

Fisura anal crónica idiopática

Tratamiento con nitroglicerina tópica

Idiopathic chronic anal fissure Treatment with topical nitroglycerin

William Otero R. MD¹, Martín Gómez Z. MD²

RESUMEN

Introducción. La fisura anal crónica idiopática (FACI), es un desgarrero de la parte distal del canal anal, en cuya patogénesis intervienen la hipertonía del esfínter anal interno e isquemia de la parte posterior del ano. Clásicamente, el tratamiento de elección ha sido la esfinterotomía lateral interna por su alta tasa de éxito (90 a 95%). Sin embargo, debilita de manera permanente el esfínter anal y puede producir deformidad e incontinencia anal. Por esta razón se han investigado modalidades terapéuticas no quirúrgicas, que disminuyan la presión del EAI para cortar el círculo hipertonia-isquemia. La nitroglicerina aplicada tópicamente en el ano es metabolizada a óxido nítrico (ON) que disminuye la presión del EAI y mejora el flujo sanguíneo de esa zona.

Objetivo. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de nitroglicerina tópica (NT) en el tratamiento de la FACI.

Materiales y métodos. Estudio de intervención prospectivo abierto en pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de FACI, que no hubieran respondido a diferentes tratamiento empíricos. El tratamiento consistió en aplicación de NT en la fisura, dos veces al día durante ocho semanas. A cada paciente se le recomendó aplicarse la NT con el dedo índice en la fisura y no alrededor del ano y que además utilizaran hielo localmente para aliviar el dolor, así como laxantes de volumen (salvado de trigo o psyllium). Las variables de desenlace fueron:

1. Mejoría o desaparición del dolor anal.
2. Cicatrización completa de fisura al finalizar el tratamiento.
3. Mejoría sintomática (desaparición del dolor aunque persistiera la fisura).

Resultados. Se reclutaron 85 pacientes, edad promedio 40,5 +/- 13,6 años, 53 mujeres. En el 7% la fisura fue anterior. Cicatrización de las fisuras: 2ª semana 23 (27%), 4ª semana 50 (59%), 8ª semana 68: 80%, por intención de tratar, IC 95% 68,9-87,8). Adicionalmente a la 8ª semana, en los 15 pacientes en quienes la fisura persistía, el dolor había disminuido de intensidad en tres y desaparecido en 2, sumados éstos a los 68 en quienes la FACI había desaparecido; la mejoría global sería de 82,4% por AIT (IC95% 72,5-89,7). Hubo cefalea severa en dos pacientes los cuales se retiraron del estudio (2,4%) y en el 30% cefalea leve, transitoria.

Conclusión. Los resultados de este estudio demostraron excelente eficacia de la NT, cuando se administra durante ocho semanas a pacientes con FACI. En nuestro medio podría ser considerada una terapia de primera línea.

ABSTRACT

Introduction. Idiopathic chronic anal fissure (ICAF) is a tear of the distant part of the anal verge, whose pathogenesis involves hypertrophy of the internal anal sphincter and ischemia of the posterior face of the anus. Classically the treatment of choice has been an internal lateral sphincterotomy due to its high success rates (90 to 95%). Nonetheless this procedure weakens permanently the anal sphincter and may produce a deformity and anal incontinence. For this reason, no surgical therapeutic modalities have been studied aimed at decreasing the pressure of the external anal sphincter, to break this hypertony-ischemic cycle.

Topically applied nitroglycerin in the anus is metabolized to nitric oxide decreasing the pressure of the EAS and improving the blood flow to this area.

Objective. The objective of this study was to evaluate the efficacy of topical nitroglycerin (TN) in the treatment of FACI.

Materials and methods. Open prospective intervention study in patients more than 18 years old, of both genders with the diagnosis of FACI, who had not responded to other empirical forms of treatment. The treatment consisted in the application of NT in the fissure, twice a day for eight weeks. Each patient was recommended to put NT with his/her index finger in the fissure and not around the anal area and to use local ice to relieve pain, as well as laxative bulk agents (corn or psyllium). The outcome variables were as follows:

1. Improvement or disappearance of the anal pain.
2. Complete healing of the fissure at the end of treatment.
3. Symptomatic improvement (disappearance of pain even though the fissure persisted).

