillaume Dupuytren (1831), en la actualidad se realizan numerosos trabajos relacionados con esta enfermedad, con el fin de valorar los múltiples factores de riesgo que existen para tener esta patología. Encontrar las causas que predisponen, o desencadenan el desarrollo de la enfermedad es todavía hoy desconocido (Mármol- Soler et al., 2013).

La enfermedad de Dupuytren es una enfermedad progresiva y de origen genético. (Black E.M. et al., 2011). El trastorno fibroproliferativo consiste en el acortamiento y engrosamiento de la fascia palmar, lo que conduce a la contractura de flexión permanente e irreversible de los dígitos. (Shib B. et al., 2010).

La enfermedad a menudo comienza con un pequeño nódulo indoloro en el tejido conectivo (fascia) de la palma de la mano que con el tiempo, se convierte en una banda en forma de cordón que impide la extensión completa del dedo (Lqbal, SA et al., 2014). Las bandas y ligamentos fasciales normales se transforman en contráctiles, pasando a ser tejido enfermo denominado cuerdas o nódulos. Esta transformación conduce a una contractura articular, rigidez y disminución de la movilidad de la piel y del tejido fascial, distorsionando notablemente estructuras anatómicas circundantes. (Black E.M. et al., 2011).

Estas reflexiones que afectan predominantemente al cuarto y quinto dedo, se deben a la proliferación de miofibroblastos en la fascia de la mano (Mafi R. et al., 2011).

Aunque en el año 1881 se describió cómo la retracción permanente debida a una enfermedad relacionada con la contractura de la aponeurosis palmar, en la actualidad se sabe que puede estar íntimamente relacionado con otras enfermedades como el reumatismo, la gota, el consumo de alcohol y tabaco, diabetes mellitus, consumo de medicamentos antiepilépticos, lesiones locales (que conduce a Algodistrofia), desuso de la mano afectando pequeños traumatismos ocasionados por algún oficio como es el caso de albañiles, carpinteros o mineros. (Rey Calero 1992) (Thomas A. et al., 2010).

## 2.2 ESTUDIOS DE POBLACIÓN

Esta enfermedad no es una afección muy frecuente ya que en los estudios observados, afecta al 3-6 % de la población general, siendo más común en países del noroeste de Europa. Un dato curioso sería que esta patología también se encuentra en países como Japón (donde la prevalencia es similar a la observada en el norte de Europa), mientras que se da en menos ocasiones en pacientes afroamericanos. Los autores, frente a estos resultados, han postulado como respuesta, una mezcla interracial previa en el linaje genético de los individuos afectados. Geográficamente, es más común en el Reino Unido, Escandinavia, América del Norte, Australia y Japón, con una marcada disminución de la prevalencia en las regiones mediterráneas más al sur y América del Sur. Siendo poco frecuente en África y Asia. (Thomas A. et al., 2010).

Si analizamos ahora la población afectada de Dupuytren con relación al sexo, la prevalencia de la enfermedad es del 9,4 %, para los hombres y del 2,8 % para las mujeres (Yost 1955). En el caso de los hombres, la enfermedad se hacía más notoria a partir de los 50 años y una década después en el caso de las mujeres. Con respecto a la población infantil, en raras ocasiones, niños menores de 9 años han sido diagnosticados con la enfermedad. (Thomas A. et al., 2010).

Durante décadas, varios autores mantuvieron que la enfermedad venía generada por la ocupación laboral del paciente, sin embargo, actualmente no ha apreciado asociación entre la ocupación y el riesgo de desarrollar la enfermedad. Se han revisado la totalidad de los trabajos que, a priori, presentaban niveles mínimos metodológicos de calidad, encontrándose únicamente asociación a la enfermedad en aquellos trabajos de carácter manual, o que usen maquinaria con vibración. Hay que destacar que la mayoría de los países no reconocen esta afección en el ámbito del grupo de las enfermedades profesionales; en España tampoco está incluida dentro de las enfermedades profesionales, en el apartado de agentes físicos, tal como se recoge en el R.D. 1995/1978 (B.O.E. 25/8/1.978). (Rey Calero 1992).

Otro grupo de población candidato a sufrir la enfermedad sería los que poseen carga de origen genético de la enfermedad, con una variable expresión en cuanto a la raza y el género. No obstante, la transmisión genética observada (autosómica dominante) es compatible con un gen dominante de penetrancia variable. (Lyall et al., 1993).

## 2.3. VALORACIÓN

Para la valoración clínica de la enfermedad, se utiliza la clasificación de Tubiana 1986, en la que se precisan la localización además de proponer una serie de estadios según el grado de deformidad.

Para los dedos largos, las deformidades se clasifican en seis estadios	
Estadio 0:	Ausencia de lesión
Estadio N:	Nódulo palmar o digital sin retracción.
Estadio I:	Total de retracciones de las tres articulaciones entre 1° y 45°.
Estadio II:	Total de retracciones de las tres articulaciones entre 45° y 90°.
Estadio III:	Total de retracciones de las tres articulaciones entre 90° y 135°.
Estadio IV:	Total de retracciones de las tres articulaciones superior a 135°.

## 2.4. CLÍNICA

La evolución de la enfermedad es variable en cuanto al inicio y progresión de las lesiones; hay una fase de comienzo con presentación o no de nódulos subcutáneos aunque en general, se conserva la extensión de la metacarpofalángica.

Su curso natural de progresión hace que, con el tiempo, aparezca la fase de deformación en la que se agravan las lesiones palmares y surgen las digitales; a nivel palmar aparecen las deformidades en flexo de las metocarpofalángicas (MCF) con imposibilidad de corregirlas pasivamente. Puede haber también nódulos en la falange proximal comenzando la retracción progresiva de las interfalángicas proximales (IFP). Cuando la deformidad ya está establecida, este defecto de extensión se compensa con la hiperextensión de la interfalángica distal originando la deformidad en boutonniere.

Aunque no tiene una evolución regular o uniforme; las lesiones pueden permanecer estables o agravarse con rapidez. Se ha observado que al comienzo de la enfermedad, la

afectación bilateral, la presencia de almohadillas dorsales y el contexto familiar presentan una correlación positiva con la velocidad de evolución (Srinivasan R.C. et al., 2010).

