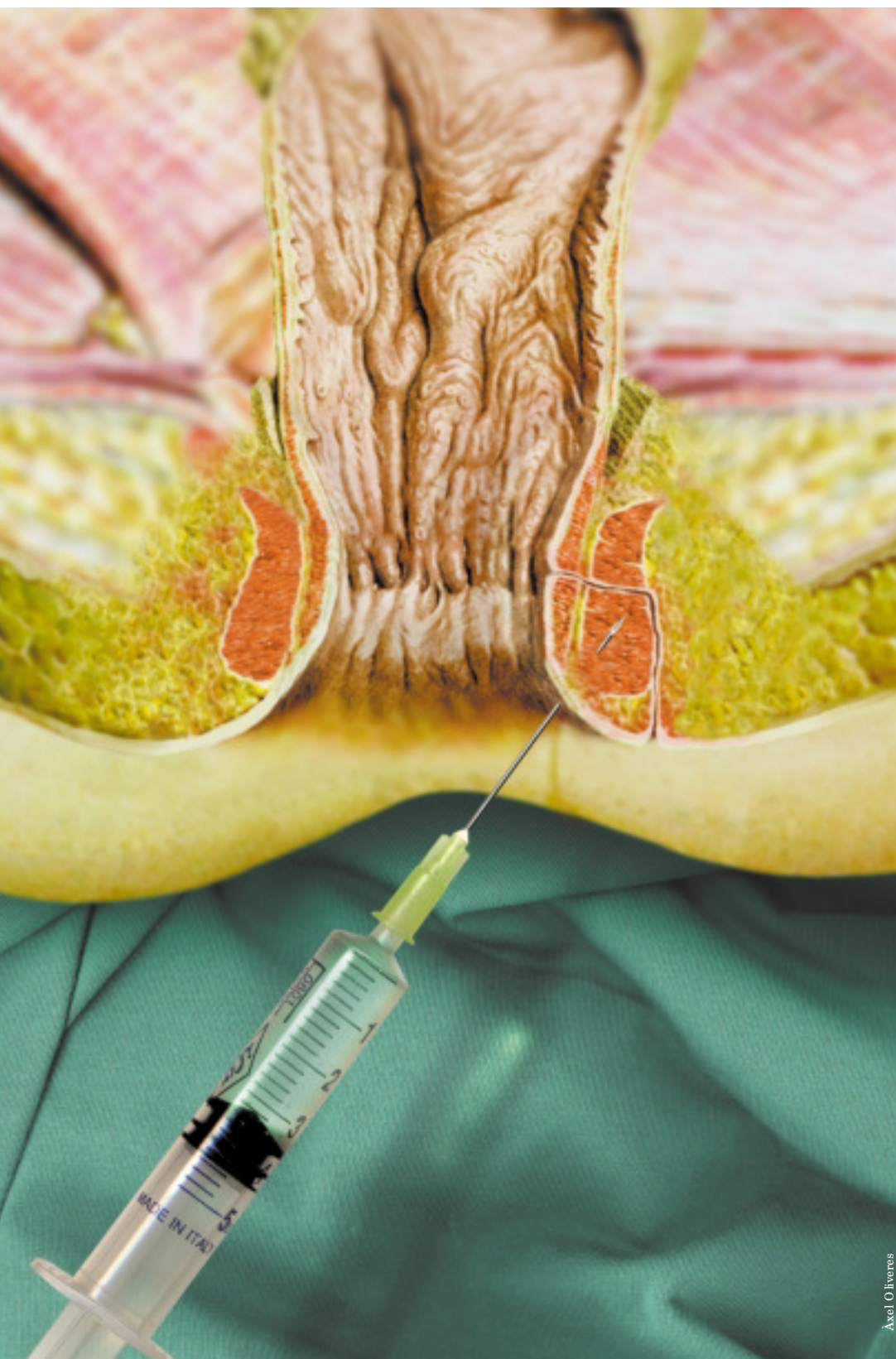


El lugar en terapéutica de...