Results. 85 patients were recruited, age average 40,5 +/- 13,6 years, 53 women. In 7% of patients the fissure was anterior. Fissure healing: 2nd week: 23 (27%), 4th week: 50 (59%), 8th week: 68 (80%). Intended to treatment CI 95%, (68,9-87,8). Also by the 8th week in 15 patients whose fissure persisted, the pain had decreased in 3 and disappeared in 2, added these to the 68 patients in which the FACI disappeared, the overall improvement rate is 82,4% for AIT (CI 95%, 72,5-89,7). Severe headache occurred in 2 patients who withdrew from the study (2.4%), and 30% had transient slight headache.

Conclusion. The results of this study proved excellent efficacy of topical NT, when administered for eighth weeks to patients affected with FACI. In our setting topical NT could well be considered first line therapy.

¹ MD. Gastroenterólogo. Clínica Fundadores. Profesor, coordinador de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² MD. Gastroenterólogo, Hospital El Tunal y Hospital de Engativá. Profesor de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.
Fecha recibido: 06-07-06 / Fecha aceptado: 15-08-06

INTRODUCCIÓN

La fisura anal crónica idiopática (FACI), es un desgarramiento lineal o elíptico, del epitelio de la porción distal del canal anal, por debajo de la línea dentada, que se extiende hasta la submucosa, con exposición de las fibras musculares del esfínter anal interno (EAI) (1, 2). Frecuentemente se asocia con un pliegue cutáneo centinela y una papila hipertrófica. (Ver figura 1). Es una de las patologías anorrectales más frecuentemente encontradas en la práctica clínica diaria (1-3). Su verdadera prevalencia es desconocida. En algunas series es una de las causas más comunes de sangrado y dolor rectal, representando 6 a 15% de las remisiones a coloproctología (1-4). Puede presentarse a cualquier edad incluyendo niños y adultos mayores (1-3), pero la mayor prevalencia ocurre entre 15 y 45 años, sin predilección por ningún sexo (2, 3).

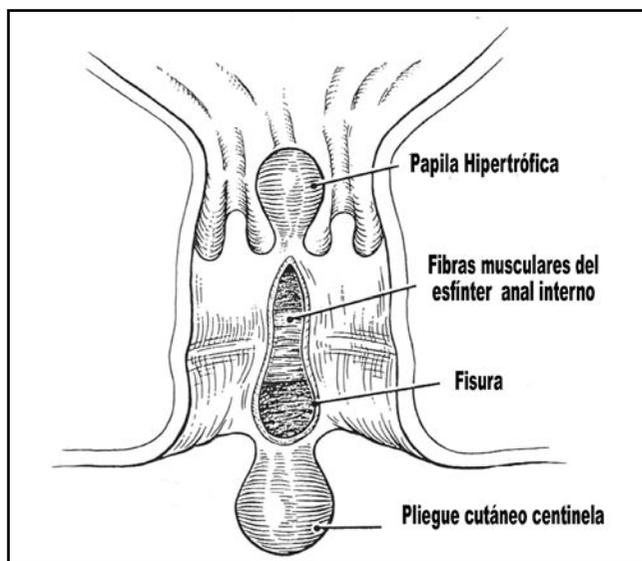


Figura 1. Fisura anal crónica.

La mayoría de las FAICs ocurren en la línea media posterior, aunque pueden estar en la parte anterior en 1 al 10% en los hombres y en el 10 a 20% en las mujeres (4). Las fisuras múltiples o laterales, se consideran atípicas o secundarias a otras enfermedades como tuberculosis, leucemias, enfermedad de Crohn, carcinomas, enfermedades de transmisión sexual (VIH, sífilis), colitis o trauma (1-5).

Sus manifestaciones clínicas cardinales son dolor severo lacerante o punzante con las defecaciones,

el cual puede ser breve o constante, asociado a sangrado rectal en poca cantidad, que puede impregnar la superficie de las materias fecales o el papel higiénico (1-3). Otros síntomas asociados son el prurito anal, secreciones mal olientes, edema y prolapso. En una reciente revisión, el dolor, sangrado y prurito se presentaron en 91, 72 y 6% respectivamente (5).

El 90% de las fisuras agudas cicatrizan espontáneamente y menos del 40% en las que presentan características de cronicidad: duración mayor de seis semanas, fibras del EAI visibles con o sin pliegue centinela o papila hipertrófica (4, 5).

