



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

TEST MANOMÉTRICO PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES CON FISURA  
ANAL CRÓNICA CANDIDATOS A TRATAMIENTO CONSERVADOR

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la  
Universidad de Murcia por:

JOSÉ GIL MARTÍNEZ

Licenciado en Medicina y Cirugía











## AGRADECIMIENTOS:

A todos los que han participado en este trabajo



A mis nietos



## ABREVIATURAS

- AUC.** Área bajo la curva
- DS.** Desviación Standard
- DTZ.** Diltiazem.
- E.** Especificidad.
- EA.** Esfínter anal
- EAE.** Esfínter anal externo
- EAI.** Esfínter Anal Interno
- EC.** Esfinterotomía quirúrgica.
- ELI.** Esfinterotomía lateral interna
- EQ.** Esfinterotomía química
- FAC.** Fisura anal crónica
- GEMD.** Grupo Español de Motilidad Digestiva
- MT.** Microtraductores
- NO.** Oxido Nítrico.
- NTG.** Nitroglicerina.
- OU.** Ondas ultralentas
- PBR.** Músculo puborrectal
- PI.** Porcentaje de incremento de la presión de reposo
- PI-1h:** Incremento de presión desde reposo a contracción en la 1º hora post-tratamiento.
- PI-2m:** Incremento de presión desde reposo a contracción a los 2 meses..
- PMB.** Presión Media Basal de Reposo
- PMB-1h:** Presión Media Basal de Reposo en la 1º hora post-tratamiento.
- PMB-2m:** Presión Media Basal de Reposo a los 2 meses. .
- PMCV.** Presión media de contracción voluntaria
- PMCV-1h:** Presión Media de Contracción Voluntaria en la 1º hora post-tratamiento.
- PMCV-2m:** Presión Media de Contracción Voluntaria a los 2 meses. .
- RRAI.** Reflejo rectoanal inhibitorio
- S.** Sensibilidad.
- TOX.** Toxina botulínica



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE .....</b>	<b>15</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1-FISURA ANAL.....	17
1.1- <i>CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA</i> .....	17
1.2- <i>CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO</i> .....	23
2. TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL CRÓNICA. ....	26
2.1- <i>TRATAMIENTO MÉDICO. ESFINTEROTOMÍA QUÍMICA</i> .....	26
2.2- <i>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</i> .....	38
2.3 <i>OTROS TRATAMIENTOS</i> .....	47
2.4. <i>ÍNDICES DE CURACIÓN Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA FAC</i> .....	48
3 – MANOMETRIA ANORRECTAL.....	52
3.1- <i>ESFÍNTERES ANALES</i> .....	52
3.2. <i>ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ANORRECTAL</i> .....	54
3.3. <i>PARAMETROS DE MANOMETRÍA ANORRECTAL</i> .....	62
3.4. <i>APLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPEÚTICAS DE LA MANOMETRÍA ANORRECTAL</i> .....	62
3.5. <i>MANOMETRÍA ANORRECTAL Y FISURA ANAL</i> .....	63
<b>II - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>III. PACIENTES Y MÉTODO .....</b>	<b>71</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	73
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO: .....	73
3. MATERIAL Y MÉTODO: .....	75
4. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.....	79
4.1. <i>VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS</i> .....	80
4.2. <i>VARIABLES MANOMÉTRICAS</i> .....	84
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	86
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
1. FACTORES RELACIONADOS CON LA CURACIÓN DE LA FAC.....	91
1.1. <i>TRATAMIENTO UTILIZADO</i> .....	91
1.2. <i>FACTORES CLÍNICOS</i> .....	91
1.3. <i>FACTORES MANOMÉTRICOS RELACIONADOS CON LA CURACIÓN DE LA FAC</i> .....	96
2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA CURACIÓN DE LA FAC. ....	99
3. ESTUDIO DEL PI.....	99
3.2. <i>PI COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA</i> .....	101
3.3. <i>SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE</i> .....	104
3.4. <i>VARIABLES CLÍNICAS Y PI</i> .....	106
<b>V – DISCUSIÓN.....</b>	<b>117</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>135</b>
<b>VII. ANEXOS .....</b>	<b>139</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>143</b>



## **I. INTRODUCCIÓN**



## **1-FISURA ANAL**

### **1.1- CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA**

La fisura anal es una patología frecuente que afecta a todos los grupos de edad, pero particularmente se observa en el adulto sano, con la misma incidencia en ambos sexos. En Australia supone del 6,2% al 15% de todas las visitas y el 10% de las intervenciones en una unidad colorrectal<sup>1</sup>. En el Reino Unido el 10% de las visitas a las unidades colorrectales son debidas a fisura anal<sup>2</sup>.

Se trata de una ulceración lineal en la porción distal, epidérmica, del canal anal<sup>2,3</sup> que origina un dolor intenso con la defecación. La mayoría de las fisuras son primarias o idiopáticas, caracterizadas por ser benignas y se deben distinguir de las fisuras secundarias a otras patologías, como enfermedad de Crohn, infección por VIH, tuberculosis, sífilis, herpes, carcinoma, leucemia, agranulocitosis y abscesos ocultos<sup>1,2,4</sup>, cuyo tratamiento es diferente, y no cicatrizan fácilmente con las medidas terapéuticas habituales.

La fisura se suele localizar en la línea media posterior del canal anal, aunque un 10% de las fisuras en las mujeres y un 1% en los hombres se localizan en línea media anterior. Cuando se localiza una fisura en los cuadrantes laterales, o existen fisuras múltiples, se debe sospechar que es secundaria a otras patologías<sup>5</sup>. La localización más frecuente en la pared posterior es debido a que el espacio subendotelial y el esfínter anal están poco vascularizados en esta región, y la evolución a la cronicidad podría deberse a la hipertonia del esfínter y a la isquemia local<sup>6</sup>.

Desde el punto de vista evolutivo y anatomoclínico las fisuras anales se pueden clasificar en agudas y crónicas. La etiología y patogenia de la fisura anal continúa sin ser aclarada totalmente<sup>7,8</sup>, aunque su origen parece ser debido al traumatismo agudo y repetido de la mucosa del canal anal durante la defecación<sup>3</sup>. Clásicamente se creía que se debía al trauma por heces duras en pacientes con estreñimiento<sup>9</sup>. Esto, que parece el factor inicial posible, no explica el porqué cuando se restablece el tránsito no siempre se produce la curación, que solo uno de cada cuatro pacientes con fisura anal presenta estreñimiento, o que el inicio de los síntomas tras un episodio diarreico se presente en

un 4-7% de los casos<sup>3</sup>. Se han propuesto distintas teorías alternativas para explicar la patogenia de la fisura anal crónica, existiendo la hipótesis de que la fisura es una úlcera isquémica originada por la combinación del espasmo (hipertonía) del esfínter anal interno (EAI) y la isquemia relativa en la línea media posterior del canal anal<sup>8,10</sup>.

### Hipertonía del esfínter anal interno

Diversos estudios manométricos<sup>11,12</sup> han demostrado que los pacientes con fisura anal tienen una presión media basal de reposo (PMB) significativamente más alta que la del grupo control<sup>3,10</sup> debido a una hipertonía primaria del EAI<sup>3</sup>, y que no es secundaria al dolor local, ya que aún después de aliviar el dolor con anestésicos locales<sup>3</sup> permanece la hipertonía. Sin embargo la presión máxima de esfuerzo en los pacientes con fisura no se diferencia habitualmente de la del grupo control<sup>6</sup>.

En el 90% de los pacientes con fisura anal aparece un incremento de la presión del EAI, respecto a la presión normal en reposo, que ocurre tras la relajación del EAI desencadenada por la distensión rectal<sup>6</sup>, que junto con la aparición de ondas de presión ultralentas, también descritas en estos pacientes, se traduce en un anormal reflejo rectoanal inhibitorio, todo ello consecuencia del aumento de la actividad del EAI<sup>3,13</sup>.

Así, no es infrecuente en estos pacientes evidenciar manométricamente un incremento de la PMB y ondas ultralentas o hipercontracción paradójica, traduciendo esta presión de reposo anal elevada (hipertonía anal) en un verdadero espasmo del ano<sup>14</sup>.

### Isquemia local

La fisura anal crónica (FAC) ha sido descrita como una úlcera isquémica. La región distal del canal anal es irrigada por ramas de la arteria rectal inferior, rama de la arteria pudenda interna, que cruzan la fosa isquiorrectal y pasan perpendicularmente a través de las fibras del EAI para alcanzar la mucosa<sup>15</sup>. En estudios con cadáveres, la angiografía de los vasos rectales inferiores ha mostrado una escasez de arteriolas a nivel de la comisura posterior del canal anal en el 85% de los casos<sup>3</sup>, lugar por el que tiene predilección la fisura anal. El flujo sanguíneo en el canal anal distal, medido con

flujometría Láser-Doppler, se correlaciona inversamente con la presión anal<sup>8,15</sup>. El defecto anatómico de vascularización anal empeora con la hipertonia del EAI<sup>16</sup>. Se ha demostrado que la anestesia general, la esfinterotomía, y la aplicación tópica de trinitrato de glicerina en pacientes con fisura anal disminuye la PMB, incrementándose la perfusión tisular en el canal anal distal<sup>3</sup>. Parece por lo tanto que la isquemia tiene un papel importante en la patogenia de la fisura anal crónica. Así, la hipertonia esfinteriana produciría una mala irrigación de esta zona, causando una úlcera isquémica dolorosa. Aunque estudios anatómicos, histológicos y angiográficos<sup>5</sup> apoyan la teoría isquémica, esta teoría no explica por qué está aumentado el tono del EAI. Mientras no se aclare este punto, cualquier tratamiento de la FAC debe ir orientado a reducir dicha hipertonia.

La tendencia a la cronicidad se podría explicar según esta teoría, asumiendo que se manifiesta en individuos con un flujo sanguíneo disminuido en la zona del esfínter. En estos individuos, cualquier causa que produzca un aumento en la presión del esfínter con erosión del epitelio agravaría el déficit circulatorio, condicionando una hipoxia relativa y estrés oxidativo, particularmente a nivel del cuadrante posterior, con producción de radicales libres derivados del oxígeno, que inactivan al óxido nítrico (NO). Esto acentuaría la tendencia del esfínter anal inferior a la contracción excesiva, contribuyendo así a agravar la fisura anal, haciéndola caer en un círculo vicioso con tendencia a la cronificación. Parece lógico tratar de romper este círculo vicioso por relajantes musculares o cirugía.

Además de estos dos factores se ha postulado el over-stretching (sobrestiramiento) del complejo esfinteriano posterior y periné<sup>4,17</sup> como un factor adyuvante. La relativa escasez de soporte entre el cóccix y el anillo anorrectal permitiría un sobrestiramiento del complejo esfinteriano con un paso de heces más traumático debido a la angulación anorrectal. Este preferencial sobrestiramiento del periné posterior puede no ocurrir con un periné descendente, así, muchos de los pacientes con fisura anal no tienen clínica de descenso perineal. Este sobrestiramiento a su vez puede perpetuar el ciclo de trauma anal causando dolor e incremento del tono del esfínter anal interno que a su vez conduce a isquemia de la mucosa y persistencia de la fisura. La fisura es consecuentemente expuesta al trauma de nuevo, volviendo a empezar el ciclo.

## Traumatismo durante el embarazo

Un pequeño subgrupo de pacientes (cerca del 11% de pacientes) desarrollan fisura anal después del alumbramiento<sup>3</sup>. Tienden a presentarse en la línea media anterior, en general asociadas a partos difíciles o instrumentados. La hipótesis es que existe un cizallamiento en la mucosa del canal anal forzado por el paso de la cabeza fetal y en el postparto la mucosa anal puede quedar más expuesta sobre el músculo subyacente, siendo más sensible a los traumatismos<sup>3</sup>. Estas pacientes no suelen presentar un aumento significativo de las presiones anales.