## 2.5 DIAGNÓSTICO

Se sospecha la existencia de una sección tendinosa cuando la herida cutánea se sitúa sobre el recorrido del tendón, observándose una posición del dedo anómala en relación con la que debería presentar en una situación de reposo por la tensión viscoelástica de la masa muscular. Cuando los dos tendones flexores de un dedo están lesionados, éste permanece en una posición natural de hiperextensión, si se compara con los dedos no lesionados. La lesión de los tendones flexores se puede confirmar mediante varias maniobras de movilización pasiva. La extensión pasiva de la muñeca no produce la flexión por tenodesis normal de los dedos. Si se flexiona la muñeca, se produce una hiperextensión no contrarrestada aún mayor del dedo afectado.

La función del tendón se evalúa más a menudo con la exploración activa. Se solicita al paciente que flexione los dedos cerrando el puño; si no se flexiona la articulación interfalángica distal, indica lesión del tendón flexor profundo. La exploración de los tendones superficiales debe realizarse individual para cada dedo (Delgado A. 2009).

## 2.6. TRATAMIENTO

### 2.6.1. Tratamiento no quirúrgico

**2.6.1.1 Tratamiento médico.** No es eficaz en la actualidad; se han intentado tratamientos conservadores con diferentes fármacos como la vitamina A o vitamina E pero los resultados han sido insatisfactorios ya que presentan resultados transitorios.

Recientemente se preconiza, sobre la base de estudios in vitro, la utilización de la fasciotomía enzimática con colagenasa purificada procedente del *Clostridium Histolyticum*, aunque esta terapia se encuentra en fase de ensayo clínico.

**2.6.1.2. Aponeurotomía por aguja.** Se realiza bajo anestesia local, aprovechando la acción mecánica del bisel de una aguja hipodérmica para romper la brida percutáneamente, tanto a nivel palmar como digital. Los resultados, en estadio I y II y en menores de 60 años,



suelen ser similares a corto y largo plazo, a los obtenidos a través de la aponeurotomía quirúrgica.

**2.6.1.3. Técnica de extensión continua.** Consiste en la colocación de un fijador interno en el radio retraído, ejerciendo una tracción progresiva sobre el dedo; en la actualidad, se propone como tratamiento previo a la cirugía en las retracciones digitales graves, constituyendo una alternativa a la amputación.

## 2.6.2. Tratamiento quirúrgico

En general, la intervención quirúrgica está indicada una vez que la contractura se ha incrementado hasta >30 grados para articulaciones MCF y > 15 grados para las articulaciones IFP con la identificación de un cordón palpable. (Coleman S. et al., 2012)

Los diferentes procedimientos quirúrgicos pueden abordar múltiples articulaciones afectadas en la misma mano y generalmente tienen buenos resultados, pero no puede haber complicaciones de la cirugía, como la lesión del nervio o arteria. Particularmente, la longitud de tiempo de recuperación necesario para volver a las actividades diarias después de la cirugía es motivo de preocupación para muchos pacientes (Coleman S. et al., 2012).

**2.6.2.1. Aponeurotomía.** Es el tratamiento sintomático por excelencia. Consiste en las secciones transversales de las estructuras aponeuróticas retraídas (brida) mediante una o varias pequeñas incisiones escalonadas, sin retirar la aponeurosis afectada; es una cirugía limitada que suprime la tensión en la aponeurosis pero no evita las recidivas y se reserva para los pacientes de edad avanzada y portadores de una brida simple, sin retracción articular.

**2.6.2.2. Aponeurectomías.** Se realiza la exéresis de las formaciones aponeuróticas macroscópicamente identificables; puede ser una aponeurectomía limitada, regional o selectiva en la palma, limitándose al sector lesionado de la aponeurosis palmar o bien una aponeurectomía amplia, total o radical, consistente en extender la resección palmar a las bandeletas pretendinosas, aparentemente sanas, con la intención de prevenir una extensión de la enfermedad de Dupuytren a ese nivel. En la actualidad, se prefiere la aponeurectomía regional que se limita a los tejidos afectados.

## 2.7 TRATAMIENTO CON COLAGENASA

La colagenasa es una enzima derivada de la bacteria *Clostridium histolyticum*. Actualmente se usa como tratamiento inyectándose directamente en el tejido enfermo, y el dígito afectado se estira pasivamente un día después de la intervención (beredjklian 2011). Dicha maniobra no quirúrgica implica la inyección de un volumen pequeño (cuerdas metacarpofalángicas, 0,25 ml; cuerdas interfalángicas proximales, 0,20 ml) de solución de colagenasa (Eaton C. 2014).

Esta técnica de inyección de colagenasa se ha utilizado también en otros tratamientos como desbridamiento de quemaduras o úlceras, y en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. Los estudios de los autores Starkweather, Badalamente y Hurst han sido fundamentales en la investigación de la colagenasa como un potencial agente terapéutico para la enfermedad de Dupuytren (SanJuan Cervero R. et al., 2013).

La colagenasa *Clostridium histolyticum* (CCH) actúa en la degradación de los tipos I y III de colágeno a través de dos subtipos diferentes de enzimas que pertenecen al grupo de las metaloproteasas. En la actualidad, el uso de esta enzima demuestra resultados clínicos favorables después de la administración, con tasas de mejora en el 70-90% de los casos. El perfil de seguridad es extenso, ya que con frecuencia se han descrito ciertos trastornos en forma de equimosis o incluso pequeñas aberturas de la piel en el sitio de la inyección en los tejidos blandos de la mano. Desde su aprobación para su comercialización en Europa en febrero de 2011, su uso como una alternativa para la contractura de Dupuytren ha demostrado ventajas del tratamiento no invasivo (recuperación rápida, la baja tasa de complicaciones y una mínima alteración de la piel) (SanJuan Cervero R. et al., 2013).

La colagenasa ha demostrado ser una alternativa no invasiva y segura de liberación quirúrgica de la contractura; sin embargo, los resultados, la tasa de recurrencia, y el alto costo han llevado a cirujanos a preguntarse si la colagenasa es un tratamiento sostenible. Este tratamiento sigue siendo una opción de tratamiento relativamente novedoso, y aunque la literatura sobre el éxito clínico es algo limitada, debe considerarse una alternativa cuando la cirugía no es una opción (Sood A. et al., 2014).

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA**

##### **Bases de datos. Fuentes de información.**

La búsqueda se realizó en las bases de datos de Pubmed, Scopus y Pedro durante los meses de febrero a abril de 2015.

En todas las bases de datos se han utilizado las mismas palabras clave (descriptores dentro de meSH). Estas fueron: “Dupuytren”, “Collagenase” y “*Clostridium histolyticum* collagenase”. Al ser el objetivo el estudio del efecto de la collagenasa sobre la enfermedad de Dupuytren, ésta se combinó con las demás. En todas las bases de datos se realizó el mismo tipo de búsqueda con esos términos MESH.

