

# Factores manométricos pronósticos de recurrencia en el tratamiento de la fisura anal crónica con toxina botulínica

A. Arroyo, F. Pérez-Vicente, E. Miranda, P. Serrano, M.T. Pérez-Vázquez y R. Calpena

Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:** Evaluar la efectividad a largo plazo de la toxina botulínica para el tratamiento de la fisura anal crónica y establecer unos parámetros manométricos pronósticos asociados a una mayor tasa de recidiva.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Estudio prospectivo de 50 pacientes con fisura anal crónica tratados con 25 U de toxina botulínica infiltrada en el esfínter anal interno. Se realizó evaluación clínica y manométrica hasta el cuarto año de seguimiento.

**RESULTADOS:** Hubo una recurrencia progresiva en el tiempo (el 54% al cuarto año), asociada a factores manométricos que indican persistencia de la hiperexcitabilidad del esfínter anal interno: elevación de la presión máxima basal, porcentaje de tiempo con presencia de ondas lentas y número de pacientes y porcentaje de tiempo con ondas ultralentas.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento de la fisura anal crónica con toxina botulínica presenta unos índices de curación menores del 50% a largo plazo. Hay un grupo de pacientes con factores manométricos relacionados con una mayor recidiva, en quienes este tratamiento no es suficiente para la resolución definitiva del problema.

ternal sphincter. Clinical and manometric parameters were recorded until the fourth year of follow-up.

**RESULTS:** There was a tendency to progressive recurrence over time (54% at 4 years) associated with manometric factors indicating hyperexcitability of the internal anal sphincter (persistently elevated mean resting pressure, percentage of time with slow waves, and number of patients or percentage of time with ultra-slow waves after treatment).

**CONCLUSIONS:** Treatment of chronic anal fissure with botulinum toxin leads to long-term cure in less than 50% of patients. In patients with manometric factors related to recurrence, this treatment is insufficient for definitive cure.

## INTRODUCCIÓN

La fisura anal crónica es una enfermedad muy incapacitante con una alta incidencia en la población. Su mecanismo etiopatogénico es multifactorial y se basa principalmente en una hipertonía anal asociada a alteraciones manométricas indicadoras de «hiperexcitabilidad» del aparato esfinteriano anal<sup>1</sup>.

En la actualidad se han propuesto múltiples tratamientos médicos (toxina botulínica, derivados del óxido nítrico, antagonistas del calcio)<sup>2</sup> como tratamiento de la fisura anal crónica que reducen esta hipertonía. De entre ellos, la toxina botulínica ha obtenido en estudios comparativos los mejores resultados en términos de curación, con los menores efectos secundarios posibles<sup>3</sup>. Sin embargo, estudios recientes con seguimiento a medio-largo plazo han demostrado tasas de recidiva más altas de las descritas inicialmente<sup>4</sup>. Por ello, se ha utilizado la reinyección de dosis más elevadas de toxina botulínica como tratamiento de elección en la recidiva o persistencia fisuraria<sup>5</sup>.

Los objetivos del presente estudio son, por un lado, evaluar los resultados a largo plazo de la utilización de toxina botulínica para el tratamiento de la fisura anal crónica y, por otro, establecer unos parámetros manométricos

## MANOMETRIC FACTORS ASSOCIATED WITH RECURRENCE IN BOTULINUM TOXIN TREATMENT FOR CHRONIC ANAL FISSURE

**INTRODUCTION AND AIM:** To evaluate the effectiveness of botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure after long-term follow-up and establish the manometric factors related to recurrence.

**PATIENTS AND METHOD:** We performed a prospective study in 50 consecutive patients with chronic anal fissure who were treated with 25 U botulinum toxin injected into the in-

Correspondencia: Dr. A. Arroyo.  
Óscar Esplá, 35, E4, 6.º D. 03007 Alicante. España.  
Correo electrónico: arroyocir@hotmail.com

Recibido el 2-11-2004; aceptado para su publicación el 17-1-2005.