## 1.2- CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas de la fisura anal producen importante morbilidad y reducción de la calidad de vida en individuos por lo general jóvenes<sup>3, 18</sup>. El síntoma característico es un dolor anal intenso que aparece durante o después de la defecación, pudiendo durar desde minutos a varias horas<sup>6,18</sup>. El dolor es el síntoma más frecuente, apareciendo en la mayoría de los pacientes con una frecuencia del 87-97%. Los pacientes lo describen como un dolor intenso, e insoportable, generalmente como una sensación de desgarramiento que aparece durante la defecación<sup>10</sup>. Sin embargo, es un hecho muy común atribuir cualquier tipo de sintomatología proctológica a hemorroides, por lo que es recomendable una adecuada anamnesis y una exploración física correcta en la patología de esta región<sup>14</sup>. La fisura anal constituye un paradigma de este concepto puesto que la historia clínica y la exploración permiten un diagnóstico positivo en la mayoría de ocasiones.

La rectorragia es un síntoma frecuente, apareciendo en el 70-82% de los pacientes. Suele ser escasa<sup>3</sup>, reflejada como manchado en el papel higiénico<sup>10</sup>, y separada de las heces. Es también La pérdida importante de sangre roja puede ser debida a otras causas como hemorroides, ya que ambas patologías pueden coexistir. La hematoquecia o sangre mezclada con las heces indica otras patologías.

En la fisura anal crónica el dolor suele ser de menor intensidad, el sangrado puede no aparecer, y muchos pacientes describen la aparición de una tumoración en la

parte cutánea del ano, localizada en el extremo final de la fisura, que se corresponde con la “hemorroide centinela” descrita en los textos clásicos. Esta lesión supone siempre un grado importante de cronicidad<sup>19</sup>, ya que aparece como respuesta inflamatoria crónica por edema y fibrosis cutánea en fisuras anales de larga evolución con crisis inflamatorias agudas reiterativas.

El prurito anal acompaña a la fisura en el 50% de los casos<sup>3</sup>, y es más frecuente en las fisuras crónicas.

El diagnóstico de la fisura se realiza mediante la inspección anal, en posición genupectoral o en decúbito lateral con flexión de caderas y rodillas, separando las nalgas del paciente, pero a menudo el importante espasmo del esfínter dificulta la exploración y visualización de la lesión<sup>6,10</sup>. La asociación del espasmo y el dolor insoportable puede impedir el tacto rectal o la anoscopia, pero la típica historia clínica (antecedentes, características del dolor, etc.) junto con la hipertonia del esfínter son altamente sugestivos de fisura anal<sup>3</sup>. El paciente debe de simular la maniobra defecatoria con el fin de exteriorizar el anodermo y exponer mejor la fisura. En determinadas ocasiones es aconsejable recurrir a la infiltración de un anestésico local o a la realización de anoscopia mediante anestesia local.

Si la fisura anal se objetiva a la exploración, la fisura aguda tiene bordes bien delimitados, y tejido de granulación en la base. Con la cronicidad los bordes de la fisura se induran, y existe menor tejido de granulación en la base donde se observan las fibras horizontales y nacaradas del EAI<sup>6</sup>, y cambios secundarios como la hemorroide o fibroma cutáneo centinela, la papila anal hipertrófica y cierto grado de estenosis anal<sup>3</sup>.

La distinción entre fisuras agudas y crónicas en la mayoría de casos, no se puede hacer solamente por la apariencia macroscópica de la fisura, aceptándose como crónicas aquellas fisuras que tardan en curar o cicatrizar 6 semanas pese a unas correctas medidas higiénico-dietéticas<sup>10</sup>.

El diagnóstico diferencial se realizará fundamentalmente con aquellas patologías capaces de producir dolor en la zona como el absceso anal y la trombosis hemorroidal.

Los pacientes con fisura anal no complicada no necesitan mayor investigación. Sin embargo, la manometría anorrectal y la ecografía endoanal debería considerarse en las mujeres después del parto y en los pacientes sometidos previamente a cirugía anal antes de realizar una esfinterotomía, para identificar el riesgo de trastornos de la continencia fecal consiguientes al procedimiento quirúrgico. Además, si se sospecha una patología subyacente como la enfermedad de Crohn, debería realizarse una exploración del tracto gastrointestinal, y si la sospecha es de etiología infecciosa, debería instaurarse un protocolo de estudio adecuado que incluyera serología, coprocultivo, y biopsia de la úlcera<sup>10</sup>.

Las fisuras múltiples, de características atípicas, o la localización de la fisura en posición lateral del margen anal, debe de hacernos pensar en otras patologías subyacentes, así como aquellas fisuras resistentes al tratamiento<sup>3</sup>.

En la enfermedad de Crohn, la fisura puede ser múltiple, de localización lateral y poco dolorosa. Se caracteriza por ser una fisura ancha y cavitada, con destrucción local y de difícil cicatrización. En la colitis ulcerosa la fisura es muy dolorosa, pero no tiene tanta afectación perianal como la enfermedad de Crohn. La mayoría de las fisuras en la enfermedad inflamatoria intestinal son de localización posterior y dolorosas en al menos el 50% de los casos<sup>6</sup>. El cáncer de ano puede producir proctalgiya con la defecación y rectorragia. El tumor puede confundirse con los estigmas de cronicidad de las fisuras, siendo obligada la exploración rectal y la biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico.

El aumento de las enfermedades de transmisión sexual obliga al médico a pensar en ellas y a identificarlas para llegar a un diagnóstico correcto y proporcionar el tratamiento más adecuado. En la sífilis, tanto el chancro como las lesiones secundarias (condiloma latum) cursan con lesiones perianales ulceradas, y las adenopatías inguinales son frecuentes. El diagnóstico se realiza con serologías y cultivos específicos. En la infección por VIH son frecuentes las fisuras y úlceras anales, pudiendo ser producidas por el propio virus, por infecciones oportunistas como el citomegalovirus, riptococos o micobacterias, o por enfermedades de transmisión sexual como el herpes virus o la sífilis. Estas lesiones suelen ser múltiples, excéntricas,

cavidades y de cicatrización difícil. A diferencia de las fisuras primarias, en estos pacientes las fisuras cursan con hipotonía del EAI<sup>20</sup>.

Las fisuras tuberculosas no suelen responder a los tratamientos habituales, y son de evolución tórpida desarrollando bordes irregulares y destrucción de los esfínteres con la formación de fístulas perianales múltiples. El diagnóstico es por cultivo, mediante la demostración del bacilo ácido-alcohol resistente.

Por la sintomatología de dolor intenso se debe hacer el diagnóstico diferencial con las hemorroides trombosadas, la proctalgia fugaz y los abscesos perianales.

El prurito anal idiopático se puede complicar por el rascado con ulceraciones superficiales y múltiples, de la región perianal, sin afectación del canal anal<sup>21</sup>.

## 2. TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL CRÓNICA.

Existen una serie de medidas de carácter higiénico-dietético comunes en el tratamiento de cualquier tipo de fisura<sup>3,22</sup>. Más del 90% de las fisuras anales agudas son de corta duración y se curan espontáneamente o con estas simples medidas higiénico-dietéticas<sup>22</sup>. El tratamiento conservador convencional debe ser el primer escalón en el tratamiento de la fisura anal (grado de recomendación B)<sup>23</sup>. Se recomienda una dieta rica en fibra, con un incremento de la ingesta hídrica, y se pueden utilizar laxantes especialmente cuando existe estreñimiento asociado, y baños de asiento con agua tibia tras la defecación, obteniendo mejoría sintomática al cabo de una o dos semanas de tratamiento con estas medidas<sup>10</sup>.

La dieta rica en fibra y laxantes (semillas de *Plantago ovata*, *Psyllium*, etc.), junto con la ingesta abundante de agua, produce heces blandas, con lo que se evita el estreñimiento, y así la aparición y persistencia de la fisura anal. Pero estas medidas deben perdurar más allá de la curación en las fisuras agudas para evitar recurrencias. Otra medida habitual son los baños de asiento con agua caliente, con la finalidad de mejorar el espasmo postevacuación<sup>24</sup>. Aunque los baños de agua caliente aportan una mejoría en el dolor anal, no tienen relación con la evolución de la fisura<sup>25</sup>.

Una vez se ha conseguido la cicatrización de la fisura anal, los pacientes deben mantener estas medidas higiénico-dietéticas para evitar el estreñimiento y la recidiva de la fisura.

El uso de pomadas anestésicas con o sin hidrocortisona en un estudio aleatorizado prospectivo comparativo frente a la fibra y a los baños de asiento no ha demostrado ventaja alguna en la tasa de cicatrización<sup>26</sup>.

Con este tipo de medidas higienico-dietéticas se puede obtener una mejoría sintomática al cabo de una o dos semanas de tratamiento<sup>10</sup>. Las tasas de curación para las fisuras anales crónicas que no se tratan o son tratados de forma conservadora con laxantes y pomadas de lidocaína varía entre el 8% al 51,7%, con la mayoría que van del 16% al 31%<sup>27-31</sup>.

Actualmente, el conocimiento de las características específicas de la etiopatogenia y el desarrollo farmacológico ha disminuido el papel de la cirugía en patología anal benigna como es el caso de la FAC<sup>32</sup>. Mientras no se conozca mejor la etiopatogenia de la fisura anal crónica, cualquier tratamiento debe de ir dirigido a disminuir la presión anal de reposo y permitir la curación de la fisura al destruir el círculo vicioso de la hipertonia esfinteriana con tratamientos de índole médica y de índole quirúrgica. Tradicionalmente, esta reducción se ha llevado a cabo quirúrgicamente mediante la dilatación anal manual, o la esfinterotomía quirúrgica que describiera Eisenhamer en 1951 para la fisura anal y que continúa siendo el tratamiento standard de la fisura anal crónica. Tras la esfinterotomía lateral interna se consigue una considerable disminución de la presión y aumento del flujo sanguíneo<sup>33,12</sup> y como consecuencia de ello, procedimientos como la dilatación anal, o la esfinterotomía, son utilizados como tratamientos comunes de la fisura anal. Sin embargo, estos procedimientos tienen un riesgo de incontinencia elevado, ya que ambas técnicas se asocian con asimetría y daño irreversible del canal anal. Para minimizar esta alta tasa de incontinencia, se han utilizado variantes en la técnica quirúrgica, desde el flap de avance a la esfinterotomía posterior, aunque no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia, o a los efectos secundarios<sup>2</sup>. Por todo esto, parece que la atención en la curación se tiende a focalizar en otros procedimientos, denominados

genéricamente como de **esfinterotomía química (EQ)**, que no causan alteraciones irreversibles y que reducen prácticamente a cero la tasa de incontinencia anal.

La EQ se ha aceptado como primera línea de tratamiento de la fisura anal crónica en muchos centros, y debería ser utilizada como primera opción en aquellos pacientes con alto riesgo de incontinencia, como es el caso de pacientes con diarrea<sup>8</sup>, enfermedad de Crohn, mujeres con el antecedente de partos dificultosos o de esfuerzos defecatorios importantes<sup>18,22</sup>.

El descubrimiento de agentes farmacológicos o utilización de fármacos tradicionalmente utilizados en otras patologías que producen una esfinterotomía química reversible con tasas de curación entre el 40%-80% y superiores al placebo, ha llevado a que aproximadamente dos tercios de los pacientes puedan evitar una sección completa y permanente del esfínter interno<sup>3</sup>.