El mecanismo fisiopatológico, de las FACIs, no se conoce con exactitud, pero hay evidencia de la participación de la hipertonia del EAI y del flujo sanguíneo anal. (6). La asociación con la hipertonia del EAI ha sido postulada desde hace más de 150 años y desde ese tiempo, los cirujanos han enfocado el tratamiento a romper el ciclo hipertonia-fisura (3, 4). Estudios manométricos han demostrado que la presión de reposo del EAI está elevada con respecto a los controles (6-8), pero no así la presión de esfuerzo del esfínter anal externo, la cual es similar a los estos (9, 10). El EAI explica aproximadamente el 80% del tono de reposo del ano (7). Al igual que otros músculos lisos, el mensajero químico que media la relajación del EAI es el óxido nítrico (ON) el cual además aumenta el flujo sanguíneo local, mejorando la isquemia (11, 12), que también contribuye a la perpetuación de las FACIs. La hipertonia del EAI puede ser secundaria a una alteración en la regulación del ON (11, 12). Estudios angiográficos post-mortem (13) y estudios con Doppler in vivo (6, 14) han demostrado menor perfusión de la comisura anal posterior, secundaria a disminución del flujo sanguíneo en esa zona, que es el sitio en donde más frecuentemente ocurren las FACIs. Este flujo sanguíneo puede comprometerse aún más cuando hay hipertonia del EAI, ya que las arteriolas terminales de la arteria rectal inferior atraviesan ambos esfínteres para alcanzar la submucosa del canal anal. Schouten y col encontraron correlación entre el aumento de la presión del canal anal y la disminución del flujo sanguíneo en el anodermo posterior, (6). La isquemia finalmente contribuye tanto a la dificultad para

la cicatrización de las FACIs como al dolor asociado con esta entidad.

La causa inicial del desgarro es desconocida, pero lo más probable es que sea un evento traumático, como por ejemplo heces duras, diarrea, parto, instrumentación anal, etc. Anatómicamente el canal anal tiene una configuración elíptica que está determinada por la unión del esfínter anal externo al cuerpo perineal en la parte anterior y el ligamento ano-coccígeo en la parte posterior.

Con base en los mecanismos hipotéticos involucrados en su fisiopatología, el tratamiento ha estado dirigido a disminuir la hipertonia del EAI y desde 1951, el abordaje quirúrgico mediante esfinterotomía lateral interna se ha considerado el tratamiento estándar (15), ya que es exitoso en la mayoría de los pacientes; pero a largo plazo produce incontinencia fecal en aproximadamente 12% (16).

Teniendo en cuenta esta alta tasa de complicaciones, así como la gran aceptación de las teorías del espasmo del EAI y la isquemia local en la comisura anal posterior, se ha producido un gran entusiasmo por la nitroglicerina tópica (NT), la cual es localmente metabolizada ON y disminuye la presión promedio del esfínter anal, cuando es aplicada tópicamente en el ano, produciendo una “esfinterotomía química transitoria” (17). Este medicamento disminuye la presión de reposo del EAI en un 20 a 30% y aumenta el flujo sanguíneo del anodermo (18), lo cual puede explicar la cicatrización de las FACIs tratadas de esta manera. La eficacia alcanzada oscila entre el 50 y el 90% (17-21).

Otros medicamentos utilizados para disminuir la presión del EAI son la toxina botulínica A (TBA) (22, 23) y más recientemente los bloqueadores del canal del calcio como diltiazem (24). La toxina botulínica se inyecta en el EAI a una dosis de 20 unidades, en una o cuatro inyecciones en una sola sesión ambulatoriamente (22, 23) logrando tasas de cicatrización del 80%. La TBA es una endopeptidasa que evita la liberación de acetil colina de la terminación nerviosa presináptica al romper la proteína sináptica SNAP, inhibiendo la transmisión neuromuscular en músculos estriados como el esfínter anal externo (EAE) (25). Sin embargo, no es claro el mecanismo exacto

por el cual disminuye el tono del ano, el cual involucra músculo liso (EAI) y músculo estriado (EAE). Hipotéticamente podría deberse a una paresia del EAE o por mecanismos independientes de la acetilcolina.

En un estudio que compara la TBA con la NT tópica, se encontró que la primera fue superior a la NT en cicatrizar FACIs, 96% vs 60% (23), sin presentar efectos adversos versus 20% en el grupo de NT, que fundamentalmente fue cefalea transitoria leve a moderada.