# Toxina botulínica en la fisura anal

MIGUEL MÍNGUEZ Y BELÉN HERREROS

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic Universitari, Valencia, España.



## Puntos clave

La fisura anal es un desgarro en la piel de la zona distal del canal anal clínicamente caracterizada por dolor anal intenso, durante o tras la defecación, y sangrado.

La fisura anal crónica idiopática se caracteriza por presentar síntomas de más de 6 semanas de duración y una baja respuesta a tratamiento médico conservador convencional.

La toxina botulínica, inyectada en el esfínter anal interno, es un tratamiento eficaz para conseguir la desaparición de los síntomas y la cicatrización de la fisura anal crónica con efectos secundarios transitorios mínimos.

La dosis óptima de toxina botulínica, los puntos de inyección más idóneos o las necesidades de retratamiento todavía no se han establecido. Por la experiencia acumulada hasta la actualidad se recomienda empezar con una dosis de 20 a 30 U.

Una vez cicatrizada la fisura anal tras ser tratada con toxina botulínica es frecuente la recidiva en los siguientes 2 años. No se conoce en la actualidad pautas terapéuticas que disminuyan el porcentaje de recaídas.

La fisura anal idiopática es un desgarro de la piel de la zona distal del canal anal; su incidencia y prevalencia son desconocidas y afecta por igual a ambos sexos. Clínicamente se caracteriza por dolor intenso durante y/o tras la defecación y la presencia de pequeñas cantidades de sangre de color rojo "vivo" que mancha el papel higiénico al limpiarse. La localización más frecuente es el rafe posterior. Es importante diferenciar las fisuras "agudas" que cicatrizan con tratamiento conservador (fibra dietética e incremento de la ingesta de agua), en el 50-70% de los casos, de las "crónicas" que no cicatrizan espontáneamente y únicamente un 40% lo hace con tratamiento conservador. Comparada con las agudas, la fisura crónica idiopática presenta más de 6 semanas de evolución de los síntomas y a la inspección típicamente presenta bordes de piel indurados y en la base se pueden observar las fibras del esfínter anal interno; frecuentemente se acompañan de un pliegue cutáneo centinela y una hipertrofia de papila anal. El esquema terapéutico tradicional de la fisura anal crónica consistía en combatir el estreñimiento con suplementos de fibra o laxantes, baños de asiento, pomadas anestésicas y cirugía (generalmente esfínterotomía lateral interna) en caso de dolor mantenido o ausencia de cicatrización. Sin embargo, en los últimos años, la observación de que algunos pacientes presentaban incontinencia anal tras la cirugía, el mejor conocimiento fisiopatológico de la fisura y la existencia de tratamientos farmacológicos tópicos eficaces han modificado considerablemente el esquema terapéutico.

## Tratamiento farmacológico

La etiología de la fisura anal es desconocida, pero estudios manométricos<sup>1</sup> y ecográficos<sup>2</sup> han demostrado que los pacientes con fisura anal crónica presentan una hipertonía del canal anal en reposo (dependiente fundamentalmente del esfínter anal interno [EAI]) y una disminución del flujo vascular del anodermo posterior. Estos hallazgos sugieren que la fisura anal crónica tiene un componente isquémico importante y que la hipertonía esfinteriana es el factor perpetuador de la lesión y justifica que la sección quirúrgica del esfínter anal interno y la consecuente disminución de la hipertonía del canal anal<sup>3</sup> conlleve la cicatrización en, prácticamente, el 100% de las fisuras. Sin embargo, la cirugía, al disminuir de forma permanente la fuerza de cierre del canal anal, posibilita ulteriormente la existencia de incontinencia anal en un 0-45% de los pacientes<sup>4</sup>. Por ello, en los últimos años, se han evaluado con éxito tratamientos farmacológicos que disminuyen el tono del canal anal de forma transitoria evitando la lesión permanente de uno de los mecanismos principales de la continencia. Este tratamiento farmacológico está basado fundamentalmente en el uso tópico de pomadas de nitritos (nitroglicerina, dinitrato de isosorbida) o antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem) y en la inyección en los esfínteres anales de toxina botulínica. A diferencia del tratamiento quirúrgico, estos fármacos no producen incontinencia anal a largo plazo, debido a su mecanismo de acción transitorio; sin embargo, presentan frecuentes efectos secundarios durante su aplicación (nitritos) y una elevada tasa de recidivas a medio y largo plazo (nitritos y toxina botulínica).