##### **Criterios de inclusión**

- Idioma: se seleccionaron estudios que se encontraron en inglés o español
- Tipo de intervención: se seleccionaron aquellos ensayos en los que se estudiaba el efecto de la inyección de collagenasa en pacientes que sufrían la enfermedad de Dupuytren.
- Tipo de pacientes: Los pacientes eran humanos, tenían una edad superior a los 18 años y debían estar diagnosticados de Dupuytren
- Período de publicación: se escogieron artículos que hubiesen sido publicados entre el año 2005 y 2015
- Se seleccionaron los ensayos cuyo texto completo estaba disponible.

##### **Criterios de exclusión**

No se incluyen revisiones sistemática, casos clínicos, estudios inalámbricos, series de casos o estudios descriptivos. Estudios que comparan varias técnicas de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico. También se eliminaron los ensayos que no se encontraban en los idiomas requeridos.

### 3.2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

La escala PEDro es un medio para valorar la calidad de los ensayos clínicos y las intervenciones de fisioterapia, ayudando a su vez a clasificarlos en la base de datos Physiotherapy Evidence Database o PEDro.

La escala está constituida por 11 ítems, de los cuales solo puntúan 10. Cada ítem valora los aspectos que favorecen la calidad y validez del ensayo. También evalúa la inclusión correcta de la información estadística. Los ítems se califican según su presencia o no en el ensayo, se puntúan solo las respuestas positivas.

Los estudios con una puntuación igual o superior a 5 tienen una alta calidad metodológica (Moseley 2002).

## 4. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

### 4.1. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Tras la búsqueda de información en las bases de datos de Cochrane, Pubmed, Scopus y PEDro, se encontraron un total de 102 artículos que hacían referencia al tema elegido. De estos fueron descartando artículos basándonos en los criterios de inclusión, quedando al final 8 estudios válidos para realizar la revisión.

En Pubmed se encontraron un total de 71 artículos de los cuales 36 corresponden a la búsqueda con los términos “Dupuytren and *Clostridium histolyticum* collagenase” y 35 a “Dupuytren and Collagenase”. De los 71 artículos solo 48 se ajustaron completamente a los criterios y se eligieron para la revisión. Los 23 restantes se eliminaron al revisarlos más detenidamente ya que; no hablaban sobre el tema de forma específica, comparaban otras técnicas junto con la colagenasa o no utilizaban colagenasa. Entre los válidos se eliminaron los estudios duplicados obtenidos de las cuatro búsquedas con los diferentes términos quedando como resultado 29 estudios para la revisión.

En Scopus se encontraron un total de 30 artículos, los cuales corresponden a la búsqueda con las palabras clave “Dupuytren and Collagenase”. De los 30 artículos, solo 25 se ajustaron completamente a los criterios y se eligieron para la revisión tras leer título y resumen. Los 5 restantes se eliminaron al no cumplir los criterios de la búsqueda: no hablar sobre el tema,

comparar otras técnicas o no hablar de esta técnica en concreto. Entre los seleccionados se eliminaron los duplicados de las cuatro búsquedas resultando 6 artículos para la revisión.

En Pedro tan solo se encontró 1 artículo con las palabras “Dupuytren and Collagenase”, que hacía referencia al tema de nuestro estudio, pero fue eliminado al comprobar que estaba duplicado en otras búsquedas.

En Cochrane se realizaron dos búsquedas con las palabras clave “Dupuytren and *Clostridium histolyticum*” y “Dupuytren and Collagenase”, pero no encontramos artículos que hicieran referencia al tema de nuestro estudio.

En total los estudios conseguidos de las 3 bases de datos fueron 35 artículos. Del total de artículos obtenidos, volvemos a revisarlos y nos quedamos con 22, que son ensayos clínicos, los 13 restantes los eliminamos por ser estudios descriptivos de las diferentes técnicas de colagenasa.

El siguiente paso fue descartar artículos a los que no hemos podido tener acceso por ser de pago, por lo que nos quedamos con 8 artículos para realizar nuestro estudio.

## RESULTADOS

En los 8 estudios elegidos los pacientes involucrados son personas diagnosticadas de la ED y son incapaces de colocar el dedo afectado y la palma de la mano a la vez sobre una superficie plana. Serán sometidos a un tratamiento basado en la inyección de colagenasa, para demostrar la eficacia y seguridad de esta. Las contracturas articulares fueron mediadas mediante goniometría y tenían 20 ° o más en flexión. En todos los estudios son mayores de 18 años, y tan solo en un estudio se hace distinción entre mujer y hombres para los resultados. Se clasificó la enfermedad según la gravedad de la contractura. También se estudia el ROM mediante goniometría, la contractura en flexión fija y en algunos grados de satisfacción de los pacientes tras el estudio. El éxito clínico aparece como objetivo primario en todos los estudios, y fue definido como una reducción de la contractura de la articulación de  $\leq 5^\circ$  de extensión completa 30 días después de la inyección. Todos los pacientes fueron evaluados antes y después del tratamiento. Se excluye al dedo pulgar en la mayoría de estudios. Tabla 4

Hurst L.C. et al. (Hurst L.C. et al., 2009) estudiaron el efecto de la colagenasa en la enfermedad de Dupuytren en un estudio de doble ciego, controlado con placebo, ensayo prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. De los 308 pacientes; 204 articulaciones recibieron colagenasa y 104 recibieron placebo. Las articulaciones IFP o MCF de estos pacientes fueron

asignados al azar para recibir hasta tres inyecciones de colagenasa de *clostridium histolyticum* (a una dosis de 0,58 mg por inyección) se reconstituyó en 0,25 ml de diluyente estéril (para las articulaciones MCF) o 0,20 ml de diluyente estéril (para las articulaciones IFP) y se inyecta directamente en los tendones afectados o placebo (TRIS 10 mM por sacarosa 60 mM reconstituida en diluyente) se administró de una manera similar en el tendón contraído a intervalos de 30 días. Un día después de la inyección, se manipularon las articulaciones hasta tres veces si era necesario, con el uso de un procedimiento normalizado.

En general, el rango de movimiento en las articulaciones se mejoró significativamente después de la inyección con colagenasa en comparación con el placebo. Los eventos adversos más frecuentes fueron localizados hinchazón, dolor y moretones. Se reportaron tres eventos adversos graves relacionados con el tratamiento: dos roturas del tendón y un caso de síndrome de dolor regional complejo. No hay cambios significativos en la flexión o la fuerza de agarre, no se observaron reacciones alérgicas sistémicas y no hay lesiones de los nervios.