Teniendo en cuenta los altos costos del TBA, la respuesta variable a la nitroglicerina tópica en los diferentes estudios, así como la sólida evidencia de la hipertonia del EAI y la isquemia de la comisura anal posterior, decidimos llevar a cabo el presente estudio para determinar la eficacia y tolerancia de la NT tópica en pacientes con FACI de nuestro medio, modificando la forma de aplicación y utilizando simultáneamente medidas generales específicas como una forma de coinervación. Además, no encontramos en la literatura nacional un trabajo similar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población del estudio

El estudio se realizó en el servicio de gastroenterología de la Clínica Fundadores de Bogotá, durante el período comprendido entre noviembre de 1999 y noviembre de 2004. Fueron elegibles pacientes adultos mayores de 18 años de ambos sexos, con fisura anal crónica (FACI), que no había respondido a tratamientos empíricos previos. El diagnóstico de FACI se hizo con base en los siguientes criterios objetivos: presencia de úlcera anal posterior, bien circunscrita, de bordes indurados, y exposición de fibras horizontales del esfínter anal interno, engrosados y acartonados con o sin pliegue cutáneo centinela o papila hipertrófica y los siguientes síntomas con evolución mayor de dos meses: dolor durante y posterior a la defecación, sangrado o ambos.

Criterios de exclusión: edad menor de 18 o mayor de 75 años, fisuras anales o fisuras asociadas con otras condiciones como enfermedad inflamatoria intestinal, infección por virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), hemorroides, absceso anal, fístula rectocutánea, cáncer anal o perianal, cirugías anorrectales previas, embarazo, lactancia, hipertensión arterial sistémica, angina de pecho o infarto del miocardio previo, falta de firma del consentimiento informado, enfermedad concomitante severa, abuso de alcohol, drogadicción, antecedentes de intolerancia a nitratos, retardo mental. El protocolo del estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética e investigación de Clínica Fundadores.

Diseño del estudio

El presente estudio fue diseñado como una investigación prospectiva, abierta. Fue realizado de acuerdo a las buenas prácticas clínicas (Good Clinical Practice GCP) (26) y declaración de Helsinki. Todos los pacientes elegibles, leyeron y firmaron el consentimiento informado inmediatamente antes de entrar al estudio.

Evaluación de la eficacia

Las variables de desenlace fueron:

1. Mejoría o desaparición del dolor anal.
2. Completa cicatrización de la fisura al finalizar el tratamiento.

La persistencia de la fisura sin síntomas, se consideró mejoría sintomática. El dolor fue evaluado utilizando una escala visual análoga (EVA) para ausente, leve, moderado, severo.

Evaluación inicial

A todos los pacientes se les hizo una evaluación pretratamiento que incluyó examen anorrectal: separación de los glúteos y visualización de la fisura con las características descritas. Si el dolor no lo impedía, se realizaba tacto rectal y rectosigmoidoscopia sin preparación dentro de dos a cinco días después de la evaluación inicial, utilizando un videocolonoscopio Olympus EVIS 100. Este procedimiento se realizó en la forma usual (27), con el paciente en decúbito lateral izquierdo. A cada paciente se le diligenció un formulario en el cual se consignaba la edad, sexo, EPS, dirección, evolución de la enfermedad, hallazgos del examen anorrectal y de rectosigmoidoscopia, evolución de los síntomas y de la fisura anal.

Tratamiento

Todos los pacientes se trataron con nitroglicerina tópica (ungüento), al 0,2% (Nitrobid® Laboratorio E. Fougura & Co). Cada paciente fue instruido para que se untara el ungüento de NT, con el dedo índice en el sitio de la fisura dos veces al día, por la mañana y por la noche, durante ocho semanas. Si él no lo podía hacer, se le recomendó que lo aplicara alguien de su confianza (cónyuge, familiar etc.) Se le recomendó no aplicarse el medicamento alrededor del ano sino específicamente en la fisura y que además utilizaran un guante. Estas últimas recomendaciones se decidieron para minimizar los efectos colaterales de la nitroglicerina. A todos los pacientes se les recomendó las siguientes medidas generales: utilizar un laxante de volumen: salvado de trigo: 20 a 30 gramos/día, o *Psyllium* (10 gramos dos veces al día) si no toleraba el salvado (sabor desagradable, flatulencia, dolor abdominal), abundantes líquidos (8 a 10 vasos de agua) y hielo local para el alivio del dolor.

Seguimiento clínico

Los pacientes se citaron a control a las dos, cuatro y ocho semanas después de iniciar el estudio. En cada visita, se les interrogaba específicamente sobre los efectos colaterales, persistencia, empeoramiento o mejoría de los síntomas (sangrado, dolor durante o posdefecación), si deseaban continuar en el estudio, la evolución de los síntomas y las características de la fisura a la inspección. Como en la evaluación inicial, el dolor fue evaluado mediante la EVA.