La esfinterotomía química es posible mediante la relajación del esfínter anal interno con la utilización de pomadas o preparados vía oral; bien vía donación de óxido nítrico<sup>27,32</sup>, como es el caso de los nitratos o precursores de NO (L-Arginina) o bien mediante la utilización de bloqueantes de los canales del calcio que faciliten la depleción del calcio intracelular, como Diltiazem o Nifedipino.

El uso de estos preparados no está exento de efectos secundarios, como la cefalea, la hipotensión ortostática o síncope<sup>28,34</sup>, llegando a provocar abandonos del tratamiento en más del 10% de los casos<sup>35</sup>. Esto ha llevado a buscar otros tratamientos farmacológicos tópicos.

Así, en este sentido, surgen otros tratamientos, como la administración de toxina botulínica, o el bloqueo de receptores simpáticos alfa adrenérgicos, o la estimulación beta-adrenérgica<sup>13,34</sup>.

De esta manera, tratando de entrada las FAC mediante EQ además de tratamiento médico, a base de dieta rica en fibra, hidratación, baños de asiento y laxantes se podría conseguir la curación en el 90% de las fisuras anales agudas.

Si bien, cuando el tratamiento farmacológico falla o la fisura recidiva tras tratamiento médico instaurándose una situación de patología crónica, se hace necesario el tratamiento quirúrgico que vendrá determinado por el perfil presivo del paciente. (Figura1)

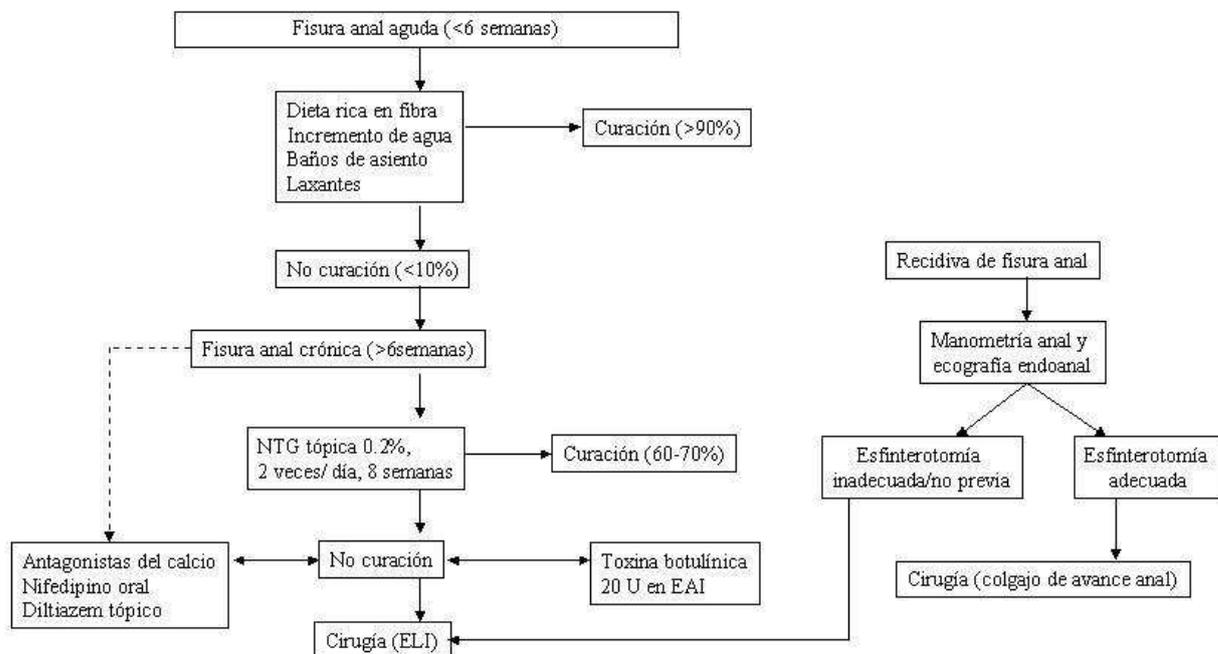


Figura 1: Algoritmo de tratamiento de FAC

## 2.1- TRATAMIENTO MÉDICO. ESFINTEROTOMÍA QUÍMICA.

### 2.1.1 Nitratos tópicos

La relajación del músculo liso del EAI es mediada por la estimulación de las neuronas entéricas No Adrenergicas, No Colinergicas (NANC), receptores parasimpáticos y receptores simpáticos Beta-adrenérgicos<sup>13</sup>, en tanto que la contracción del esfínter se asocia a un aumento de la concentración de calcio intracitoplasmática. La demostración de que el (NO) -uno de los más importantes neurotransmisores no adrenérgicos, no colinérgicos (nitrgico)- es capaz de provocar relajación en el esfínter interno<sup>35</sup>, cambia el panorama del tratamiento en la fisura anal crónica. En 1994, Loder et al.<sup>35</sup> demuestran un descenso significativo de la presión de reposo anal tras la

aplicación de pomada de nitroglicerina (NTG) y un incremento del flujo sanguíneo anodermal<sup>27</sup>, lo que se puede constatar con estudios de fluoximetría laser-Doppler<sup>36</sup>.

El descubrimiento del (NO) como el principal neurotransmisor mediador de la relajación del EAI<sup>37</sup> condujo al uso extendido de los nitratos en el tratamiento de la fisura anal crónica. Estos agentes actúan como donantes de (NO), siendo metabolizados a nivel celular liberando este componente<sup>37,38</sup>. El (NO) produce la relajación del esfínter interno a través de la vía de la guanilato ciclasa incrementando los niveles de la guanosina monofosfato cíclica dentro de la célula muscular lisa.

Existen ciertas dudas sobre la dosis necesaria, ya que depende de la concentración y del volumen de la preparación aplicada. Hay factores que afectan a la absorción, como el lugar preciso de aplicación, (el borde perianal o dentro del canal anal), y la forma de la administración de la NTG, y que también son importantes. En la FAC, la NTG al 0,2-0,3% aplicada 2-3 veces al día durante 4-8 semanas, ha demostrado resultados superiores al placebo, con porcentajes de curación del 60-90% (dos tercios de las fisuras crónicas). Otros factores potencialmente relevantes tales como la dosis de los nitratos y la duración del tratamiento también debe tenerse en cuenta. La dosis de nitrato parece influir en la tasa de curación: Watson y sus colegas sugirieron que una concentración de al menos 0,3% de NTG es necesario para proporcionar suficiente relajación del EAI y permitir la cicatrización<sup>34</sup>. En un estudio de dosis escalonada, la concentración óptima para el alivio de los síntomas con NTG fue de 0,4%<sup>39</sup>. Y aunque Scholefield demuestra mejores tasas de curación con concentraciones crecientes de NTG (40,4% para 0,2% vs 54,1% para 0,4%)<sup>29</sup> parece que la aplicación de dosis superiores de NTG no ha demostrado diferencias en el porcentaje de curaciones, y se asocia con el aumento de la incidencia y severidad de los efectos secundarios<sup>10</sup>.

Los donantes de óxido nítrico tópicos han sido asociados a curación en al menos el 50% de fisuras anales crónicas tratadas,<sup>15,27,29,30,38,40-46</sup> y el uso de NTG tópica disminuye significativamente el dolor durante el tiempo de tratamiento<sup>38,43,28</sup>.

Los excelentes resultados obtenidos en los años 1996–1997 en varios ensayos controlados con la aplicación tópica de NTG al 0,2%, con curación de alrededor de 2/3 de FAC<sup>47,41,42,7</sup> y mejoría clínica de hasta el 100%<sup>41</sup> no han sido corroborados en la

última revisión Cochrane para tratamiento de FAC<sup>40</sup> en donde la curación con NTG es sólo ligeramente superior que con placebo<sup>28,29,48</sup>, además de tener una alta tasa de curaciones espontáneas. Su escasa eficacia podría estar relacionada con la corta duración de su acción a la concentración y dosis habitual, insuficiente para mantener una relajación permanente del EAI durante su aplicación<sup>60</sup>.

El principal efecto secundario es la cefalea, que se puede presentar hasta en el 84% de los casos<sup>50</sup> y aunque generalmente es moderada, dosis-dependiente, de corta duración<sup>3,6,10,18,37,51</sup>, bien tolerada, controlada con analgesia oral<sup>15</sup>, y que frecuentemente disminuye de intensidad con la continuidad del tratamiento, la cefalea puede ser lo suficientemente severa como para suponer el abandono del tratamiento en al menos un 20% al 30% de los pacientes tratados<sup>38,40,39,52</sup>.

La pomada de NTG está contraindicada en los pacientes alérgicos a los nitratos, pacientes con anemia grave o que toman de forma concomitante preparados con sildenafil (Viagra®), en la hipotensión ortostática, la hipertensión intracraneal, en la insuficiencia miocárdica y en la cardiopatía isquémica<sup>10</sup>.

Por todo ello, algunos autores desaconsejan el uso de la NTG tópica pues aunque disminuye la presión del esfínter y mejora el flujo sanguíneo del anodermo, no ha demostrado su superioridad con el placebo y dada la elevada incidencia de efectos secundarios (cefalea e hipotensión ortostática) no queda tan claro su uso como sustituto de la cirugía<sup>28</sup>.

La mayoría de estudios no reportan ninguna tasa significativa de signos de incontinencia.

Los efectos de los nitratos sobre el EAI son reversibles y las presiones anales vuelven a sus niveles previos al tratamiento en unos tres meses de la suspensión de la NTG tras la curación de la fisura<sup>3,27</sup>.

Hasta no hace mucho la NTG en España sólo podía obtenerse en forma de gel al 2%, siendo necesario prepararla como fórmula magistral: NTG 0,2% excipiente graso, csp. 20 g., en un recipiente de cristal estanco o en tubo de aluminio, por ser un

componente inestable, con una corta duración del producto, entre 4 y 6 semanas y siempre por indicación de especialistas.

Desde el año 2007, en el que la Agencia Española del Medicamento informó favorablemente acerca de un preparado de NTG tópica al 0,4% (Rectogesic®), se puede acceder en farmacias a este tipo de preparados mediante prescripción por el médico de atención primaria o especialista.

#### *Comparando con otras alternativas:*

Comparando con el *nifedipino tópico*, se ha observado que el tratamiento con nifedipino es más efectivo y con menos efectos secundarios, aunque las recurrencias son frecuentes con ambos fármacos<sup>53</sup>.

Con respecto a la *toxina botulínica*, la NTG tópica tiene un menor índice de curación pero con las ventajas de mantener un índice de curación aceptable en un porcentaje significativo de pacientes. Es más barata, podría prescribirse desde Atención Primaria y es de fácil aplicación<sup>54</sup>. El dinitrato de isosorbide parece tener un índice de curación entre el 80-90 %, similar al de la toxina botulínica<sup>55</sup>, pero con cefalea como efecto secundario, y sin casos de incontinencia

Comparado con la *cirugía (ELI)* presenta peores resultados<sup>56</sup>. No se observan diferencias significativas en cuanto a la disminución de la PMB pero el índice de curación es mayor en los pacientes sometidos a cirugía<sup>57</sup>. La incidencia de recurrencia de la fisura después del tratamiento con donantes de óxido nítrico tópico es muy alta<sup>38</sup>, comparado con los resultados de la cirugía, aunque la morbilidad es más baja<sup>15,42,30</sup>.

Los pacientes que no respondan a tratamiento tópico con nitratos deben ser dirigidos a inyecciones de Toxina botulínica o cirugía<sup>38,42,30</sup>.