Raven R.B. et al. (Raven R.B. et al., 2014) realizaron un ensayo clínico de fase III controlado con placebo, doble ciego con análisis de datos agrupados de 3 subgrupos. Con este estudio comprobaron la seguridad y eficacia de tratamiento CCH en la enfermedad de Dupuytren. Los estudios se realizaron en 17 centros de estudio en los Estados Unidos y 5 centros en Australia. Las articulaciones afectadas fueron clasificadas según la gravedad de la contractura.

Este análisis incluyó 271 pacientes que fueron tratados con al menos 1 dosis de CCH; 167 con afectación de la articulación MCF y 104 con la articulación IFP afectada. El grado de contracturas articulares era superior o igual a 20 grados y tratados con CCH (0,58 mg de colagenasa por inyección). Los sujetos fueron agrupados por sexo, edad (<math>< o > 65</math>), y el estado de la diabetes del paciente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 0,58 mg de CCH o placebo. Solo fueron incluidos en este análisis los pacientes tratados con CCH. En los pacientes tratados con CCH, el 63% de los pacientes alcanzó el éxito clínico para las articulaciones MCF e IFP, el 76% para las articulaciones MF, y el 42% para las articulaciones IFP. En la gran mayoría de pacientes que recibieron la inyección de CCH (98%), experimentaron al menos 1 evento adverso, la mayoría de los cuales eran locales y se resolvieron sin intervención. Los 6 eventos adversos más frecuentes (>25%) fueron edema periférico (hinchazón de la mano tratada), moretones, dolor del sitio de inyección, y el dolor de las extremidades superiores.

En el periodo entre 2011 y 2013, Ferrero M.A. et al. (Ferrero M.A. et al., 2013) realizaron un estudio prospectivo, en el que evaluaron las variables clínicas así como la funcionalidad y

seguridad del propio paciente tras inyectarle CCH. Se incluyeron 35 pacientes diestros para el estudio, afectados por la enfermedad de Dupuytren, todos ellos varones con edades comprendidas entre 45 y 89 años. Fueron trasladados al Hospital Clínico Universitario de Valladolid. A 15 pacientes se les trató la mano izquierda y a 20 pacientes la mano derecha. Se determinó la gravedad de la enfermedad mediante la clasificación de Tubiana. De los 35 pacientes; 22 fueron inyectados en un único tendón palpable a nivel de la MCF, 6 pacientes fueron inyectados en el tendón en Y que afecta a dos dedos, 5 pacientes tratados mediante inyección en el tendón a nivel de la IFP y a 2 pacientes se les realizó una punción doble a nivel de la MCF e IFP.

Los criterios de inclusión fueron, pacientes afectados de enfermedad de Dupuytren, con una cuerda palpable en al menos un dedo (excluyendo el pulgar) con contractura de al menos 20° hasta 90° a nivel de la MCF y de 80° en la IFP. La extensión del dedo y rotura de la cuerda se realizó a las 24h de haber inyectado CCH. El índice de contractura en la articulación MCF al comienzo fue de 64°, este mejora tras un seguimiento después de la inyección, resultando solo 4° a los 6 meses, en el grupo de las IFP previo a la punción fue de 83,3° y de 15° en la revisión de los 2, 3 y 6 meses. El índice de contractura del dedo en el grupo de las MCF/IFP previo a la punción fue de 140° y tras la punción fue de 20° a los 3 y 6 meses. En 9 pacientes se produjo, durante el estiramiento del dedo, dehiscencia (abertura espontánea de una zona que se había suturado durante una intervención quirúrgica) que se resolvió sin complicación, 13 pacientes presentaron hematoma en la zona de punción, 2 pacientes con adenopatía axilar que se resolvió a las 48h y en dos pacientes aumento de las transaminasas sin consecuencias clínicas. La recuperación funcional rápida y poco dolorosa, tan solo 3 pacientes precisaron de tratamiento fisioterápico.

Hayton M.C. et al. (Hayton M.C. et al., 2013) realizaron un ensayo prospectivo, multicéntrico de fase III que comprende un doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico para determinar la eficacia de la CCH en Dupuytren. El estudio se realizó en EEUU, Europa y Australia. Los pacientes recibieron un máximo de tres inyecciones durante el período de estudio. Los puntos finales incluyen la corrección y mejora de la contractura. Contractura fija en flexión (CFF) y rango de movimiento (ROM) también fueron evaluados. En total, 616 pacientes fueron incluidos en el análisis. Se analizaron datos de dos subgrupos de pacientes. En el Grupo A, los pacientes tenían afectada la articulación MCF e IFP en el mismo dedo, pero sólo el tendón que afecta a la articulación de MCF se trató con CCH. En el grupo B, los pacientes tenían una contractura articular aislada en IFP (IFP o contractura conjunta combinada con una contractura articular MCF<20°), y sólo el tendón que afecta a la articulación IFP fue tratado con

CCH. En el Grupo A, el 28 y el 43% de las contracturas en las articulaciones IFP fueron corregidas espontáneamente después de la primera y la última inyección de CCH para MCF; 40 y 63%, respectivamente, mejorado. En el Grupo B, 31 y 39% de las contracturas articulares de IFP fueron corregidas después de la primera y la última inyección de CCH; 56 y 66%, respectivamente, mejorado. En los grupos A y B, las mejoras en la contractura en flexión eran mayores después de la última inyección; Mejoras ROM era más grande después de la última inyección en el Grupo A y tercera inyección en el Grupo B. Para 46 y 44% de los pacientes en los Grupos A y B, respectivamente, la primera inyección fue la última inyección. Casi todos los pacientes (98%) experimentaron al menos un evento adverso; la mayoría eran reacciones lugar de la inyección.

Coleman S. et al. (Coleman S. et al., 2012) realizó un estudio piloto abierto en un solo centro de Australia para examinar la seguridad, eficacia y farmacocinética de la inyección de dos articulaciones afectadas con dosis múltiples de CCH simultáneamente en la misma mano en sujetos con ED y más de una articulación afectada. Los pacientes debían tener un diagnóstico de ED con al menos tres contracturas fijas, causadas por tendones palpables en IFP o MCF de los dedos (no pulgar) .Los pacientes eran incapaces de colocar dedos y palma a la vez sobre una superficie.