**TABLA I. Características de los pacientes, síntomas y exploración previa al tratamiento**

	N.º de pacientes (%)
Localización de la fisura	
Rafe posterior	35 (70)
Rafe anterior	15 (30)
Hemorroide centinela	35 (70)
Proctalgia	45 (90)
Rectorragia	40 (80)
Estreñimiento	30 (60)
Prurito	25 (50)
Hipertonía anal	
No	2 (4)
Leve	5 (10)
Moderada	23 (46)
Inexplorable	20 (40)

**TABLA II. Complicaciones y resultados del tratamiento con toxina botulínica**

	N.º de pacientes (%)
Equimosis	2 (4)
Hemorragia	0 (0)
Absceso o fístula perianal	0 (0)
Trombosis hemorroidal	1 (2)
Incontinencia	
Mes 2	4 (8)
Mes 6	0 (0)
Años 1 a 4	0 (0)
Recurrencia	
Mes 2	6 (12)
Mes 6	8 (16)
Año 1	12 (24)
Año 2	1 (2)
Año 3	0 (0)
Año 4	0 (0)
Global	27 (54)

pronósticos asociados a una mayor tasa de recidiva que nos indiquen a qué pacientes debemos reinyectar.

## PACIENTES Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo de 50 pacientes consecutivos diagnosticados de fisura anal crónica y tratados con toxina botulínica entre enero de 1998 y diciembre de 1999 en la Unidad de Coloproctología del Hospital General Universitario de Elche. El diagnóstico de fisura anal crónica se estableció mediante exploración clínica (visualización), y fue necesario un tiempo mayor de 6 semanas con tratamiento médico (dieta pobre en residuos, analgésicos y baños de asiento) sin curación para que se considerara crónica y se incluyera en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: enfermedades anales asociadas (incontinencia, estenosis, absceso, fístula y hemorroides), pacientes con otras enfermedades asociadas (enfermedad inflamatoria intestinal, sida, tuberculosis, enfermedad de transmisión sexual e inmunodepresión), embarazo y tratamiento anticoagulante. El tratamiento se realizó tras la obtención del consentimiento informado firmado por el paciente. El uso de toxina botulínica fue aprobado previamente al estudio por el comité ético. Las 100 U de un vial de toxina botulínica tipo A (Botox®, Allergan®, Inc., Irving, CA, Estados Unidos) guardadas a -20 °C se diluyeron en suero salino a 0,1 ml/2,5 U el mismo día de la inyección. El procedimiento se realizó de forma uniforme colocando al paciente en posición de navaja e infiltrando con aguja de 25 G en el esfínter interno 25 U repartidas en 3 puntos de inyección (8 U a cada lado y 9 U en la cara anterior del esfínter). Se monitorizó a los pacientes con pulsioxímetro, sin que se requirieran estudios preoperatorios, preparación con enemas, antibióticos ni accesos intravenosos. Los pacientes no precisaron ingreso ni observación hospitalaria; al darles de alta se les entregaron instrucciones concernientes a una dieta rica en residuos, analgésicos y baños de asiento con agua tibia. Se revisó a los pacientes en nuestra consulta a la primera semana, los meses 2 y 4 y anualmente hasta 4 años, con realización de un control clínico y manométrico en cada revisión. Se recogió información acerca

de la edad, el sexo, los síntomas, el hábito intestinal, los hallazgos en la exploración, las complicaciones tempranas y tardías, la curación o recurrencia de la fisura. La curación de la fisura se definió como la completa epitelización de la fisura con ausencia de síntomas. Los pacientes con recurrencia en las revisiones fueron derivados para tratamiento quirúrgico. La continencia se determinó mediante el Cleveland Score Incontinence<sup>6</sup>. La hipertonía anal se evaluó clínicamente mediante exploración y se consideró leve cuando no había dolor al tacto rectal; moderada cuando el tacto rectal era doloroso e inexplorable cuando era imposible practicar el tacto rectal por dolor. Se llevó a cabo un análisis multivariante para comparar las variables manométricas preoperatorias con la recurrencia y complicaciones. La manometría anal se realizó con un sistema de perfusión de agua (Ardorfer Medical Specialties Inc., Greendale, WI, Estados Unidos), con un catéter de 6 luces (diámetro externo de 4 mm). Se midieron la presión máxima basal (PMB), la presión máxima de la contracción voluntaria (PMCV), ondas lentas y ultralentas. Los resultados se compararon con rangos normales de sujetos voluntarios sanos sin enfermedad anorrectal de nuestro laboratorio, en quienes la PMB media ( $\pm$  desviación estándar) era de  $66 \pm 23$  mmHg y la PMCV de  $164 \pm 60$  mmHg (grupo control). El análisis estadístico de la manometría se comparó mediante la prueba de la t de Student.