### **2.1.2 Toxina botulínica (TOX)**

En pacientes con FAC, la denervación química del EAI con TOX ha sido utilizada como alternativa a la cirugía. Esta neurotoxina es producida por la bacteria *Clostridium botulinum*; se conocen siete serotipos (A-G), Pero sólo dos, la A y la B, han sido aprobadas para uso clínico. Hay dos presentaciones de TB tipo A disponibles en el

mercado, Dysport® y Botox®. La TOX A, producida por el *Clostridium botulinum*, es una toxina biológica letal, que ha sido utilizada en estomatología o en el tratamiento de patologías neurológicas y oftalmológicas (tortículis espasmódica, blefaroespasma y estrabismo)<sup>6,51</sup>. La primera vez que se utilizó TOX en proctología fue en el año 1988 por Hallan y cols. para el tratamiento del anismo.

Se sintetiza como un polipéptido de cadena simple inactivo, que se convierte en una molécula de doble cadena por proteólisis, dentro o fuera de las bacterias. Esta molécula se compone de una cadena pesada (peso molecular de 100kDn) y una ligera (50kDn), unidas por un disulfuro. La cadena corta es el componente proteico tóxico, es una endopeptidasa cinc-dependiente que interfiere de forma irreversible con la liberación de acetilcolina destruyendo la proteína SNAD-25. La toxina actúa en las terminaciones nerviosas presinápticas, en la unión neuromuscular y en los sitios anatómicos colinérgicos; de esta manera, previene la liberación de acetilcolina presináptica, bloqueando con esto, la neurotransmisión, aunque el mecanismo de acción está lejos de ser conocido en su totalidad<sup>58</sup>: en el esfínter anal externo (EAE) (músculo estriado), la toxina produce relajación, pero no existen receptores colinérgicos en el músculo liso del EAI. Además la acetilcolina *in vitro* produce relajación del músculo liso del esfínter interno, razón por la cual el bloqueo de su liberación por la toxina debería aumentar el tono del esfínter anal<sup>3,59</sup>.

Hay algunas paradojas con el uso de la TOX. La mayor parte de sus efectos documentados son sobre el músculo estriado; sin embargo, la patología de la fisura anal se cree que se refiere sobre todo al músculo liso del EAI. Se ha inyectado toxina, de diversas maneras en el esfínter externo, esfínter interno y hasta en el espacio interesfinteriano. La fisiología anorrectal después de la inyección de toxina botulínica sugiere que, por el efecto predominante de la droga en la presión en reposo, que su acción se ejerce probablemente sobre el EAI. Sin embargo la acetilcolina relaja las fibras del EAI *in vitro* y por lo tanto la inhibición de la liberación de acetilcolina de la terminal nerviosa presináptica de la TOX se espera que cause un aumento, y no una caída, en la presión de reposo anal<sup>59</sup>.

La parálisis del EAI ocurre en pocas horas: la transmisión de los impulsos neuromusculares se reanuda entre los dos y cuatro meses posteriores al crecimiento de

nuevos axones. Existe la posibilidad en más del 10% de los pacientes de que al repetir el tratamiento, no sea efectivo debido a la formación de anticuerpos contra la toxina<sup>60</sup>.

En 1993 se reportó el primer estudio con la TOX tipo A para el tratamiento de la FAC; la dosis aplicada fue de cinco unidades, reportando buenos resultados, pero con la limitante de ser una serie pequeña<sup>61</sup>. En estudios posteriores, se demostró que dosis mayores de la toxina botulínica, entre 20 y 30 unidades, aplicadas en el EAI podían elevar los índices de curación<sup>62,63</sup>. Aunque parece que las dosis más altas se asocian con mejores tasas de curación y son tan seguras como las dosis bajas<sup>64,65</sup>, no existe consenso claro sobre la dosis, lugar de inyección o número de inyecciones<sup>18,66</sup>. Los mejores resultados, con tasas de curación > 80% y con un seguimiento alrededor de 1 año, han sido obtenidos con dosis altas de TOX (25-30 UI)<sup>67,62</sup> y con una reinyección de 50 UI en las recurrencias<sup>68,69,63</sup> inyectadas directamente en el EAI, dividido en varios puntos de inyección (2 laterales y 1 anterior)<sup>64</sup>. Aunque como se ha comentado, otros autores piensen que se obtienen los mismos resultados con una sola inyección posterior y menos dolor<sup>70</sup>.

En cuanto al sitio de aplicación, estudios aleatorizados han observado que a los pacientes a los que se les aplicó TOX en la comisura anterior tuvieron una marcada reducción de la presión de reposo del EAI, con ello, un mayor índice de curación, en comparación a los que se les aplicó en la comisura posterior<sup>64</sup>. Aunque actualmente parece constatarse que una sola inyección posterior obtiene los mismos resultados que dos laterales, siendo más fácil y menos dolorosa<sup>70</sup>.

En la mayoría de los estudios el sitio de aplicación de la TOX es el EAI. Estos estudios demostraron una importante reducción de la PMB, con poco efecto en la presión media de contracción voluntaria (PMCV)<sup>62,64,67</sup>. Otros investigadores han inyectado la TOX en el espacio interesfintérico y demostraron una reducción significativa en ambas presiones. La reducción de la PMB del EAI, fluctúa entre el 20 y el 30%<sup>67,71</sup> con variación directamente proporcional a la dosis<sup>62</sup>.

Las ventajas de la aplicación de la TOX radican, en la simplicidad del procedimiento, que puede realizarse fácilmente en consulta, la parálisis causada es reversible y consecuentemente la incontinencia fecal, cuando se presenta, no es

permanente, su excelente índice de curación y la buena tolerancia que proporciona la posibilidad de repetición. En teoría es un tratamiento ideal, ya que los efectos secundarios de la TOX son muy escasos y banales, lo que la convierte en un tratamiento seguro. La incontinenia inicial a gases hasta en un 18% de los pacientes<sup>63,64,72,73</sup> y de heces en el 5%<sup>56</sup>, es reversible y desaparece totalmente en los primeros meses; el desarrollo de anticuerpos a medida que se repiten las inyecciones, la trombosis hemorroidal, la equímosis en los puntos de inyección y la epididimitis han sido descritas como los efectos adversos más frecuentes<sup>74,68,69</sup> aunque muy ocasionalmente haya podido presentar algún efecto potencialmente grave como la gangrena de Fournier<sup>75</sup> y una menor sensibilidad al vecuronio<sup>54</sup>.

Su principal desventaja es su elevado coste, y actualmente es de uso hospitalario exclusivo al ser considerado todavía un medicamento fuera de ficha técnica sin una indicación terapéutica concreta y por tanto no reconocida de forma oficial. Aunque su coste puede parecer relativamente elevado, no es superior a los gastos generados por el tratamiento quirúrgico, además de ser técnicamente más sencilla, no requiere anestesia y no tiene efectos colaterales indeseables permanentes. Algunos estudios proponen el uso de protocolos o algoritmos de tratamiento que consiguen minimizar y optimizar estos gastos, consiguiendo con una buena utilización, costes relativamente baratos<sup>76,77</sup>.

La inyección de TOX en el esfínter anal interno permite la curación en el 60% a 80% de fisuras<sup>78,64,72,79,31,80</sup> con una tasa superior a placebo<sup>81,73</sup>. El índice de curación después de la inyección de la toxina se relaciona con la dosis, el número de sitios puncionados y la extensión del efecto farmacológico en el esfínter anal interno. Los resultados han sido más prometedores comparándolos con otros tratamientos conservadores, ya que su tasa de eficacia para la cicatrización de la fisura oscilan entre el 60-100%<sup>62</sup>. Sin embargo otros estudios muestran cifras de curación en torno al 27%<sup>79</sup>.

Nuestra propia unidad de coloproctología ha publicado recientemente<sup>82</sup> sus resultados en el tratamiento de la FAC mediante EQ; encontrando tasas de curación del 53% con el empleo de 33 UI de TOX mediante 2 inyecciones contralaterales en el EAI.

Todas estas cifras contradictorias se deben fundamentalmente a la diferencia de pacientes entre los diversos estudios que hacen necesario intentar definir unos parámetros que permitan clasificar a los pacientes afectados de FAC.

Mínguez et al<sup>78</sup> y Arroyo et al<sup>74</sup> han descrito una tendencia progresiva hacia la recidiva a largo plazo próxima al 50% de los casos cuando el seguimiento se hace en períodos superiores a 1 año. Este hecho no resulta sorprendente, dado el carácter temporal de la acción de la TOX durante unos meses y la historia natural de la enfermedad<sup>72,74, 83-85</sup>. Esta falta de efecto a largo plazo y la posibilidad de desarrollar anticuerpos, con un consecuente aumento de complicaciones y recidivas, genera muchas dudas e interrogantes sobre su uso. Si bien, aunque las recurrencias pueden ocurrir en hasta el 42% de casos<sup>63,64,66,78</sup>, los pacientes pueden volver a tratarse con unas buenas cifras de curación<sup>64,65</sup>.

Cuando se analiza a los pacientes con recurrencia se puede observar que ésta se encuentra relacionada con signos y síntomas de una historia de cronicidad de la fisura (presencia de hemorroide centinela y duración de la enfermedad durante un tiempo > 12 meses)<sup>74,86-89</sup>. Por ello, en estos pacientes con factores de riesgo clínico de recurrencia<sup>66,88,86</sup> parece insuficiente el tratamiento con TOX, dada la alta probabilidad de recidiva y, por tanto, se puede considerar la reinyección de toxina botulínica con mayores dosis, tratamiento médico-quirúrgico complementario<sup>74</sup> o considerar la esfinterotomía quirúrgica como la primera opción terapéutica<sup>90,91</sup>.

La mayoría de los autores recomiendan el uso de la TB en aquellos pacientes con fisura anal crónica mayores de 50 años o con factores de riesgo de incontinencia<sup>31</sup>, a pesar del elevado índice de recurrencias, ya que evita el riesgo de incontinencia con la cirugía en este grupo de pacientes.

También parece importante la localización de la fisura y el perfil presivo de la misma para predecir su comportamiento frente a la toxina botulínica; de hecho las fisuras de localización anterior suelen ser hipopresivas y con peor respuesta<sup>92</sup>.

Recientemente se tiende a realizar asociaciones de toxina con procedimientos quirúrgicos sin sección esfinteriana, como fisurectomía, o anoplastias, con un aumento importante en las cifras de curación<sup>92-97</sup>.

Los nitratos tópicos parecen potenciar los efectos de la toxina botulínica en pacientes con fisura anal refractaria a tratamiento<sup>74,98</sup>.

*Comparando con otras alternativas:*

La TOX comparativamente con la NTG produce una curación más rápida de la fisura<sup>18,43</sup>, mayor alivio de los síntomas, menores efectos secundarios y una reducción mayor de la PMB.

Existen muy pocos estudios aleatorizados en los que se ha comparado la cirugía con la TOX. Se han obtenido tasas de recurrencias superiores en la EQ que en la quirúrgica (25% frente a 6%), incluidas las reinyecciones de TOX con un seguimiento clínico de 1 año<sup>72</sup> y con un seguimiento clínico-manométrico de 3 años (55% frente a 7,5%)<sup>86</sup>. A pesar de todo, aunque las cifras de curación con la cirugía sean más altas, la toxina puede ser una buena alternativa dados sus pocos efectos indeseables<sup>99</sup> su baja incidencia de incontinencia, que es transitoria; es bien tolerada y no requiere hospitalización<sup>100</sup>.

Hay pocos informes sobre el uso de gonyautoxinas para el tratamiento de la fisura anal. El único estudio investigando la inyección de gonyautoxina alcanza una tasa de curación del 98% antes de los 28 días<sup>101</sup>. No hubo incidencia de la incontinencia. Esta tasa de curación rápida y la completa resolución de las fisuras anales alcanzada indican la necesidad de nuevas investigaciones sobre el uso de gonyautoxina.