Si los pacientes habían empeorado de la sintomatología o no querían continuar en el estudio, se les planteaba la posibilidad de remitirlos a coloproctología para tratamiento quirúrgico (esfinterotomía lateral interna).

Análisis estadístico

Para variables cualitativas se calcularon promedios y desviación estándar. Para variables cuantitativas se calcularon porcentajes e intervalos de confianza con 95%. Las principales variables de desenlace fueron la desaparición del dolor y la cicatrización de la fisura, las cuales se evaluaron sobre la base de 'intención de

tratar' (AIT) y 'por protocolo' (APP). En el AIT se incluyeron todos los pacientes que iniciaron el estudio y se aplicaron por lo menos una vez el ungüento de nitroglicerina, aunque no lo terminaran bien por efectos adversos o por voluntad propia. Estos casos se consideraron fallas del tratamiento (peor escenario). En el APP se incluyeron los pacientes que permanecieron en el estudio y se aplicaron el medicamento por lo menos durante el 80% del tiempo planeado (6,4 semanas). Las tasas de curación se expresaron como porcentaje con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Los cálculos se hicieron en el paquete estadístico SPSS 11.5.

Declaración de conflictos de intereses

Ninguno.

Costos

Los costos del estudio fueron asumidos por los investigadores (rectosigmoidoscopias, controles médicos, papelería) y por los pacientes (nitroglicerina ungüento). Cuando se necesitaban exámenes de laboratorio, se solicitaron como exámenes 'de rutina' y fueron asumidos por sus respectivas Empresas Promotoras de Salud (EPSs) sin conocimiento de que hacían parte de una investigación. Los pacientes que no tenían seguridad social costearon los exámenes de laboratorio.

Resultados

Durante el período del estudio se incluyeron 85 pacientes, edad promedio 40,5 años +/- 13,6 (de 19 a 92), 53 mujeres (62%). Ningún paciente se perdió durante el seguimiento. La evolución iba desde 9 a 20 semanas. La fisura fue anterior en 6 casos, de los cuales 5 fueron en mujeres, lo cual indica que en ellas el 9,4% fueron anteriores y en los hombres el 3%. En la evaluación inicial, todos los pacientes manifestaron tener dolor severo durante y después de la deposición, 45 (53%), refirieron que diferían la defecación por temor al dolor y 60 (71%), tenían rectorragia leve. Todos habían utilizado previamente productos proctológicos (ungüentos, pomadas,

supositorios), 82% refirieron "baños de asiento" de diferentes maneras: con agua tibia o caliente, sulfato de magnesio, "caléndula", agua fría y 18%, otros productos como "crema cero" o lidocaína ungüento.

Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1. En 73 pacientes (86%) hubo alivio del dolor después de cada aplicación de nitroglicerina y 76 (89%) tenía la sensación de alivio al aplicarse hielo localmente.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

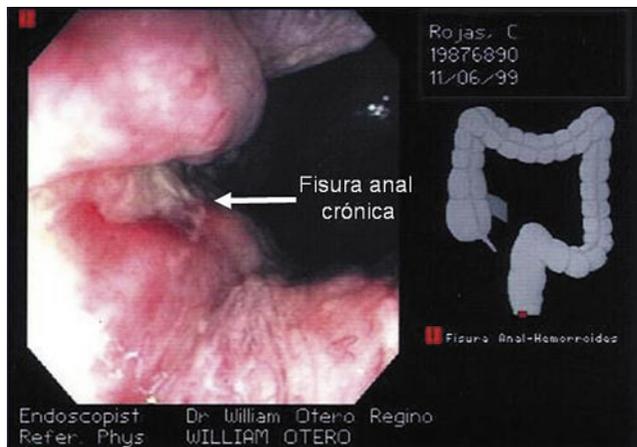
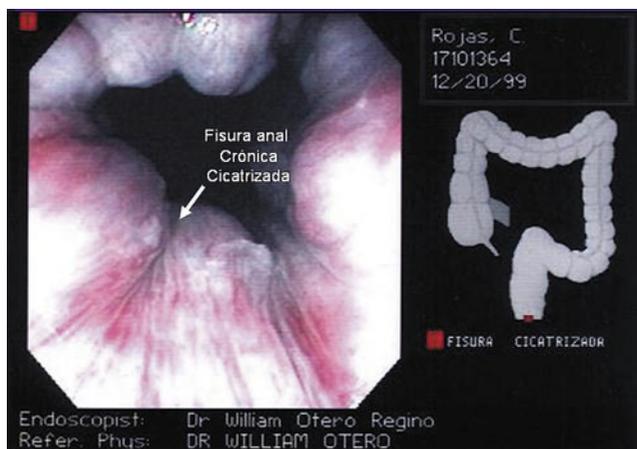
Total 85 pacientes, 53 mujeres (62%)		
Edad promedio 40,5 +/- 13,6 años (19-92)		
Número de casos en relación a la edad	% válido	% acumulado
23 casos entre 18 y 30 años	27,4	27,4
30 casos entre 31 y 43 años	35,7	63,1
21 casos entre 44 y 56 años	25,0	88,1
9 casos entre 57 y 69 años	9,5	97,6
2 casos entre 70 y más años	2,4	100,0
Localización de las fisuras		
6 casos (7,1%) en comisura anterior		
79 casos (92,9%) en comisura posterior		
Síntomas		
Hemorragia en 69 pacientes (80%)		
Dolor en 85 (100%)		
Prurito anal en 7 (8,2%)		
Tenesmo rectal 19 pacientes (22,3%)		