## RESULTADOS

La edad media de los pacientes del estudio, entre los cuales predominaron los varones (66%), fue de  $40,3 \pm 15$  años. Los síntomas que presentaban y los datos de la exploración previa al tratamiento se recogen en la tabla I. Como síntomas principales destacan el estreñimiento, la proctalgia y la rectorragia, que ocurrieron en más del 60% de los pacientes. La duración media de los síntomas fue de  $16,60 \pm 18$  meses. La localización de la fisura más frecuente fue en rafe posterior (70%), y un 96% de los pacientes presentaba hipertonía esfinteriana. Las complicaciones y los resultados del tratamiento se muestran en la tabla II. Encontramos una recidiva progresiva con el paso de los meses tras el tratamiento y la tasa final de recurrencia fue del 54% (27 pacientes). En todos los pacientes la recidiva se localizó en el mismo sitio de la fisura inicial. La tasa de curación al final del seguimiento fue del 46% (23 pacientes).

Los pacientes con fisura anal mostraron una PMB ( $114 \pm 25,7$  mmHg) antes del tratamiento significativamente mayor que los sujetos sanos ( $66 \pm 23$  mmHg) ( $p < 0,001$ ). Tras tratamiento, los pacientes con curación presentaron un descenso de la PMB ( $75,65 \pm 29,3$  mmHg) significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que aquellos con recurrencia ( $112,85 \pm 30$  mmHg), los cuales tuvieron valores similares a los que presentaban antes del tratamiento. En los pacientes con curación inicial y posterior recurrencia, la PMB se mantuvo elevada en los controles manométricos durante el período de curación, sin que se produjera una normalización manométrica inicial con posterior elevación. En la figura 1 se muestra la diferencia de la PMB y PMCV de los pacientes con curación y recurrencia en las diferentes revisiones. La PMCV previa al tratamiento en los pacientes con fisura anal ( $193 \pm 68$  mmHg) no mostró diferencias con los valores de los sujetos control ( $164 \pm 60$  mmHg) ( $p > 0,05$ ), y tampoco mostró diferencias significativas en el seguimiento ( $188,5 \pm 48$  mmHg). No hubo diferencias significativas en la PMCV entre pacientes con recidiva y curación.

Las ondas lentas se encontraron en el 96% de los pacientes del grupo control y estaban presentes en el 94% ( $n =$

47) de los pacientes antes del tratamiento. Las ondas lentas estuvieron presentes durante más tiempo (el 90% del tiempo) en los pacientes con fisura anal antes del tratamiento que en los sujetos sanos (el 65% del tiempo) ( $p < 0,01$ ). En los pacientes con curación el porcentaje del tiempo con presencia de ondas lentas se redujo a valores similares a los del grupo control, pero no disminuyó significativamente el número total de pacientes con ondas (46 pacientes).

Las ondas ultralentas se encontraron en el 24% de los pacientes del grupo control y en el 80% ( $n = 40$ ) de los pacientes antes del tratamiento ( $p < 0,01$ ). Estuvieron presentes en los pacientes antes del tratamiento durante más tiempo que en los sujetos sanos (el 70 frente al 10%) ( $p < 0,001$ ). Entre los pacientes con curación se redujo significativamente al 20% de los pacientes (de 40 a 10 pacientes) y el porcentaje de tiempo presente (20%) con ondas ultralentas descendió a valores similares a los del grupo de controles; estos parámetros no se modificaron en los pacientes con recidiva.