En los pacientes en los que la TOX falla, como en el resto de procedimientos de EQ, se debe de recomendar la cirugía<sup>18</sup>.

### **2.1.3 Antagonistas del calcio**

Los iones de calcio han demostrado ser importantes para contracción del músculo liso. Los antagonistas del calcio reducen la contractilidad de la célula muscular

lisa mediante la inhibición del paso intracelular de los iones de calcio. Nifedipino y Diltiazem (DTZ) son fármacos muy utilizados en la práctica clínica como antianginosos y antihipertensivos. Referidos a ellos incorrectamente como calcio-antagonistas, en realidad son bloqueadores de canales del calcio dependientes de voltaje. Actúan bloqueando los canales lentos del calcio en el músculo liso de los vasos produciendo relajación y vasodilatación. Este tipo de medicación ofrece una alternativa reduciendo la PMB, dando tiempo para que la fisura pueda sanar. Muchas series han demostrado el uso de agentes como el Nifedipino y DTZ en el tratamiento de la acalasia del esófago con diferentes resultados<sup>102,103</sup>. Cook et al.<sup>104,105</sup>, demostraron la abolición del tono anal en reposo, la inhibición de las contracciones de músculo liso en EAI, la reducción de la PMB y la curación de la fisura anal crónica con Nifedipino. Carapeti et al.<sup>106</sup> constatan, mediante el uso de Diltiazem tópico (DTZ), una reducción de la presión basal de reposo en aproximadamente un 28% durante 3-5h.

Se prefieren las preparaciones tópicas a las formas orales<sup>105,107-109</sup>, pues si bien ambas reducen la presión basal de reposo del esfínter, las formas orales tienen el inconveniente de los efectos secundarios, como hipotensión ortostática, edemas maleolares, y cefalea<sup>54,110,107</sup>, así como una menor tasa de curación<sup>107</sup>. Existen pocos estudios que comparen los calcioantagonistas por vía oral y tópica. El diltiazem tópico (gel al 2 %) es más efectivo que el oral (60 mg), alcanzando índices de curación similares a los de los nitratos tópicos con menos efectos secundarios<sup>110</sup>.

Los bloqueantes de los canales de calcio por vía tópica han sido asociados con la curación de las fisuras anales crónicas en un 65% a 95% de los pacientes<sup>39,53,106,111-115</sup>, aunque hay estudios que comentan que si nos atenemos a la completa curación, y no a la mejoría en la sintomatología, esta solo se alcanza en un 39% de casos, sin diferencias significativas con el grupo placebo (27%) o con el grupo NTG (40%)<sup>116</sup>. Los efectos secundarios incluido dolor de cabeza, se producen hasta en un 25% de los pacientes<sup>115</sup>, aunque con menos frecuencia que con los nitratos tópicos<sup>113-115</sup>.

Las recurrencias tempranas son frecuentes pero susceptibles de repetir la misma pauta de tratamiento, con buenos resultados<sup>112</sup>.

### *Comparando con otras alternativas*

Ensayos prospectivos aleatorizados con NTG y DTZ no encuentran diferencias en la curación entre los dos grupos<sup>113,114,117-120</sup>, incluso tasas de curación superiores<sup>121</sup> en los calcioantagonistas: el nifedipino tópico (índice de curación del 95 %) es más efectivo que el oral, que el diltiazem tópico y que la NTG tópica<sup>53</sup>, pero con un elevado índice de recurrencias (42 %) debido al efecto temporal de la EQ<sup>115,122</sup>. Hubo más efectos secundarios en los pacientes tratados con NTG que en los tratados con calcioantagonistas<sup>40,112,113,118,123</sup>, siendo bien tolerados y raramente ocasionan el abandono del tratamiento<sup>112,120</sup> lo que sugiere que estos agentes pueden ser el tratamiento preferido de primera línea de la fisura anal crónica o como terapia de segunda línea en pacientes que no se curan por nitratos o son intolerantes a ellos evitándose la necesidad de cirugía en hasta un 70% de casos<sup>124</sup>. El perfil de efectos secundarios de los calcio-antagonistas en la actualidad parece ser mejor que el de los nitratos. Sin embargo, no existen suficientes datos para concluir si son mejores al placebo (grado de recomendación A)<sup>23</sup>. Un metaanálisis de estudios randomizados, favoreció el empleo del DTZ sobre la NTG por sus menores efectos secundarios<sup>121</sup>.

Sin embargo, hay pocos estudios controlados y aleatorizados de actualidad sobre los calcioantagonistas en el tratamiento de la fisura anal, y su papel aún no se ha evaluado completamente estando abiertos importantes estudios randomizados multicéntricos a nivel europeo.

#### **2.1.4. Otros.**

##### **Lidocaina y Minoxidil**

Varios estudios sugieren el uso tópico de la lidocaína en la fisura anal crónica. Muthukumarassamy et al, en un estudio aleatorizado, doble ciego de 90 pacientes, informó de que la tasa de curación con una combinación de minoxidil (0,5%) y lidocaína (5%) fue mayor en comparación con el grupo control, y las tasas de curación de minoxidil y lidocaína no fueron significativamente diferentes<sup>125</sup>.

Un estudio llevado a cabo por Maan et al informa que el uso tópico de la NTG fue significativamente mejor en la mejoría del dolor y en la disminución de la PMB<sup>126</sup>.

El resultado de este estudio aleatorio, doble ciego, mostró una tasa de curación mayor con NTG (93,75%), lidocaína (68,75%) y Proctosedyl (hidrocortisona+anestésico (75%) en comparación con el grupo de control con vaselina (25%). Perrotti et al, en un estudio aleatorizado, doble ciego, de 110 pacientes mostraron que el Nifedipino (0,3%) obtuvo una tasa de curación del 94,5% frente al 16,4% de los pacientes tratados con lidocaína (1,5%)<sup>115</sup>.

### **Antagonistas alfa-adrenérgicos**

El EAI mantiene un estado de tonicidad continuo mediante la combinación de estimulación alfa-adrenérgica y el inherente tono muscular.

Pitt et al.<sup>127,128</sup> reportaron una reducción significativa en la PMB tras la ingesta oral de 20 mg de indoramina en pacientes con fisura anal tan sólo 1 hora después de su administración. Sin embargo fue ineficaz en curación fisuras anales crónicas.

### **Agonistas beta-adrenérgicos**

La estimulación beta-adrenérgica produce relajación del EAI in vitro, y en un ensayo clínico preliminar, Salbutamol (agonista beta-adrenérgico), 4 mg oral, redujo la PMB en voluntarios y pacientes con FAC<sup>3</sup>.

### **Parasimpaticomiméticos**

El Bethanecol en un pequeño estudio piloto, ha demostrado disminuir la PMB tanto en voluntarios<sup>3</sup> como en pacientes con FAC. En los pacientes tratados con bethanecol tópico al 0,1%, 3 veces al día, durante 8 semanas, se produjo curación en 9 de los 15 pacientes sin objetivarse efectos secundarios.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa**

Estos medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la impotencia, bloquean la acción de las fosfodiesterasas por medio de la hidrólisis de los segundos mensajeros intracelulares de adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (cAMP) y guanosina

3', 5'-monofosfato cíclico (GMPc). Hay un número de subtipos diferentes de las fosfodiesterasas, expresado en diferentes niveles en los diferentes órganos del cuerpo, y muchos tienen inhibidores específicos. Se ha demostrado que inhibidores de la fosfodiesterasas, expresado en diferentes niveles en los diferentes órganos del cuerpo, y muchos tienen inhibidores específicos. Se ha demostrado que inhibidores de la fosfodiesterasa son eficaces para provocar la relajación de las tiras de EAI in vitro<sup>129</sup>.

## Otros

Han sido reportados otros tratamientos médicos para conseguir la curación de la fisura de ano, como el uso de la **povidona iodada** en forma de gel hidrosoluble<sup>130</sup> o la utilización de **L-Arginina**, precursor de NO<sup>124</sup>, capaz de provocar relajación en la musculatura esfinteriana con una disminución de la presión del 46% en individuos sanos.

Los tratamientos tópicos van a resultar efectivos para muchos pacientes a corto y largo plazo, incluso con la suma de distintas modalidades de tratamiento se prolonga el tiempo de curación desde la inicial evaluación y puede permitir hasta al 72% de los pacientes evitar la cirugía<sup>131</sup>. Sin embargo para muchos pacientes esta curación no supone un tratamiento definitivo, iniciando un largo camino de curación y recurrencia.

## 2.2- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico está indicado en aquellas personas con fisura anal crónica que no responden a las medidas higiénico-dietéticas ni al tratamiento farmacológico.

La mayoría de las fisuras anales crónicas están asociadas con una presión elevada a nivel del EAI y, por tanto, con una presión de perfusión vascular reducida (isquemia local relativa). El objetivo del tratamiento quirúrgico es disminuir la hipertonia del esfínter anal y de forma secundaria la isquemia local relativa que

perpetúa la fisura<sup>34</sup>. La cirugía continúa siendo el tratamiento más efectivo de la fisura anal crónica<sup>9</sup>, y a pesar del reciente interés por las nuevas alternativas farmacológicas, la esfinterotomía lateral interna (ELI) es la mejor técnica para disminuir el tono del esfínter anal y aliviar los síntomas que no responden al tratamiento médico<sup>38,132</sup>.

La mayoría de las técnicas quirúrgicas se basan en el estiramiento o sección del EAI para romper el círculo vicioso: Dolor -> espasmo -> isquemia -> fisura -> dolor.

Las técnicas quirúrgicas que se han utilizado para la fisura anal son la esfinterotomía lateral abierta y cerrada, la dilatación anal, la fisurectomía, la esfinterotomía posterior y el colgajo cutáneo de avance<sup>133</sup>.

### 2.2.1 DILATACIÓN ANAL

Es una técnica que precedió a la esfinterotomía lateral interna. Sin embargo, las tasas inaceptablemente altas de incontinencia anal que acarrea, la han dejado obsoleta. La dilatación anal consiste en la distensión forzada del EAI. Descrita por primera vez por Récamier en 1838, y popularizada más tarde por Lord en el tratamiento de las hemorroides<sup>134</sup> en la que describe la dilatación anal a 8 dedos. Esta técnica ha sido muy utilizada en cirugía debido a su simplicidad y porque puede ser realizada fácilmente por cirujanos más jóvenes, sin un equipamiento ni entrenamiento especial<sup>6,135</sup>.

El porcentaje de curación tras la dilatación anal, aunque difícil de interpretar porque los estudios se han realizado con fisuras agudas y crónicas, se estima en torno al 40-70%.

La disrupción resultante del esfínter, demostrada mediante ecografía endoanal, puede ser importante y dejar un daño permanente del esfínter<sup>136,137</sup>. Nielsen et al.<sup>138</sup>, demuestran mediante exploración ecográfica tras la dilatación, una inaceptable tasa de daño del esfínter (hasta un 65%). Varios estudios han demostrado que la dilatación manual anal se asocia con un alto riesgo de la incontinencia, en comparación con la ELI<sup>136,55</sup>, con tasas de incontinencia para gases y manchado del 39% y de incontinencia fecal de un 16%.

Más recientemente, con la intención de estandarizar la técnica y de mejorar los resultados, se ha descrito diferentes alternativas, como la dilatación anal con el retractor de Parks<sup>3,54</sup>, o una dilatación suave del ano con bloqueo neuromuscular total<sup>139</sup>, o dilatación neumática con balón anal<sup>140</sup>.

Otras complicaciones descritas tras la dilatación anal son la hemorragia, lesión perianal, infección perianal, gangrena de Fournier y el prolapso rectal en mujeres ancianas<sup>141</sup>.