En la primera visita de control (dos semanas), la fisura había cicatrizado en 23 pacientes (27%) (IC 95% 17,98 a 37,96) y el dolor había desaparecido 65 (80%). En esta visita dos pacientes (2,3%) se retiraron por cefalea intensa. En la cuarta semana la fisura había cicatrizado en 50 pacientes (59%). Al finalizar el estudio la fisura había cicatrizado en 68 pacientes y en todos había desaparecido el dolor AIT (68/85): 80% (IC 95% 68,9 a 87,8), por protocolo la cicatrización ocurrió en 68/83: 82% (IC 95% 71,95 a 89,51). (Ver Tabla 2). Un caso típico de FACI y su cicatrización se muestran en las figuras 2 y 3 respectivamente. En los 15 pacientes en quienes la fisura persistía, el dolor había disminuido en cinco: en dos había pasado de severo a moderado y en tres de moderado a leve y desaparecido en 2 (mejoría sintomática) que corresponde al 33% de este grupo, y sumados a las que cicatrizaron, la mejoría global sería de 70 pacientes, que por AIT, 70/85, corresponde

Tabla 2. Resultados del tratamiento.

	2ª semana	4ª semana	8ª semana
Cicatrización	23 (27%)	50 (59%)	68 (80%)

a 82,4% (IC 95% 72,56 a 89,77) y por protocolo sería de 70/83 (84,3% IC 95 74,70 a 91,38). En el 30% (25/83), de los pacientes se produjo cefalea transitoria leve y severa en los dos pacientes referidos que se retiraron del estudio, es decir 2,4%.

**Figura 2.** Fisura anal crónica antes del tratamiento.**Figura 3.** Fisura anal crónica postratamiento.

DISCUSIÓN

La medicina basada en la evidencia sugiere que en el manejo de la FACI, la esfínterectomía lateral interna es hasta el momento el estándar de oro ya que es más eficaz que los tratamientos no quirúrgicos para disminuir la presión del EAI, y además tiene eficacia del 90 a 95% (28). Sin embargo, produce incontinencia

fecal permanente en el 12 al 26% de los pacientes y aunque en un reciente trabajo se encontró esta complicación en el 7% de los pacientes (29), todavía sigue siendo muy alta debido a la severa alteración en la calidad de vida de las personas que la padecen. Esto explica porqué que en los últimos 50 años, el mejor tratamiento para las FACIs sigue siendo un tópico de gran debate, todavía no se ha logrado un consenso al respecto y cada día se investigan nuevas moléculas para tratar esta frecuente entidad. Así, recientemente Garrido y col en Chile, (30) utilizaron la gonyautoxina, una fitoxina paralizante, producida dinoflagelados, en dosis de 100 unidades en un volumen de 1 ml, infiltrados en ambos lados de la FACI en el EAI. Este medicamento cicatrizó el 98% de la lesiones antes de 28 días y según los autores, sería una alternativa a la cirugía y la TBA. Este estudio preliminar, tendrá que ser repetido en otras latitudes, para poder determinar la consistencia de sus resultados.

El abordaje terapéutico de un paciente individual con respecto a tratamiento quirúrgico versus farmacológico, debe tener en cuenta aspectos relacionados con la enfermedad y el paciente (evolución crónica, incapacidad, ausencias laborales, recurrencias, calidad de vida), con el tratamiento mismo (costos financieros, efectos colaterales, existencia en el medio) y con el sistema de salud (accesibilidad, oportunidad, calidad etc.).