Se seleccionaron a 12 sujetos para el estudio, la edad media de 64 años. De los sujetos seis tenían antecedentes familiares de la ED, cinco habían sido sometidos previamente a la corrección quirúrgica, pero los otros siete no habían recibido ningún tratamiento. En el transcurso del estudio se trataron 22 MCF y 14 IFP. De los 12 sujetos 8 tenían articulaciones tratadas en diferentes manos durante el periodo de tratamiento 1 y 2, mientras que 4 pacientes tenían articulaciones tratadas en la misma mano, pero en diferentes dedos .En el periodo 1 la reducción media de la fue de  $29,0 \pm 20,7$  grados en las articulaciones MCF y  $30,7 \pm 21,1$  grados en las articulaciones IFP. EL rango de movimiento se incrementó en ambas articulaciones durante el periodo 1. EN el periodo 2, la reducción media en la contractura de la línea de base  $30,3 \pm 10,9$  grado en MCF y  $22,1 \pm 4,9$  grados en IFP. En el periodo 2 con respecto al rango de movimiento se incrementó en articulaciones MCF e IFP. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más común que se produjeron durante el estudio fueron todos los eventos locales e incluyen cierto grado de edema periférico.

Bainbridge C. et al. (Bainbridge C. et al., 2012), realizaron cuatro estudios aleatorios, doble ciego y controlado con placebo en centros de Australia; los ocho restantes fueron diseñados como ensayos abiertos. Los pacientes elegidos eran mayores de 18 años, tenían un buen estado de salud y fueron incapaces de colocar simultáneamente el dedo afecto y la palma



de la mano sobre una superficie plana. Los investigadores antes de realizar el estudio clasificaron las articulaciones en baja o alta gravedad. Los criterios de valoración incluyeron cambios en la contractura en flexión fija y rango de movimiento. Los eventos adversos fueron monitorizados. Los pacientes podrían recibir hasta 3 inyecciones de CCH a intervalos de 30 días en los ensayos de doble ciego y cinco ciclos en los estudios abiertos.

Los datos de 1082 pacientes que recibieron la inyección de CCH fueron analizados y codificados para los pacientes y las articulaciones. Habían tenido cirugía previa 422 pacientes (inyección en mano operada n=206, inyección en mano no operada n=196, y no identifican mano operada n=20) y 660 nunca se habían sometido a tratamiento quirúrgico. Dentro de los pacientes que habían sido operados, hubo diferencias entre los pacientes que se inyectó la CCH en la mano operada y los pacientes con la mano contraria. No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos que habían tenido cirugía previa y los que no habían tenido. Sin embargo, las tasas de éxito clínico para MFC e IFP fueron significativamente mayores entre los pacientes que no tuvieron cirugía previa, comparados con los pacientes que sí. Del mismo modo, los cambios en la contractura y rango de movimiento fueron significativamente mayores en el grupo sin cirugía previa. En general, el 97% de los pacientes informaron de haber cursado con algún EA durante el tratamiento. En total, 9 pacientes experimentaron 10 EAG probablemente relacionadas con el tratamiento.

Warwick D. et al. (Warwick D. et al., 2015) realizó un estudio de fase III abierto, llevado a cabo en 8 países europeos, para probar la eficacia y seguridad de la inyección de CCH en los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Dupuytren. Los pacientes eran mayores de 18 años, y fueron incapaces de colocar la palma de la mano y el dedo afecto a la vez sobre una superficie. Los pacientes calificaron las articulaciones que querían que fuesen tratadas y se les pidió que proporcionaran una razón de esta elección. La goniometría se usó para evaluar el grado de extensión total pasiva del dedo, y el rango de movimiento. Un total de 249 pacientes (98%) completaron el estudio. En total 52% de los pacientes seleccionaron al meñique y un 4% el dedo anular, 7% dedo medio y 0,8% dedo índice para la primera inyección. Independientemente del dedo tratado, 79% de los pacientes tenían una articulación MCF tratada primero; 21% tenían la articulación IFP tratada en primer lugar. En general, las articulaciones 375 recibieron una inyección CCH; 66 y 15 articulaciones recibieron 2 y 3 inyecciones, respectivamente. Las articulaciones MCF mostraron reducción 30 días después de la inyección, esta mejora aún más después de los 90 días tras la inyección. Esta mejoría se mantuvo durante seis meses. Para articulaciones IFP, los cambios en ROM eran más grande después la primera inyección, y esta evolución fue mantenida durante los 90 días después de la inyección y a los seis meses. Al inicio

del estudio, el 83% de los pacientes y el 80% de los médicos clasifican la gravedad de Dupuytren como moderada o grave. Estos valores se redujeron a 21% y 25% en el día 90 y 30% y 27% a los 6 meses respectivamente. El 88% experimentaron un o más eventos adversos emergentes de tratamiento. Casi todos eventos adversos fueron leves o moderados en gravedad. Solo 10 pacientes experimentaron acontecimientos adversos graves.

Coleman S. et al. (Coleman S. et al., 2014) evaluaron la seguridad y eficacia de dos inyecciones concurrentes de CCH en la misma mano para tratar múltiples contracturas en flexión ocasionadas por la enfermedad de Dupuytren. Realizaron un estudio multicéntrico, de fase IIIb. Se llevó a cabo en 8 sitios en Estados Unidos y Australia entre Septiembre de 2011 y febrero de 2012. Los pacientes elegidos fueron mayores de 18 años y tenían que estar diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren con al menos 2 contracturas en flexión en la misma mano. Se eligió una muestra de n= 60 pacientes, que fueron inyectados con CCH en las dos contracturas de la misma mano, seguido de una manipulación tras 24 h después del tratamiento. Existió éxito en el día 30 después de la inyección de CCH habiendo cambios en contractura en flexión y el rango de movimiento activo. El éxito clínico fue 76% para articulaciones MCF y 33% para articulaciones IFP. Hubo un aumento de la incidencia de eventos adversos con tratamiento concurrente en comparación con el tratamiento de una sola articulación.

## DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue valorar la efectividad y la seguridad de la colagenasa, notando una mejoría clínica y funcional, así como con una recuperación rápida por parte del paciente. La mayoría de los pacientes podrían ser candidatos para el tratamiento de colagenasa, ya que muchos de ellos no pueden ser sometidos a cirugía o no están dispuestos a someterse debido al proceso quirúrgico y sus riesgos, además del largo proceso de curación. Por el contrario en la técnica de colagenasa no es necesario. La cirugía está más asociada con posibles lesiones que la inyección de colagenasa.

Tras leer y analizar los 8 artículos que hemos elegido para este estudio se obtiene que la técnica con colagenasa es efectiva y bien tolerada por el paciente; en 6 artículos se evalúa la efectividad de esta, en intervalos de tiempo de 30 días entre los posibles tratamientos, para la

misma o distinta articulación y los 2 artículos restantes evalúan los resultados obtenidos al utilizar inyecciones múltiples de forma simultáneas en la misma o distinta contractura, con intervalos de tiempo de 3 días máximo. Los resultados sugieren que las inyecciones individuales y múltiples son igualmente toleradas y efectivas.