## Toxina botulínica

### Mecanismo de acción

La toxina botulínica produce un bloqueo irreversible<sup>5</sup> a nivel presináptico de la liberación de acetilcolina de manera que se corta la neurotransmisión y los músculos se debilitan y atrofian. La función muscular se recupera debido a una neoproliferación de las terminaciones nerviosas y la formación de nuevos contactos sinápticos<sup>5,6</sup>, esto ocurre en unos 2 o 3 meses. Aunque existen dos formas de preparación, el complejo toxina botulínica A-hemaglutinina (BOTOX-A) es el más utilizado, y se comercializa en envases liofilizados que contienen 100 unidades.

### Eficacia

Los estudios sobre la inyección de toxina botulínica en pacientes con fisura anal crónica han puesto de manifiesto la eficacia de este tratamiento, con tasas de cicatrización, a las 8-24 semanas, que oscilan entre el 50 y el 100%, similares a las obtenidas tras el tratamiento quirúrgico (tabla 1), a pesar de que se han utilizado dosis, concentraciones y sistemas de inyección diferentes en las distintas series publicadas<sup>7-18</sup>.

El único ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara la eficacia de la inyección de toxina botulínica (20 U) frente a placebo (suero fisiológico) en el esfínter anal interno<sup>9</sup> objetiva la cicatrización de la fisura a las 8 semanas en 11/15 (73%) pacientes tratados con toxina botulínica frente a 2/15 (13%) pacientes que recibieron suero fisiológico. Asimismo, se ha demostrado que la tasa de cicatrización a los dos meses es superior en pacientes tratados con toxina botulínica (20 U) frente a aquellos que únicamente recibieron nitritos (nitroglicerina al 0,2%) (96% frente a 60%)<sup>12</sup>.

### Importancia de la dosis

El porcentaje de cicatrización a los 6 meses ha mostrado diferencias mínimas en función de las diferentes dosis iniciales utilizadas (83% con 10 U, 78% con 15 U, 90% con 21 U)<sup>11</sup>, si bien la necesidad de reinyección para conseguir la cicatrización fue mayor en los pacientes que recibieron menos dosis (52% en el grupo de 10 U frente a 37% en el grupo que recibió 21 U). Recientemente, Brisinda et al<sup>18</sup> han observado en un estudio prospectivo aleatorizado que el porcentaje de fisuras cicatrizadas al mes del inicio del tratamiento es mayor en el grupo tratado con dosis altas (73% con 20 U frente a 87% con 30 U;  $p = 0,04$ ). La importancia de la dosis inicial estriba fundamentalmente en que a mayor dosis se precisan menos reinyecciones para alcanzar la cicatrización a corto y largo plazo.

### Técnica y lugar de inyección

El punto de inyección de la toxina botulínica es un tema controvertido; Jost et al<sup>7</sup> inyectan el esfínter anal externo por su accesibilidad, asumiendo que este esfínter contribuye a la hipertonía basal anal y que la toxina, por difusión, actúa además sobre el esfínter interno. Los resultados obtenidos por Jost et al<sup>7</sup> son similares al resto de los autores que inyectan directamente el esfínter anal interno (tabla 1). La difusión de la toxina es posiblemente una realidad, dado que los estudios manométricos demuestran una disminución de la capacidad presiva de