Hoy en día la dilatación anal se considera una técnica agresiva que puede producir una lesión imprevisible en el esfínter anal, con un porcentaje de fracasos y de incontinencia elevados. La mayoría de los autores consideran que esta opción debería ser abandonada.

### **2.2.2 FISURECTOMÍA**

La resección o exéresis de la fisura fue descrita por Gabriel en 1948. Fisurectomía implica refrescar la fisura anal para permitir la curación, y esto incluye la escisión de los bordes de la fisura, curetaje o escisión de la base de la fisura y, posiblemente, la extirpación de la piel centinela y pólipos anales. Se realiza una incisión triangular con el vértice a nivel de la línea dentada y la base a unos 4 centímetros distales a esa línea. La cicatrización de la fisura se producía por la sección asociada, de manera insospechada, del esfínter interno al resecar el lecho de la fisura. Esta técnica se asocia frecuentemente con la característica “deformidad en ojo de cerradura“, con manchado de heces secundario y ensuciamiento permanente.

Jones describe este procedimiento, como de especial interés en pacientes con fisuras inveteradas de bordes fibrosos, con presiones normales y refractarias a esfinterotomía química, en las que duda que la etiología pueda ser el espasmo inducido por isquemia<sup>59</sup>. El uso de fisurectomía combinado con la inyección de TOX puede ser eficaz en más del 90% de los pacientes<sup>97</sup>

### **2.2.3 FISUROTOMIA**

La técnica de la fisurotomía deriva del descubrimiento de un trayecto subcutáneo subyacente a una fisura anal crónica, similar a una fístula anal. La apertura de este trayecto permite la cicatrización de la zona y la ampliación del canal anal, lo que hace innecesaria la ELI. Un estudio que investiga la fisurotomía subcutánea reportó una tasa de curación del 98,2% sin síntomas de incontinencia<sup>144</sup>. Ambas técnicas han sido reportadas recientemente y el número de estudios es escaso.

#### **2.2.4 COLGAJO DE AVANCE ANAL**

Los colgajos de avance VY, hacen referencia a otra técnica para preservar el esfínter anal. Estos procedimientos consisten en la configuración de un colgajo local para cubrir el defecto fisurario. Ha sido especialmente propuesta para los pacientes con mayor riesgo de incontinencia, tales como pacientes de edad avanzada, diabéticos, mujeres multíparas, colon irritable y los que presentan una fisura recurrente después de una esfinterotomía. Los colgajos de avance pretenden sustituir el tejido de granulación del lecho de la fisura, mal vascularizado, por el tejido sano del colgajo pediculado de piel y puede ser triangular (YV), un injerto de forma cuadrada o un deslizamiento anoplastia-C. Este grupo de pacientes con fisuras resistentes con ELI previa y bajas presiones se benefician de este tipo de tratamiento preservando el esfínter<sup>143-145</sup>.

Parece igualmente lógico ofrecer la esfinterotomía y anoplastia cuando la fisura es asociada a estenosis anal.

Las técnicas que no seccionan el esfínter anal interno ofrecen aún buenas cifras de curación y son especialmente atractivas en pacientes con trastornos previos de la continencia o en aquellos que no presentan hipertonia. Trabajos con pequeñas series muestran resultados prometedores<sup>144,146</sup>.

Una serie de colgajos de avance asociados al tratamiento de fisura anal ha reportado excelentes cifras de curación sin cambios en la continencia<sup>142</sup>. Ensayos más grandes en este ámbito siguen siendo necesarios.

#### **2.2.5 ESFINTEROTOMÍA QUIRÚRGICA (EC)**

La esfinterotomía quirúrgica consiste en la sección del EAI con la finalidad de disminuir la hipertonia del esfínter y así favorecer la cicatrización de la fisura. Actualmente, la ELI es la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento de la fisura anal crónica<sup>56</sup>, presentando la menor tasa de recidivas y el menor índice de incontinencias.

Se trata de un procedimiento asequible que se puede realizar en casi la totalidad de ocasiones en la consulta externa, bajo anestesia local, con el paciente en posición de navaja o en genupectoral, realizándose sólo en el quirófano, con anestesia general, en aquellos pacientes con riesgo quirúrgico elevado, labilidad emocional o con problemas proctológicos asociados. Si bien, Keighley et al.<sup>147</sup> muestran una tasa de recidiva del 50% en las realizadas bajo anestesia local en comparación con el 3% de las realizadas con anestesia general en 4 meses de seguimiento.

Se describió por primera vez en 1835 por Brodie y en 1951 Eisenhammer propuso la sección del esfínter a nivel de la fisura anal<sup>6,18,10,37,132,135</sup>. Durante muchos años se estuvo realizando la sección del EAI a través de la base de la fisura, en la línea media posterior. La herida tras la esfinterotomía posterior tardaba bastante tiempo en cicatrizar, y se asociaba frecuentemente con la deformidad en “orificio de cerradura” con el subsiguiente cierre imperfecto del ano e incontinencia fecal<sup>3</sup>. Por ello, en 1969 Notaras et al. y otros grupos describen la esfinterotomía lateral interna subcutánea tratando de minimizar estas complicaciones<sup>148,10,56,132,135</sup>.

Los resultados de la esfinterotomía lateral interna son muy buenos cuando se realiza correctamente, con curaciones de más del 95% de los pacientes con fisura anal crónica, con una baja incidencia de hemorragia e infección, el dolor desaparece casi inmediatamente y el paciente podría reincorporarse a su trabajo precozmente. El procedimiento quirúrgico es simple y puede realizarse de forma ambulatoria, con anestesia local<sup>132</sup>.

Sin embargo muchos autores han sugerido que el grado de esfinterotomía puede influir en los resultados posteriores en términos de curación y las tasas de incontinencia. La diferencia de longitud del canal anal en los hombres y mujeres ha suscitado la

necesidad de utilización de ecografía endoanal con objeto de realizar una esfinterotomía guiada y evitar la división inadvertida total del EAI<sup>149</sup>.

Así, hay ciertos principios que deben tenerse en cuenta en la realización de la esfinterotomía:

1. La esfinterotomía debe estar lejos del sitio de la fisura para que los puentes mucosos intactos rellenen el vacío entre las fibras musculares divididas y permitan una rápida curación.
2. El espesor de la parte inferior del esfínter interno debe dividirse, ya que las fibras restantes intactas entran en un espasmo intenso para compensar las fibras divididas.
3. La mucosa en el sitio de la esfinterotomía debe de quedar intacta.
4. El tercio superior del esfínter debe permanecer intacto para garantizar la continencia.
5. La longitud de la esfinterotomía debe ser “adaptado” a la longitud de la fisura anal.

#### **2.2.5.1 ESFINTEROTOMÍA LATERAL INTERNA ABIERTA**

Tras explicar previamente al paciente la técnica a realizar, con las posibles complicaciones de la misma, se coloca al paciente en posición de navaja o genupectoral, se infiltra anestesia local (bupivacaína 0,5%) inicialmente en el cuadrante de la fisura y después en la zona donde se va a realizar la incisión.

Se introduce a continuación un espéculo o separador anal de tipo Hill-Ferguson de pequeño calibre, poniendo en tensión el EAI y permitiendo la identificación del surco interesfintérico, así como visualizar la mucosa anorrectal para descartar posible patología asociada. Se realiza entonces una incisión de 0,5 cm en el anodermo, sobre el surco interesfintérico. Una pinza hemostática curva tipo Pean se introduce en el plano submucoso despegando y separando la mucosa anal del EAI. Después se introducen las

tijeras en el espacio interesfintérico, y se expone el EAI entre el plano submucoso y la porción distal del EAE, realizando la sección del EAI por debajo de la línea pectínea. La hemostasia se consigue habitualmente por simple compresión sobre el área quirúrgica.

### **2.2.5.2. ESFINTEROTOMÍA LATERAL INTERNA CERRADA**

La ELI cerrada se realizaba con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Guiado por el dedo índice de la mano izquierda introducido en la porción distal del canal anal, previa anestesia del paciente, se palpa cuidadosamente el surco interesfintérico. Se introduce una hoja de bisturí en el plano interesfintérico con la cuchilla paralela a las fibras del esfínter, se gira la hoja del bisturí 90° y se secciona el esfínter interno con cuidado de no perforar o herir la mucosa anal. Se nota una sensación característica, como arenosa, al seccionar el esfínter. Para evitar el sangrado se comprime con el dedo la zona durante unos minutos, rompiendo de esta forma fibras musculares residuales. Esta técnica también se puede realizar de forma ambulatoria con anestesia local.

La técnica de realización, abierta o cerrada, ha demostrado un nivel de eficacia similar<sup>6,3,10,133,150</sup>, sin diferencia en los resultados siempre que sea bien realizada<sup>140,151-154</sup>.

La estancia hospitalaria y dolor postoperatorio parecen menores después de esfinterotomía cerrada en un ensayo prospectivo y randomizado que compara los dos métodos<sup>151</sup>. Sin embargo, Lewis et al.<sup>155</sup> no encuentran diferencias en la tasa de recurrencia, las complicaciones postoperatorias, o la afectación de la continencia. Las complicaciones del procedimiento como infección o sangrado son infrecuentes y autolimitadas<sup>132</sup>.

La ELI sigue siendo el tratamiento quirúrgico de elección para los pacientes con FAC refractaria<sup>40,56</sup>. Las tasas de recurrencia tras ELI oscilan entre 0% y el 15,4%, aunque la mayoría de los estudios reportan tasas de 0% a 3,3%<sup>72,156,56, 38, 157</sup>.

La complicación más grave es la incontinencia anal, la mayoría de los casos de los cuales son transitorios y no se extiende más allá de 2 meses. Las tasas globales de

incontinencia (incontinencia temprana y tardía) van desde 3,3% a 16%, con una tasa de incontinencia más allá de 2 meses del 3%-7%<sup>56,83,72,152,156-159</sup>. La tasa de incontinencia es mayor cuando la sección del esfínter interno es por encima de la línea dentada (10.9%) frente al 2,2% cuando sólo divide por encima del vértice de la fisura<sup>160</sup>. El estudio de García Aguilar<sup>161</sup> muestra tasas de incontinencia a gases del 28% y del 22% de soiling y atribuye la incontinencia fecal tras ELI a:

- 1- Defectos del esfínter preexistentes no detectados
- 2- Esfinterotomía mayor del 50 % de la longitud del esfínter interno
- 3- Lesión inadvertida del esfínter externo durante la cirugía
- 4- Deformidad del canal anal en “orificio de cerradura”
- 5- Deterioro progresivo de la continencia con la edad
- 6- Esfinterotomías más extensas en las mujeres porque tienen el canal anal más corto que los hombres<sup>56</sup>
- 7- Diferencias en el grado de dilatación anal con espéculo durante la intervención dando lugar a diferentes grados de lesión del esfínter
- 8- Experiencia del cirujano
- 9- Extensión precisa de la esfinterotomía. Se ha sugerido que la ELI abierta es más larga que la cerrada explicando el porqué tiene un mayor riesgo de incontinencia que la técnica cerrada<sup>54</sup>
- 10- Variables individuales de los pacientes en cuanto a tono y longitud esfínter anal.