Por lo anterior consideramos que son justificadas las investigaciones con métodos farmacológicos que inhiban la contracción del EAI para favorecer el riego sanguíneo y de esta manera la cicatrización de las mismas.

En el presente estudio, las tasas de cicatrización de las FACI tanto por intención de tratar como por protocolo fueron aproximadamente similares, 80 y 82%, respectivamente, pero al incluir la mejoría sintomática, de 5 pacientes y la desaparición del dolor en 2, los resultados globales alcanzan el 82% por AIT y si se tienen en cuenta los otros tres paciente en que finalmente el dolor era leve, la eficacia por AIT es de 85,8% (73/85), que constituye una excelente respuesta, evitando la cirugía en igual número de pacientes y al mismo tiempo mejorando la calidad de vida de los mismos, como recientemente ha sido demostrado (31). La eficacia lograda es similar

a varios estudios previos (32, 33), pero superior a la encontrada en otros (23, 34-36), probablemente por la coterapia formalmente recomendada. Como puede verse en la tabla 3, hay un aumento progresivo de la mejoría, con la duración del tratamiento. Este hallazgo corrobora lo encontrado por Schouten et al (37) en su trabajo, donde el 88% de los pacientes cicatrizaron al completar 12 semanas de tratamiento. Es posible que prolongando el tratamiento durante otras semanas, los pacientes en quienes había mejorado el dolor (cinco pacientes) pero persistía la fisura, pudieran aliviarse adicionalmente.

Como el presente no fue un estudio aleatorizado controlado con placebo, no se puede descartar que la cicatrización de algunas fisuras se deba al azar como resultado de la historia natural de las mismas ya que como ha sido demostrado en algunos estudios, ocurren cicatrizaciones con placebo en aproximadamente el 35% de los pacientes (38). Sin embargo, esta posibilidad no es muy alta ya que los pacientes fueron incluidos después de haber ensayado durante varias semanas diferentes tratamientos empíricos. La menor frecuencia de cefalea tanto leve como severa, con respecto a estudios previos (20, 39), probablemente está relacionada con la forma en que la NT fue prescrita, es decir aplicada directamente en la fisura y no alrededor del ano, como generalmente se ha recomendado y además, la precaución de que para su aplicación se utilizara un guante desechable, para evitar el mínimo contacto de la misma con la piel del paciente y por ende su mayor absorción.

Consideramos que la NT administrada en el sitio de la FACI, además de ser eficaz, tiene relativamente pocos efectos colaterales y por lo tanto es una excelente alternativa en nuestro medio, ya que si bien los estudios con toxina botulínica ha demostrado mayor eficacia (23), el costo del mismo es muy alto. Sin embargo, en una revisión sistemática que compara la TB, la NT y el diltiazem, no encontró diferencias significativas en cuanto a la eficacia de las tres terapias (38).

Consideramos que en nuestro medio son necesarios más estudios con las diferentes modalidades de tratamiento, quirúrgico y no quirúrgico, para cons-

truir un algoritmo para nuestra población ya que las tasas de éxito y efectos adversos no siempre son extrapolables. En un reciente estudio se demostró que la mejor estrategia terapéutica para pacientes con FACI, debía ser escalonado (*stepwise*) iniciando con nitroglicerina tópica, seguidos en su orden por TBA y finalmente cirugía si hay fracaso terapéutico (40). Con este algoritmo, se evitaron 88% de cirugías y se disminuyeron costos directos en un 70%. Los autores consideraron que ni la cirugía ni la TBA, deberían por consiguiente ser utilizadas como terapia inicial, sino que deberían reservarse para cuando tratamiento menos costosos fracasaran. En este estudio la eficacia de NT fue del 46% y la de TBA de 84%. Concluimos que en esta serie relativamente grande de pacientes con FACI, el tratamiento durante ocho semanas con NT tópica y medidas generales específicas es un tratamiento seguro, con efectos colaterales leves y tolerables, que alcanza una buena eficacia clínica y podría ser considerada un terapia de primera línea en nuestro medio.

CONCLUSIONES

1. Los resultados del presente estudio demuestran un importante beneficio en pacientes con FACI, que no habían respondido a tratamientos empíricos previos.
2. Comparado con algunos estudios existe una tasa de cicatrización un poco más alta, que en nuestra opinión puede ser explicada por la coterapia formalmente recomendada. Se necesitaría un seguimiento a largo plazo para determinar la tasa de recurrencia.
3. Con base en los resultados del presente estudio, recomendamos que si se decide tratar las FACI con nitroglicerina tópica, se mantengan las medidas de cointervención recomendadas ya que no es posible determinar la contribución relativa de las mismas en la eficacia de este esquema de tratamiento.
4. En nuestro medio se necesitan más investigaciones en FACI con las diferentes modalidades terapéuticas quirúrgicas y no quirúrgicas, con el fin determinar cuál sería para nosotros el mejor abordaje.