## DISCUSIÓN

La toxina botulínica actúa por bloqueo presináptico de la liberación de acetilcolina en la placa motora<sup>7</sup>. Tras la inyección en el músculo se une a la membrana nerviosa presináptica y se incorpora en el citoplasma de la porción neural de la placa, donde se une a las vesículas de acetilcolina bloqueando el mecanismo de exocitosis e impidiendo así la liberación del mediador. El efecto farmacológico es transitorio, porque tras varias semanas se regeneran estructuras terminales de los axones motores y se produce un fenómeno de reinervación progresiva hasta la recuperación total de la actividad muscular. En la actualidad se utiliza el serotipo A, ya que tiene baja antigenicidad, mayor duración y eficacia y un rango terapéutico amplio, y en otras enfermedades llegan a utilizarse hasta 500 UI.

La inyección intraesfinteriana de toxina botulínica es un tratamiento alternativo de la fisura anal crónica<sup>8</sup>, ya que produce una reducción temporal de la hipertonia anal que permite su cicatrización o curación. El efecto relajante de la toxina tiene en este aspecto la ventaja de ser transitorio, de modo que la posibilidad de incontinencia es en todo caso temporal y la duración de la relajación es lo suficientemente larga para permitir la cicatrización de un número significativo de fisuras.

Sin embargo, existe todavía una serie de cuestiones sin resolver acerca de la correcta dosis a emplear, el sitio y el número de inyecciones, el papel de la reinyección, la recurrencia a largo plazo y los efectos adversos a corto-largo plazo. Los mejores resultados en estudios aleatorizados<sup>8,9</sup> a corto plazo, con tasas de curación superiores al 80%, se han obtenido usando dosis altas (20-25 U), con reinyecciones en las recidivas, inyección directa en el esfínter interno, repartida en varios puntos de inyección y en la cara anterior. Sin embargo, en los escasos estudios con seguimiento a largo plazo las tasas de recidiva son mayores que las inicialmente descritas. Mínguez et al<sup>4</sup> refieren una tasa de recidiva del 41,5% con un seguimiento

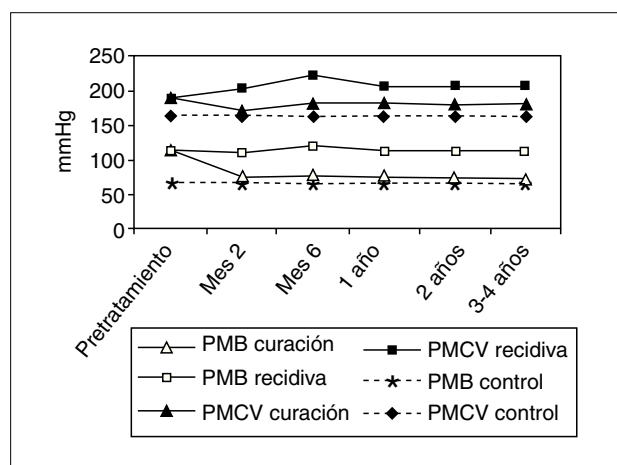


Fig. 1. Presión máxima basal (PMB) y presión máxima de contracción voluntaria (PMCV) en pacientes con curación y recurrencia.

de 42 meses; en nuestra serie es del 54% a los 48 meses. Es por ello que la relajación esfinteriana transitoria producida por la toxina botulínica parece condicionar una recidiva progresiva en el tiempo conforme desaparece su efecto. Estudios previos<sup>4</sup> han demostrado que existen factores clínicos preinyección (presencia de hemorroide centinela, duración de la enfermedad mayor de 12 meses, etc.) que condicionan una mayor tasa de recidiva; sin embargo, no se han estudiado los factores manométricos relacionados con ella.

Las ondas lentas son oscilaciones de amplitud baja sobre la presión basal de reposo que ocurren con una frecuencia de 10 a 20 por minuto. Dada su presencia en un alto porcentaje de sujetos sanos, se ha señalado que representan la actividad eléctrica basal del esfínter interno causante de la continencia en reposo ante estímulos como una ampolla rectal o canal anal llenos. Tan sólo su presencia durante un largo tiempo en el registro manométrico se considera «patológica» e indicativa de hiperactividad del esfínter interno<sup>10,11</sup>.