En un esfuerzo por reducir la tasa de incontinencias menores tras ELI se ha propuesto la esfinterotomía calibrada. Dos métodos se emplean habitualmente: esfinterotomía sólo hasta el vértice de la fisura anal o con calibración. Tres ensayos aleatorios de tratamiento con esfinterotomía hasta la línea dentada frente a esfinterotomía hasta el vértice de la fisura, muestran que la esfinterotomía tradicional hasta la línea dentada muestra estadísticamente mejores cifras de curación, pero con peor continencia<sup>160,162,163</sup>

Tratando de mejorar estos resultados, se han reportado otros tipos de esfinterotomía calibrada. En estos estudios, la esfinterotomía hasta el vértice de la fisura fue comparada con la esfinterotomía que era ampliada en base a la cantidad de

estenosis anal remanente mediante el uso de calibración sonora. En tres series cortas, este método mostró curación equivalente e inferior incontinencia que la tradicional esfinterotomía.<sup>164-166</sup>

*Comparando con otras alternativas:*

Múltiples estudios<sup>156,167-169</sup> y una reciente Revisión Cochrane<sup>170</sup> muestran que la ELI es superior a la *dilatación manual no controlada*, produciendo la curación superior con menos tasas de incontinencia.

La *dilatación neumática controlada con balón* se ha mostrado prometedora en series cortas<sup>140</sup>. La ELI ofrece superior curación y menores tasas de incontinencia en comparación con la esfinterotomía - fisurectomía posterior<sup>171</sup> Además, las pomadas de NTG<sup>172</sup> o TOX<sup>173-175</sup> mejoran los resultados de fisurectomía en series no aleatorizadas.

La ELI da mejores resultados que la *TOX* con índices más altos de curación del dolor<sup>176</sup>. Se recomienda la EC como primera aproximación terapéutica en aquellos pacientes con factores clínicos (duración de la enfermedad superior a 12 meses y presencia de la hemorroide centinela antes del tratamiento) y manométricos (PMB persistentemente elevada, porcentaje de tiempo con ondas lentas y ondas ultralentas tras el tratamiento) de recurrencia, dejando la *TOX* para mayores de 50 años o con factores de riesgo para incontinencia, a pesar del elevado índice de recurrencias porque evita el elevado riesgo de incontinencia de la cirugía en este grupo de pacientes<sup>86,177</sup>. Respecto al mantenimiento de los resultados. La ELI alcanza una tasa de curación del 82% en el primer mes y una mejoría del 94% a los 12 meses. Por el contrario, la *TOX* alcanzó una tasa de curación del 62,3% en el primer mes, alcanzando un pico de 86,9% a los 6 meses antes de disminuir a 75,4% a los 12 meses debido a la recurrencia. En el 16% ciento de los pacientes con ELI había incontinencia de gases, que en todos los casos fueron temporales<sup>72</sup>.

La ELI es superior a la *NTG tópica* en cuanto a índices de curación<sup>38,56,178</sup> con pocos efectos secundarios y bajo riesgo de incontinencia temprana. Los estudios comparando la ELI a las pomadas de NTG aportan resultados similares a los de la

TOX. La tendencia general es unas mayores tasas de curación, menores tasas de recurrencia y una mejor satisfacción de los pacientes para la ELI<sup>57,43,53</sup>.

La ELI comparada con *Nifedipino* oral es más efectiva en cuanto a rapidez de curación y mejoría del dolor, con mínima recurrencia y sin aumento del riesgo de incontinencia en pacientes con buena función del esfínter anal<sup>152</sup>.

Por todo lo referido en este último apartado sobre índices de curación, no existe razón actualmente para abandonar la opción quirúrgica en el tratamiento de la FAC, pues la mayoría de los pacientes están satisfechos con los resultados y la proporción de pacientes con incontinencia fecal permanente es pequeña<sup>161</sup>. Existen múltiples estudios que siguen confirmando la superioridad de la ELI frente a cualquier agente tópico o inyección de toxina., con bajas cifras de incontinencia<sup>42,78,86,176,157,179,180</sup>.

En manos experimentadas, la ELI es segura, barata, con un elevado índice de curación y con escasas complicaciones. Además puede realizarse con éxito de forma ambulatoria, bajo anestesia local<sup>181</sup>.

Parece que esta técnica permanecerá siendo el tratamiento de elección contra el que cualquier nuevo método tendrá que compararse y valorarse<sup>154</sup>.

Así y aún a pesar del reciente interés por las nuevas alternativas terapéuticas de la fisura anal, cuando la fisura anal crónica no responde al tratamiento médico conservador, la ELI continúa siendo el tratamiento más efectivo para disminuir la presión del esfínter, mejorar los síntomas y curar la fisura en la casi totalidad de los pacientes<sup>10,91,38,132,56,86,181</sup>.

### 2.3 OTROS TRATAMIENTOS.

Además a la reducción del tono del esfínter interno en el tratamiento de la FAC, existen otras vías de investigación como la reducción del trauma durante la defecación. Un estudio reciente examinó el uso de un **dispositivo de soporte perineal posterior** incorporado en un asiento de inodoro para mejorar las tasas de

curación de las fisuras anales crónicas<sup>17</sup>. Este dispositivo de apoyo perineal posterior es probable que revierta el sobre-estiramiento del complejo esfinteriano posterior y pudiera facilitar así la defecación con menos trauma. Este estudio sobre 32 pacientes con fisura anal crónica sintomática informó de mejoría moderada en el sangrado, estreñimiento y malestar abdominal y ostensible en el dolor a los 3 meses (disminución en la puntuación del dolor de cinco puntos a cero, después de 3 meses de tratamiento).

Se ha informado también de los efectos del **azul de metileno**<sup>182</sup>, el tinte azul de metileno se inyectó en la piel perianal y en el espacio inter-esfinteriana justo antes de que la esfinterotomía se llevara a cabo. La mediana de puntuación de dolor de los pacientes se redujo de 2.5 en el día post-operatorio y uno a cero en el quinto día. Nueve de cada 24 pacientes no tenían dolor en absoluto después de la operación. La mejoría en el dolor a su vez ayudó en la curación de la fisura.

Un estudio informó sobre una nueva técnica de división del esfínter interno, denominado **esfinterolisis**<sup>183</sup>. Esta técnica implicaba el uso de una presión firme el dedo sobre las fibras del esfínter interno para producir una división en todo el espesor de las fibras sin violar la mucosa anal. Este estudio logra tasas de curación del 96,5% con una tasa de 3,5% incontinencia temporal que se resuelven en el 97% de los pacientes afectados, dentro del primer mes. No se informan de recidivas. Sin embargo, la técnica descrita es incontrolada y hay preocupación por el desarrollo de la incontinencia grave si se lleva a cabo por manos inexpertas.

También se ha informado de la posibilidad de **neuroestimulación de raíces sacras**, con muy buenos resultados en el tratamiento de la FAC en pacientes en los que no se puede acometer cirugía<sup>184</sup>.

#### **2.4. ÍNDICES DE CURACIÓN Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA FAC**

Se ha podido comprobar como la FAC está sometida dada su peculiaridad a distintas modalidades de tratamiento con resultados muy variables según estudios. La evaluación de los resultados de las diversas modalidades de tratamiento, la curación, la

recurrencia y las tasas de incontinencia son de interés fundamental. Las revisiones realizadas en la literatura son múltiples. De especial interés la realizada por la sociedad de cirujanos de Colon y Recto de Norteamérica<sup>185</sup> (ASCRS), con una revisión de trabajos hasta Junio de 2009 acerca del tratamiento de la fisura anal. Utilizando bases de MEDLINE, Pubmed, EMBASE y base de datos Cochrane se trata de realizar unas recomendaciones en el tratamiento de la FAC. La calificación final del grado de recomendación se realiza mediante el Sistema de Grados de Recomendación, Desarrollo y Evaluación (GRADE SYSTEM)<sup>186</sup> (ANEXO 1).

**1. El tratamiento conservador sigue siendo seguro, tiene pocos efectos secundarios, y por lo general debe ser el primer paso en el tratamiento de la FAC.**

Grado de Recomendación: Fuerte recomendación sobre la base de evidencia de calidad moderada 1B

**2. Las fisuras anales pueden ser tratados con nitratos tópicos. Siendo los nitratos ligeramente superiores al placebo con respecto a la curación.**

Grado de Recomendación: Fuerte recomendación, basada en evidencia de alta calidad 1A

**3. Las fisuras anales pueden ser tratados con bloqueantes de los canales del calcio por vía tópica, con una menor incidencia de efectos adversos que los nitratos tópicos.**

Grado de Recomendación: Recomendación fuerte sobre la base de evidencia de calidad moderada 1B

**4. Las inyecciones de toxina botulínica ha sido asociadas a cifras de curación superiores al placebo. No existe consenso en cuanto a la dosis a utilizar, lugar de administración, número de inyecciones o eficacia.**

Grado de Recomendación: Fuerte recomendación sobre la base de evidencia de baja calidad 1C

**5. La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento quirúrgico de elección para las fisuras anales refractarias a tratamiento médico.**

Grado de Recomendación: Fuerte recomendación, basada en evidencia de alta calidad 1A

**6. Las técnicas abierta o cerrada de ELI ofrecen los mismos resultados.**

Grado de recomendación: Fuerte recomendación basada en evidencia de alta calidad 1A

**7. La ELI calibrada a las características de la fisura, muestra resultados equivalentes o peores cifras de curación y menos incontinencia que la ELI a la línea dentada.**

Grado de Recomendación: Débil recomendación basada en evidencia de moderada calidad 2B

**8. El colgajo de avance y la fisurectomía subcutánea son una alternativa quirúrgica a la ELI.**

Grado de Recomendación: Débil recomendación basada en evidencia de baja calidad 2C

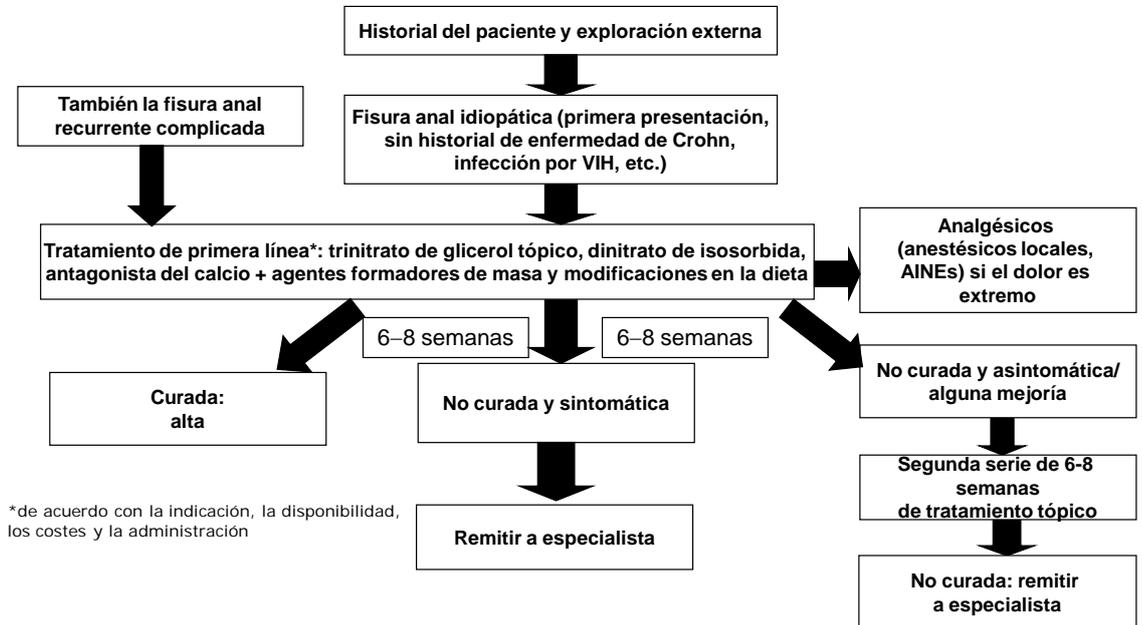
**9. La cirugía es siempre superior al tratamiento médico y puede ser ofrecida siempre que fracase el tratamiento farmacológico.**