**Tabla 1.** Resultados del tratamiento con toxina botulínica en la fisura anal crónica (a las 8-24 semanas)

Autores	Número de pacientes	Dosis (U)	Cicatrización (%)
Jost et al*, 1997 <sup>7</sup>	100	2,5-5	79
Gui et al, 1994 <sup>8</sup>	10	15	70
Maria et al, 1998 <sup>9</sup>	25	20	88
Maria et al, 1998 <sup>10</sup>	23 (-8**)	15	86
	34 (-4**)	20	100
Mínguez et al, 1999 <sup>11</sup>	23	10	83
	27	15	78
	19	21	90
Brisinda et al, 1999 <sup>12</sup>	24	20	96
Fernández et al, 1999 <sup>13</sup>	76	40	67
González Carro et al*, 1999 <sup>14</sup>	40	15	50
Maria et al, 2000 <sup>15</sup>	25 (-4**)	20	95
	25	20	100
Iysi et al, 2001 <sup>16</sup>	30	20	73
Madalisnky et al, 2001 <sup>17</sup>	14	25-50	54
Brisinda et al, 2002 <sup>18</sup>	150	20-30	89-96

\*Inyección en esfínter anal externo. \*\*Número de pacientes que rehusaron reinyección y salieron del estudio.

ambos esfínteres tras la inyección del esfínter anal interno, siendo la reducción de la presión dependiente del esfínter anal externo mayor cuanto mayor es la dosis utilizada<sup>11,18</sup>.

La inyección de toxina botulínica sobre el esfínter anal interno, en dos dosis alícuotas en el lado opuesto a la localización de la fisura, parece ser el método más eficaz para conseguir la cicatrización. En este sentido Maria et al<sup>15</sup> demuestran un mayor porcentaje de curación en la fisura anal crónica de localización posterior cuando la inyección de toxina botulínica se efectúa en el extremo opuesto de la fisura (88% frente a 60% a los 2 meses) y una menor necesidad de reinyecciones (12% frente a 35%). Estos autores consideran que la fibrosis de la fisura dificultaría la difusión de la toxina.

## Tratamientos combinados

La inyección de toxina botulínica (20 U) junto con la administración tópica de nitritos (dinitrato de isosorbida) en pacientes con fisura anal crónica en los que no se había conseguido la cicatrización con dinitrato de isosorbida fue superior a las seis semanas de tratamiento frente al uso de toxina botulínica únicamente (66% frente a 20%)<sup>16</sup>.

## Efectos no deseables

El efecto secundario más frecuente es la incontinencia anal transitoria, hasta en un 10% de pacientes<sup>8,11</sup>, fundamentalmente a gases. También se han descrito otros efectos secundarios como dolor, infección y sangrado en el punto de la inyección.

## Evolución a largo plazo

Existen muy pocos estudios de seguimiento a largo plazo. La evolución de los pacientes que han curado tras el tratamiento con toxina botulínica es controvertida; mientras que el grupo italiano de Maria et al<sup>8-10,12,15,18</sup> no ha encontrado recidiva de la lesión en sus estudios (durante un seguimiento variable entre 7 y 26 meses), otros autores han observado, en un estudio que incluye a 57 pacientes curados, la aparición de recidiva de hasta el 41,5% tras un período de seguimiento de 42 meses<sup>19</sup>. La mayor parte de las recidivas se observa en la fisuras anales de localización anterior, así como en pacientes con antecedentes de fisura de larga evolución (superior a 12 meses) y que precisaron reinyección para alcanzar la cicatrización, produciéndose la mayoría de las recidivas (25,4%) durante los 12 primeros meses<sup>19</sup>.

## Conclusión

La inyección de toxina botulínica ha demostrado ser un tratamiento eficaz para conseguir la cicatrización de la fisura anal crónica. La dosis óptima todavía no se ha conseguido establecer, aunque dosis superiores a 20 U de toxina botulínica A-hemaglutinina inyectada en dos dosis alícuotas sobre el esfínter anal interno en el lado contralateral a la fisura consiguen los mejores porcentajes de cicatrización sin necesidad de reinyección. Los efectos secundarios son escasos y transitorios, siendo la incontinencia anal leve el más frecuente. Aunque son necesarios más estudios, todo parece indicar que la tasa de recidiva tras la cicatrización es elevada, fundamentalmente en fisuras de localización anterior.



## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología

1. Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? Br J Surg 1986;73:443-5.
2. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. Dis Colon Rectum 1994;29:248-51.
3. Cerdán FJ, Ruiz de León A, Azpiroz F, Balibrea JL. Anal sphincteric pressure in fissure-in-ano before and after lateral internal sphincterotomy. Dis Colon Rectum 1982;25:128-201.
4. Nyam CNK, Pemberton JH. Long-term results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to incidence of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1999;42:1306-10.
5. Jancovick J, Hallett M. Therapy with Botulinum Toxin. New York: Marcel Dekker, 1994.
6. Simpson LL. Kinetics studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. J Pharmacol Exp Ther 1980;212:16-21.
7. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulinum toxin. Early and long-term results. Dis Colon Rectum 1997;40:1029-32.
8. Gui D, Caseta E, Anastasio G, Bentivoglio A, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. Lancet 1994;344:1127-8.
9. ●● Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998;338:217-20.
10. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: Long-term results after two different dosage regimens. Ann Surg 1998;228:664-9.
11. Mínguez M, Melo F, Espi A, García-Granero E, Mora F, Lledo S, et al. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 1999;42:1016-21.
12. ● Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. 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.
13. Fernandez Lopez F, Conde Freire R, Rios Rios A, García Iglesias J, Cainzos Fernandez M, Potel Lesquereux J. Botulinum toxin for the treatment of anal fissure. Dig Surg 1999;16:515-8.
14. Gonzalez Carro P, Perez Roldan F, Legaz Huidobro ML, Ruiz Castillo F, Pedraza Martín C, Saez Bravo JM. Tratamiento de la fisura anal con toxina botulínica. Gastroenterol Hepatol 1999;22:163-6.
15. ● Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. Am J Surg 2000;179:46-50.
16. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin E. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. Gut 2001;48:221-4.
17. Madalinski MH, Slawek J, Zbytek B, Duzynski W, Addrich Z, Jagiello K, et al. Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. Hepatogastroenterology 2001;48:977-9.
18. ● Brisinda G, Maria G, Sganga G, Bentivoglio AR, Albanese A, Castagneto M. Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissure. Surgery 2002;179:46-50.
19. ● Mínguez M, Herreros B, Espi A, García-Granero E, Sanchiz V, Mora F, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. Gastroenterology 2002;123:112-7.

## Bibliografía recomendada

Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. N Engl J Med 1998;338:217-20.

*Es el único estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego que estudia la eficacia de la inyección en el esfínter anal interno de pacientes con fisura anal crónica idiopática de toxina botulínica tipo A (20 U) frente a placebo. Las tasas de curación fueron significativamente más altas tras 2 meses de toxina botulínica (73%) frente a placebo (13%); RA = 60%, IC del 95% 25-95%; RR = 5,5; IC del 95% 1,5-21.*

Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. 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.

*Estudio controlado aleatorizado en el que se demuestra la mayor eficacia de cicatrización de la fisura anal crónica a los 2 meses con toxina botulínica (20 U) (96%) frente a nitroglicerina tópica al 0,2% (60%). Además, se observaron efectos secundarios importantes (cefalea moderada-grave) en 5 de los 25 pacientes tratados con nitroglicerina. Ningún paciente tratado con toxina botulínica presentó efectos indeseables.*

Mínguez M, Herreros B, Espi A, García-Granero E, Sanchiz V, Mora F, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. Gastroenterology 2002;123:112-17.

*Es el único estudio que analiza específicamente la evolución clínica a largo plazo de los pacientes en los que ha cicatrizado la fisura anal tras tratamiento con toxina botulínica. Se demuestra que existe un porcentaje de recidivas alto (41,5%) en los 42 meses de seguimiento. Las recidivas fueron superiores en los pacientes con fisura de localización anterior, con una duración de la enfermedad prolongada (mayor de 12 meses) y que precisaron varias reinyecciones o altas dosis de toxina botulínica para cicatrizar.*