De los 8 artículos del estudio en solo 1 artículo se han comparado los datos obtenidos del grupo control con los datos obtenidos en el grupo placebo. Aquí la mejoría para el grupo control fue mucho mayor que para el placebo tanto en ROM como en disminución de la contractura. También se le pidió al paciente que llevase una férula tras el tratamiento, pero no se evaluó la efectividad de ella para la recurrencia de la contractura.

Hayton M.C. et al. (Hayton M.C. et al., 2013) evalúan la efectividad de tratar con colagenasa una IFP directamente o a través de la articulación MFC del mismo dedo. Se libera un tendón proximal que puede llegar a reducir algo de tensión que afecta a las articulaciones distales. El resultado de este sigue siendo positivo para ambos métodos, por lo que se pueden usar diferentes opciones de tratamiento para corregir una IFP.

En la mayoría de los artículos se demuestra que la efectividad de la colagenasa es mayor para las articulaciones MCF que para las IFP, debido a que la articulación IFP es menos sensible a la intervención y son más susceptibles a la recurrencia. Se obtienen también mejores resultados para aquellos pacientes en los que el grado de contractura es menor.

Los 8 artículos comentan los posibles efectos adversos que han sufrido algunos pacientes de los estudios, aunque todos han sido controlados en poco tiempo. En 1 estudio relaciona que a mayor nº de inyecciones simultáneas mayor probabilidad de sufrir efectos adversos aunque no más severos. Raven R.B. et al. (Raven R.B. et al., 2014) explica en otro artículo, que no se encontró diferencia en las complicaciones entre el grupo de mujeres y hombres, diabéticos o ancianos. Bainbridge C. et al. (Bainbridge C. et al., 2012), comenta que los pacientes que han sido intervenidos mediante cirugía y reciben la inyección de colagenasa tienen más probabilidad a sufrir efectos adversos que los no operados previamente.

En ningún estudio se habla con seguridad de la recurrencia de la contractura, ya que en la mayoría no han realizado un seguimiento a largo plazo después de la intervención. Tan solo se habla de una probabilidad mayor de recurrencia en la articulación IFP en un estudio que hace referencia a otros artículos.

## CONCLUSIÓN

Dado que no hay suficientes estudios de calidad, es necesaria la realización de nuevos estudios que profundicen sobre los efectos de esta nueva técnica a largo plazo, así como la recurrencia de la contractura.

En base a los artículos analizados, esta revisión sugiere que la técnica de la colagenasa resulta ser efectiva para mejoría de la contractura en los pacientes diagnosticados de la Enfermedad de Dupuytren.

Sugerimos que esta técnica podría llegar a usarse como tratamiento primario para evitar que el paciente llegase a ser intervenido quirúrgicamente. Esto supondría una disminución en los costes tanto directos como indirecto (quirófano, curas, enfermería), e incluso el tiempo empleado para esta intervención disminuiría la lista de espera, no solo de esta patología, también de otras que necesiten quirófano. Al tener la mano disponible para el movimiento, la baja laboral sería por menos tiempo suponiendo así un ahorro de 1.200 euros cuando se administre una media de 1,5 inyecciones por paciente.

**TABLA 1. ESCALA PEDRO**

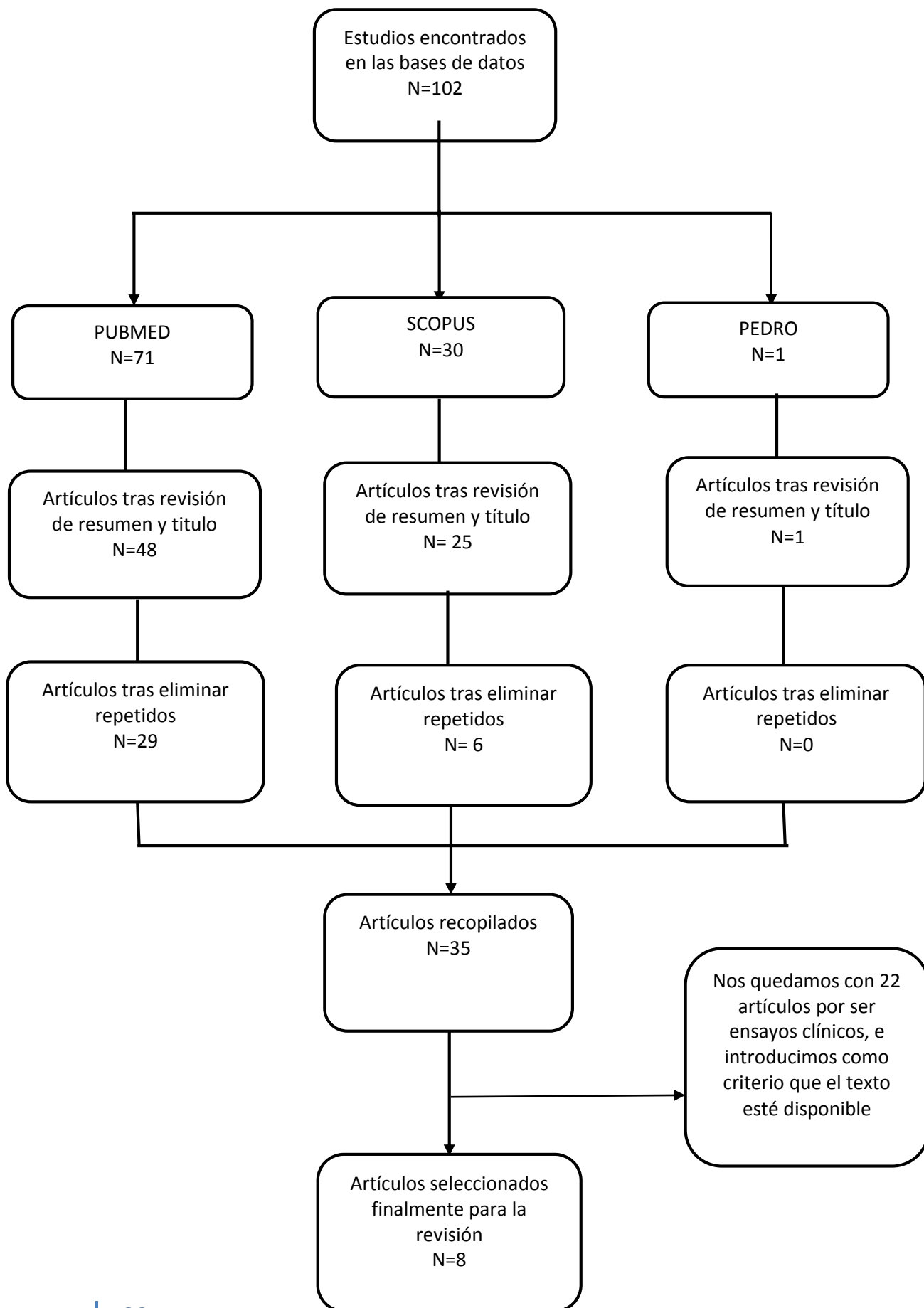
<b>ESTUDIOS</b>	<b>Asignación aleatoria</b>	<b>Asignación oculta</b>	<b>Grupos homogéneos</b>	<b>Cegamiento participantes</b>	<b>Cegamiento terapeutas</b>	<b>Cegamiento evaluadores</b>	<b>Seguimiento adecuado</b>	<b>Análisis por intención de tratar</b>	<b>Comparación de resultados entre grupos</b>	<b>Medidas puntuales y de variabilidad</b>	<b>Total (sobre 10)</b>
Hurst, L.C. et al., 2009	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	8/10
Raven R.B. et al., 2014	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	6/10
Ferrero M.A. et al 2013	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	4/10
Hayton M.J. et al., 2013	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	4/10
Coleman S. et al., 2012	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	4/10
Bainbridge C. et al., 2012	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	4/10
Coleman S. et al., 2013	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	4/10
Warwick D. et al., 2015	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	3/10