Referencias

1. Lund JN, Scholefield JH. Etiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 1335-44.
2. Corman ML. Anal Fissure. In: Corman ML, ed. *Colon & Rectal Surgery* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 1998; 206-23.
3. Fleshman JW. Fissure in ano and stenosis. In Beck DE, Wexner SD eds. *Fundamentals of anorectal surgery* 2nd ed. London WB. Saunders 1998; 209-24.
4. Notaras MJ. Anal fissure and stenosis. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 1427-40.
5. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure in ano. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 229-33.
6. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anoderm blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-9.
7. Lin JK. Anal manometric studies in hemorrhoids and anal fissures *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 839-42.
8. Hancock BD. The internal sphincter and anal fissure *Br J Surg* 1977; 64: 92-5.
9. Keck JO, Staniunas RJ, Collier JA, et al. Computer generated profiles of the anal canal in patients with anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 72-9.
10. Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986; 73: 443-5.
11. O'Kelly T, Brading A, Mortensen N. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide. *Gut* 1993; 34: 689-93.
12. O'Kelly TJ, Davies JR, Brading AF, et al. Distribution of nitric oxide synthase containing neurons in the rectal myenteric plexus and anal canal: morphologic evidence that nitric oxide mediates the rectoanal inhibitory reflex. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 350-7.
13. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, et al. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon rectum* 1989; 32: 43-52.
14. Lund JN, Binch C, McGrath J, et al. Topographical distribution of blood supply to the anal canal. *Br J Surg* 1999; 86: 496-8.
15. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure-in ano. *Dis Colon Rect* 1999; 42: 1424-8.
16. García-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, et al. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 440-3.
17. Loder PB, Kamm MA, Nichols RJ, et al. Reversible chemical sphincterotomy by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994; 81: 1386-9.
18. Lund JN, Scholefield JH. A randomized, prospective, double-blind, placebo controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-4.
19. Schouten WR, Briel JW, Boerma MO, et al. Pathophysiology aspects and clinical outcome of intraanal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut* 1996; 39: 465-9.
20. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G, et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 840-5.
21. Gorfine SR. Topical nitroglycerin therapy for anal fissures and ulcers. *N Engl J Med* 1995; 333:1156-7.
22. Maria G, Caseta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998; 338: 217-20.
23. Brissinda G, Maria G, Bentivoglio SR, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341: 65-9.
24. Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, et al. Topical diltiazem and bethanecol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut* 1999; 45: 719-22.
25. Blasi J, Chapman ER, Link E, et al. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature* 1993; 365: 160-3.
26. European Medicus Agency. Note for Guidance on Good Clinical Practice. CCPMP/ICH, 135/95.
27. Cotton P, Williams C. *Practical Gastrointestinal Endoscopy*- 4th ed. Blackwell Science Ltd, 1996.
28. Steele SR, Madoff RD. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 247-57.
29. Wiley M, Day P, Rieger N, et al. Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure in-ano: a prospective randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 847-52.
30. Garrido R, Lagos N, Lattes K, et al. Gonyautoxin: new treatment for healing acute and chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 335-40.
31. Griffin N, Acheson AG, Tung P, et al. Quality of life in patients with chronic anal fissure. *Corectal Dis* 2003; 6: 39-44.

-
32. Loder BP, Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, et al. Topical glyceril trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 771-5.
 33. Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M, et al. Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 101-3.
 34. Luna JN, Schonfield JH. A randomized, prospective, double blind, placebo controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-4.
 35. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, et al. Randomized controlled trial shows that glyceryl trinitrate helps anal fissures. Higher doses are not more effective and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999; 44: 727-30.
 36. Kennedy ML, Sowter S, Nhuyen H, et al. Glycerin trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissures: results of a placebo-controlled trial and long term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1000-6.
 37. Schouen WR, Briel JW, Boerma MO, et al. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isisorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut* 1996; 39: 465-9.
 38. Nelson RL. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2003.
 39. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure-A review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 968-74.
 40. Essani R, Sarkisyan G, Beart RW, et al. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1237-44.