En contraste, las ondas ultralentas son variaciones de amplitud alta que ocurren con una frecuencia de 1 a 2 por minuto, raramente se observan en sujetos sanos y sí en pacientes con enfermedades proctológicas (fisura anal, hemorroides, proctalgia *fugax*, estreñimiento, etc.). Se ha planteado que es el esfínter interno hiperexcitado el que genera ondas ultralentas y una PMB anormalmente elevada<sup>10,11</sup>.

Cuando analizamos los datos manométricos del presente estudio, observamos que los pacientes con recidiva presentan fenómenos manométricos que indican persistencia de la hiperexcitabilidad del esfínter anal interno, reflejada ya previamente al tratamiento: elevación de la PMB, porcentaje de tiempo con presencia de ondas lentas y número de pacientes y porcentaje de tiempo con ondas ultralentas. En pacientes con curación tales alteraciones manométricas se modifican y los valores se equiparan a los de los sujetos sanos o grupo control.

Por otra parte, la invariabilidad significativa de la PMCV indica que el esfínter externo no participa en la etiopatología

genia y curación de la fisura anal. Además, es un hecho conocido en la bibliografía que la PMCV está determinada en alrededor de un 75% por la acción de esfínter anal externo y puborrectal, y en un 25% por el esfínter anal interno. Por ello, esas PMCV en sujetos con fisura anal crónica previa o tras fracaso del tratamiento (donde hay una hipertonía del esfínter anal interno) son algo mayores (aunque no significativamente) que las del grupo control o las de los pacientes con curación<sup>10,11</sup>. Por ello, en estos pacientes con factores relacionados con una mayor recidiva la «esfinterotomía química reversible» con toxina botulínica no parece ser suficiente para la resolución definitiva del problema, por lo que debe recurrirse a la reinyección con toxina botulínica o incluso a la realización de una esfinterotomía quirúrgica.

Con respecto a la morbilidad<sup>12</sup>, la toxina botulínica ofrece una gran seguridad, ya que las complicaciones descritas son banales (trombosis hemorroidal, hematoma-equimosis perianal, epididimitis) o transitorias (incontinencia). En nuestra serie hubo tan sólo 2 pacientes con equimosis perianal en un punto de inyección que se trató de forma conservadora, un paciente con trombosis hemorroidal que requirió drenaje y 4 pacientes con grados de incontinencia menor que desapareció progresivamente antes de los 6 meses. Por este motivo, en pacientes con incontinencia previa o con factores de riesgo<sup>13,14</sup> (múltiples partos vaginales, cirugía anal previa, enfermedad inflamatoria intestinal y paciente de edad avanzada) recomendamos la esfinterotomía química como tratamiento de elección ya que, a pesar del mayor riesgo de recidiva, se evita la alta tasa de incontinencia esperable con los procedimientos quirúrgicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rohde H. The pathogenetic mechanism causing anal fissure. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:95.
2. Madoff RD, Fleshman JW. AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroenterology.* 2003;124:235-45.
3. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, 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.
4. Mínguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology.* 2002;123:112-7.
5. Brindisa G, Maria G, Sganga G, et al. Effectiveness of higher dose of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissure. *Surgery.* 2002;131:179-84.
6. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:77-97.
7. Munchuau A, Bathia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ.* 2000;320:161-5.
8. Mínguez M, Melo F, Espí A, et al. Therapeutics effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1016-21.
9. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, et al. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg.* 2000;179:46-50.
10. McNamara MJ, Percy JP, Fielding IR. A manometric study of anal fissure treated by subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Ann Surg.* 1990;211:235-8.
11. Xynos E, Tzortzinis A, Chrysos E, et al. Anal manometry in patients with fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Int J Colorectal Dis.* 1993;8:125-8.
12. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Semin Cutan Med Surg.* 2001;20:109-20.
13. Mínguez M, Benages A. Quality of life in patients with anal incontinence. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27 Supl 3:39-48.
14. Mínguez M. Functional digestive disorders from beginning to end. *Anal incontinence. Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:161-6.