**TABLA 2. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA**

<b>Bases de datos utilizadas</b>	<b>Términos meSH</b>	<b>Nº de artículos</b>
<b>PUBMED</b>	Dupuytren AND <i>clostridium histolyticum</i> collagenase	36
	Dupuytren AND collagenase	35
<b>SCOPUS</b>	Dupuytren AND <i>clostridium histolyticum</i>	0
	Dupuytren AND collagenase	30
<b>PEDRO</b>	Dupuytren AND <i>clostridium histolyticum</i>	0
	Dupuytren AND collagenase	1

**TOTAL=102 artículos**

TABLA 3. DIAGRAMA DE FLUJOS



**Tabla 4. Resumen de los resultados de los estudios escogidos**

ESTUDIO	OBJETIVO	PARTICIPANTES	DISEÑO	VARIABLES DE ESTUDIO	RESULTADOS
Hurst L.C. et al. (Hurst L.C. et al. 2009)	Estudiaron el efecto de la colagenasa en la enfermedad de Dupuytren en un ensayo prospectivo, multicéntrico de fase III que comprende un doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado y multicéntrico.	n=308 pacientes. Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Las articulaciones IFP O MCF de estos pacientes fueron asignados al azar para recibir hasta tres inyecciones colagenasa o placebo en el tendón contraído a intervalos de 30 días.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	En general, el rango de movimiento en las articulaciones se mejoró significativamente después de la inyección con colagenasa en comparación con el placebo. 3 eventos adversos graves
Raven R.B. et al. (Raven R.B. et al. 2014)	Comprobaron la eficacia y seguridad de la colagenasa mediante un ensayo clínico de fase III controlado con placebo, doble ciego con análisis de datos agrupados de 3 subgrupos.	n=271 pacientes. (167 con la articulación MCF afectada y 104 con la articulación IFP). Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Se agruparon por sexo, edad y estado de diabetes del paciente. No se compara con el grupo placebo.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	El éxito clínico fue tanto para la articulación MCF como para la articulación IFP. La mayoría de pacientes sufrió al menos 1 evento adverso.
Ferrero M.A. et al (Ferrero M.A. et al 2013)	Mediante un estudio prospectivo evaluaron las variables clínicas, así como la funcionalidad y seguridad del propio paciente.	N=35 pacientes Edad entre 45 y 89 años. (A 15 pacientes se le trato mano izquierda y a 20 se le trato mano derecha). Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24 h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Grupo I: 22 pacientes se le trato la articulación MCF. Grupo II: 6 pacientes se le trato el tendón en Y que afecta a dos dedos Grupo III: 5 pacientes se le trató la articulación IFP Grupo IV: A 2 pacientes doble punción a nivel de MCF E IFP.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	Todas disminuyeron la gravedad de la contractura a los seis meses. 27 pacientes sufrieron algún evento adverso grave.
Hayton M.C. et al. (Hayton M.C. et al. 2013)	Realizaron un estudio exploratorio para la eficacia de la CCH en la enfermedad de Dupuytren.	n=616 pacientes Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio	Grupo I: tenían afectada tanto MCF como IFP .Se trató solo MCF. Grupo II: contractura articular en IFP. Se trató solo en tendón que afecta a la articulación IFP	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular	Mejora de la contractura tanto para el Grupo A Y B mayores tras última inyección. Mejora del ROM tanto para Grupo A y B. Casi todos los pacientes sufren algún evento adverso 98%.



Coleman S. et al. (Coleman S. et al. 2012)	Mediante un estudio piloto, estudiaron la seguridad, eficacia y farmacocinética de la inyección de dos articulaciones afectadas con múltiples dosis de CCH simultaneas en la misma mano	N=12 pacientes Edad media 64 años. (Debían tener al menos tres contracturas afectando a la articulación IFP o MCF). Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio	Grupo I: 8 articulaciones tratadas en diferentes manos durante el tratamiento Grupo II: 4 articulaciones en la misma mano pero diferentes dedos.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	Tanto ROM como la contractura mejoran en ambas articulaciones (IFO Y MCF). El edema periférico fue el evento adverso más común.
Bainbridge C. et al. (Bainbridge et al. 2012)	Realizaron cuatro ensayos aleatorios de doble ciego y controlado con placebo, los ocho restantes casos abiertos.	N=1082 pacientes Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Grupo I: 422 pacientes fueron sometidos a cirugía previamente. (n=206 CCH en mano operada, n= 196 en mano no operada y n=20 no identifican la mano operada) Grupo II: 660 pacientes nunca sometidos a tratamiento quirúrgico.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	Éxito clínico mayor para MCF e IFP que no habían tenido cirugía previa, tanto para el ROM como para al cambio de la contractura. Un 97% sufrió algún evento adverso.
Warwick D. et al. (Warwick et al 2015)	Realizaron un ensayo de fase III, para estudiar la eficacia y seguridad de la CCH en la enfermedad de Dupuytren.	N= 249 Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Los pacientes seleccionaron la mano que querían que fuese tratada. Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren. Fueron manipulados tras pasar las 24 h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Grupo I: al 52% se le trato el dedo meñique. Grupo II: al 4% se le trato el dedo anular. Grupo III: al 7% se le trato el dedo medio Grupo IV: al 0,8% el dedo índice.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	Tanto MCF como IFp mejoraron 30 días después de la punción y los resultados fueron mejorando tras 90 días después de la inyección.
Coleman S. et al. (Coleman et al. 2014)	Estudiaron el efecto de la colagenasa para tratar múltiples contracturas en flexión mediante un estudio multicéntrico de fase IIb.	N=60 Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Diagnosticados de la enfermedad de Dupuytren, tenían que tener al menos 2 contracturas en flexión en la misma mano. Fueron manipulados tras pasar las 24h de espera de la inyección. Se excluyó el dedo pulgar del estudio.	Los 60 pacientes fueron inyectados en las dos contracturas de la misma mano. Las inyecciones simultáneas se administraron más comúnmente en los tendones que afectan a MCF E IFP en el mismo dedo o 2 articulaciones MCF en diferentes dedos de las manos.	Cambio de la contractura en flexión. Rango de movimiento articular. Eventos adversos tras la punción.	El éxito clínico mayor para las articulaciones MCF y que para las IFP. Hubo un aumento de la incidencia de eventos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- Bainbridge C., Gerber R.A., Szczypa P.P., Smith T., Kushner H., Cohen B., Hellio Le Graverand Gastineau MP. (2012). Efficacy of collagenase in patients who did and did not have previous hand surgery for Dupuytren's contracture. *J Plast Surg Hand Surg*, 46, 177–183.
- Beredjikian P. (2011). 50 Years Ago in CORR: Dupuytren's Contracture: A Guide for Management L. D. Howard MD CORR. *Clinical orthopaedics and related research*, 469 (1), 309-311.
- Black E.M., Blazar P.E. (2011). Dupuytren disease: an evolving understanding of an age old-disease. *J Am AcasOrthoSurg*, 19(12), 746-47.
- Coleman S., Gilpin D., Tursi J., Kaufman G., Jones N., Cohen B. (2012). Multiple concurrent collagenase clostridium histolyticum injections to Dupuytren's cords: an exploratory study. *BMC Musculoskeletal disorders*, 27(13), 61-74.
- Coleman S., Gilpin D., D. Kaplan F.T., Houston A., Kaufman G.J., Cohen B.M., Jones N., Tursi J.P. (2014). Efficacy and Safety of Concurrent Collagenase Clostridium Histolyticum Injections for Multiple Dupuytren Contractures. *The Journal of Hand Surgery*, 39(1), 57-64.
- Eaton C. (2014). Evidence-based medicine: Dupuytren contracture. *Plastic and reconstructive Surgery*, 133(5), 1241-51
- Ferrero M.Á., Pérez S.C., Mateos J.I.R. , Medrano B.G., Hernández R.R., García M.B (2013). Treatment of Dupuytren's disease using collagenase from Clostridium histolyticum. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*, 57 (6), 398-402.

- 
- Hayton M., Bayat A., Chapman D.S., Gerber R.A., Szczypa P.P. (2013). 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 Drogas Investig*, 33 (12), 905-12.
  - Hurst L.C., Badalamente M.A., Hentz V.R, Hotchkiss R.N., D. Kaplan F.T., Meals R.A., Smith T.M., Rodzvilla J.(2009).Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *Study Group N Engl J Med*, 361, 968-979.
  - Lqbal S.A., Hayton J.M., Watson J.S., Szczypa P., Bayat A.(2014). First identification of resident and cirulating of fibrocytes in Dupuytren's disease shown to be inhibited by serum amyloid P and xiapex. *Plos one*, 9(6), 174-83.
  - Lyall H.A. (1993) .Dupuytren's disease in identical twins. *J Hand Surg*, 18B, 368-70.
  - Mafi R., Hindocha S., Khan W. (2012). Recent Surgical and Medical Advances in the treatment of Dupuytren's disease - A systematic Review of the literature. *OpenOrthop J*, 6, 77-82.
  - Martínez A.D. (2009). Cirugía ortopédica y traumatología. *Editorial Medica Panamericana*.
  - Moseley A.M., Herbert R.D., Sherrington C., Maher C.G. (2002). Evidence for physiotherapy practice: a survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother*, 48, 43-49.
  - 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. *Ann Plast Surgery*, 73 (3), 286-90.
  - Rey Calero J. (1992). Enfermedades profesionales. Medicina preventiva y Salud pública. *Masson-Salvat Medicina*, 9.

- 
- SanJuan Cervero R., Franco Ferrando N., Poquet Jornel J. (2013) .Use of resources and costs associated with the treatment of Dupuytren’s contracture at an orthopedics in Denia (Spain): collagenase clostridium histolyticum versus subtotalfasciectomy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14 (14), 293.
  - Shib B., Bayat A. (2010).Scientific understanding and clinical managent of Dupuytren disease. *Nat Rev Rheumatol*, 6(12), 715-26
  - Soler S.M., Ortega L.E., Ortega C.G., Rosado M.G., Núñez A.V., Lozada C.R., Murillo A.M., Pérez F.DJ. (2013). Nonsurgical treatment in Dupuytren’s contracture with collagenase from Clostridium histolyticum. *Cir plast iberolatinoam* 39(3), 150-168.
  - Sood A., Therattil P.J., Paik A.M., Simpson M.F., Lee E.S. (2014). 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*, 27(14), e13.
  - Srinivasan R.C., Shah C., Jebson P.J. (2010). New treatment options for Dupuytren’s surgery: collagenase and percutaneous aponeurotomy. *Journal of Hand Surgery*, 35(8), 1362-4.
  - Thomas A., Bayat A. (2010).The emerging role of Clostridium histolyticum collagenase in the treatment of Dupuytren disease. *Therapeutics and Clinical risk management*, 6, 557-572.
  - Tubiana R., (1986) *Evaluation of deformities in Dupuytren's disease*. *Annales de Chirurgie de la Main* Volume 5, 1, 5–11.
  - Warwick D., Arner M., Pajardi G., Reichert B., Szabo Z., Masmajejan E.H., Fores J., Chapman D.S., Gerber R.A. , Huard F., Seghouaniand A., Szczypa P.P. (2015). 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*, 40E (2) 124–132.

- 
- Yost J., Winters T., Fett H.C. (1955). Dupuytren's contracture a statistical study. *Am J Surg*, 90, 568-711.