Grado de Recomendación: Fuerte recomendación basada en evidencia de alta calidad 1A

Con la finalidad de unificar criterios de tratamiento, en el año 2007 se reúne un panel de expertos europeos<sup>187</sup> tratando de sistematizar el tratamiento de la FAC en todos los niveles asistenciales, tanto en atención primaria como especializada (Fig 2 y 3)

## Atención primaria

Diagnóstico y tratamiento en el momento de la presentación inicial<sup>1</sup>

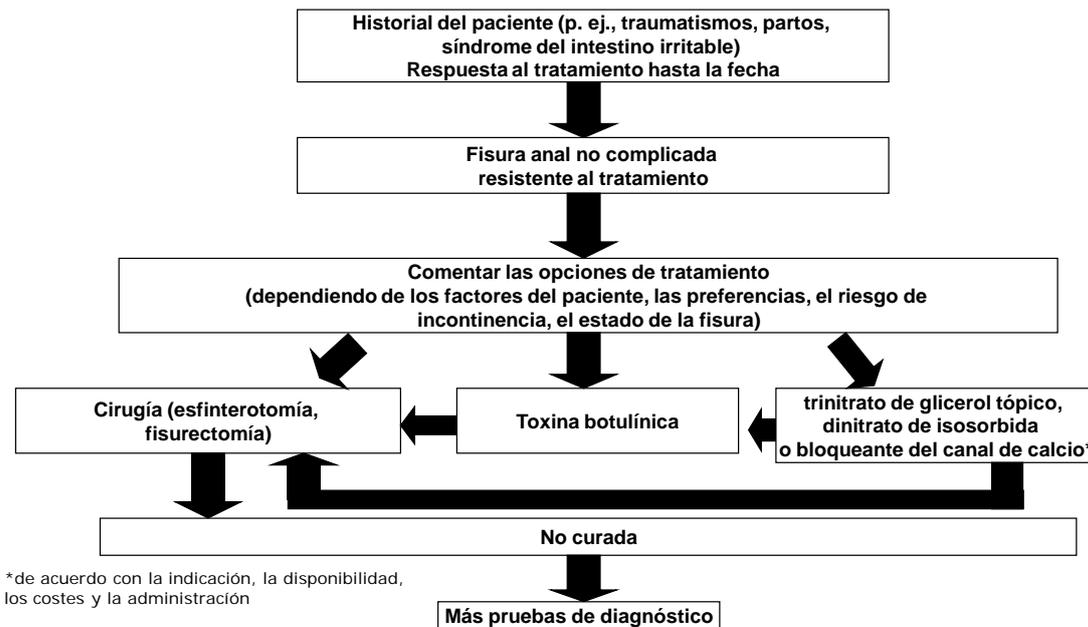


1. Lund JN, Nystrom PO, Coremans G et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol* 2006; **10**: 176-179.

Figura 2: Algoritmo de tratamiento de la FAC en atención primaria.

## Especialista

Diagnóstico y tratamiento de la fisura anal resistente<sup>1</sup>



1. Lund JN, Nystrom PO, Coremans G et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol* 2006; **10**: 176-179.

Figura 3: Algoritmo de tratamiento de la FAC por especialista

### 3 – MANOMETRIA ANORRECTAL

#### 3.1- ESFÍNTERES ANALES

El conducto anal es una estructura rodeada de manera cráneo-caudal por dos anillos musculares independientes (EAI y EAE) que tienen un origen embriológico diferente y son morfológicamente heterogéneos<sup>188</sup>. (Figura 4)

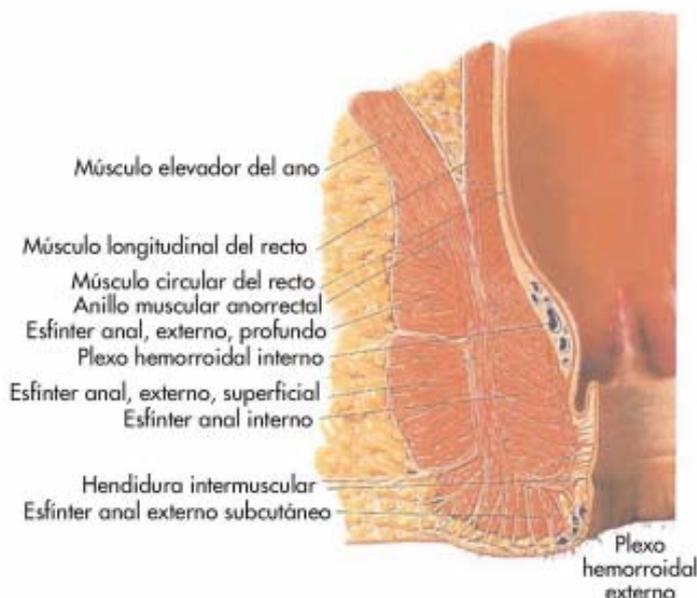


Figura 4: Musculatura anorrectal. Corte transversal. El diagrama muestra un corte anatómico transversal de la zona anorrectal. La parte final de la capa muscular lisa longitudinal del recto se engrosa constituyendo el esfínter anal interno. El esfínter externo, a su vez, es una extensión de las fibras estriadas del músculo elevador del ano y se dispone, con sus 3 haces, alrededor del esfínter anal interno. Ambos esfínteres mantienen en reposo una zona de alta presión (canal anal) que favorece la continencia

El EAI es en realidad la condensación distal de las fibras musculares de la capa circular interna del recto y su innervación depende del plexo mientérico, así como del sistema nervioso simpático a través del plexo hipogástrico y del parasimpático mediante las raíces sacras S1-S3<sup>189,190,8</sup>. Estudios *in vitro* han identificado en el EAI receptores alfa-adrenérgicos excitatorios, beta-adrenérgicos inhibitorios o bifásicos, y receptores no colinérgicos, no adrenérgicos inhibitorios<sup>8</sup>. Se extiende desde el anillo anorrectal hasta 1-1,5 cm por debajo de la línea pectínea y su espesor es de 1,5 a 5 mm. Al presentar una longitud menor que el EAE rodea los 2 a 4 cm. craneales del conducto anal y su porción mas caudal se sitúa en localización medial e inmediatamente proximal a los fascículos musculares mas distales del EAE, nivel en el que se halla el

denominado surco interesfinteriano que constituye un importante punto de referencia quirúrgica<sup>8</sup>. Asimismo, el EAI se relaciona en su vertiente medial e inferior con algunas fibras del musculo longitudinal conjunto que lo atraviesan para ir a insertarse justo bajo el plano de las válvulas anales formando el ligamento suspensorio de la mucosa<sup>190,191,8</sup>.

El EAI está formado por musculatura lisa que se encuentra en estado de contracción máxima continua lo que origina una barrera natural frente a la perdida involuntaria de heces en estado de reposo<sup>89</sup>. Aunque la respuesta normal del EAI ante la distensión rectal es la relajación, este adquiere de nuevo su tono basal de una forma gradual cuando se produce la acomodación rectal<sup>189</sup>. El EAI es el responsable del mantenimiento de la presión en reposo del conducto anal en cifras que varían entre un 50-85%<sup>8,192,193</sup>, con lo que se constituye como el musculo mas importante en el mantenimiento de la continencia anal en reposo. El resto de la presión máxima basal seria atribuible en un 25-30% al EAE y en aproximadamente un 15% al plexo hemorroidal<sup>194</sup>.

Así como la literatura es bastante homogénea en la descripción de la musculatura lisa del conducto anal no ocurre lo mismo con el componente esquelético. El EAE es un musculo estriado que rodea a la capa muscular lisa del conducto anal, cuya inervación depende de los nervios pudendos originados en el plexo sacro (S2-S4)<sup>188,189,195</sup>. La descripción clásica del EAE como una estructura formada por tres fascículos ( subcutáneo, superficial y profundo)<sup>196</sup> fue sustituida posteriormente por una división bilaminar del mismo en la que existirían dos capas: subcutánea (o superficial) y profunda<sup>197,198</sup>, esta ultima en intima relación con el musculo puborrectal (PBR) con el que actuaría como una verdadera unidad funcional. Sin embargo, en 1975 Shafik<sup>199</sup> retoma de nuevo el concepto del EAE como una estructura integrada por tres componentes que describe dispuestos en forma de asas (superior, intermedia y basal) basándose en la observación de la diferente dirección, inserción e inervación de las mismas. El asa superior comprendería el fascículo profundo del EAE y el musculo PBR, estaría inervada por el nervio hemorroidal y rodearía la porción proximal del conducto anal para anclarse en la sínfisis del pubis. El asa intermedia correspondería a las fibras mediales del EAE inervadas por la rama perineal del cuarto nervio sacro y desde su inserción en el coxis rodearía el conducto anal en su cara anterior con una concavidad en dirección opuesta al asa superior. Por último, el asa basal estaría formada por los

fascículos mas inferiores del EAE, su inervación dependería del nervio hemorroidal inferior y se insertaría en la piel perianal a nivel anterior cercana a la línea media, con lo que obtendría una configuración similar al asa superior y con dirección opuesta a la intermedia. Las tres asas actuarían de manera complementaria para el mantenimiento de la continencia anal, al ocasionar durante su contracción la compresión del conducto anal en direcciones opuestas sobre segmentos alternativos, de modo que cada una de ellas potenciaría la acción de las restantes. En un estudio más reciente, Garavoglia<sup>200</sup> no coincide con la descripción realizada por Shafik sino con la concepción bilaminar previa<sup>197</sup> aunque con algunas puntualizaciones respecto a la inserción de la porción superficial del EAE.

Del mismo modo que ocurre en otros músculos estriados, el EAE y el musculo PBR están constituidos por un patrón mixto de fibras tipo I, preparadas para la contracción tónica, y tipo II, adaptadas para una contracción fásica<sup>191</sup>. Sin embargo, el EAE y la musculatura estriada del suelo pélvico a diferencia de otros músculos esqueléticos que carecen de tono durante el reposo, poseen actividad tónica involuntaria en reposo y durante el sueño<sup>89</sup> lo cual es debido a la preponderancia en estos de fibras tipo I. Mediante técnicas de histoquímica ha podido objetivarse la preponderancia de este tipo de fibras en la musculatura estriada del conducto anal junto a un menor diámetro de las mismas respecto a otros músculos esqueléticos y un elevado contenido en colágeno<sup>201</sup>. Se considera que el musculo PBR y el EAE constituyen una verdadera unidad funcional a pesar de su diferente inervación. La contracción voluntaria de este complejo esquelético consigue elevar la presión anal hasta 2-3 veces la basal pero esta solo puede mantenerse escasos minutos debido a la fatiga muscular que se origina.

### **3.2. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN ANORRECTAL**

En las décadas de 1980 y 1990, fueron desarrolladas una amplia gama de pruebas para evaluar la función anorrectal<sup>202</sup>. La prueba más común y ampliamente utilizada es la manometría anorrectal<sup>202,203</sup>. La Asociación Americana de Gastroenterología<sup>2</sup> ha aprobado esta técnica pero ha reconocido que "se requiere cierto grado de experiencia y familiaridad con la prueba y sus aplicaciones". Reconociendo igualmente que existe una falta de consenso en cuanto a la forma de utilizar la

manometría, siendo difícil que dos centros utilicen similar metodología<sup>204</sup>. Cada laboratorio debe desarrollar su propio rango normal para la interpretación de sus resultados.

En la actualidad, existen diferentes tipos de sondas o catéteres y grabadoras de presión. Cada sistema tiene ventajas e inconvenientes que pueden influir en la grabación.

La manometría anorrectal es la técnica más utilizada para el estudio del funcionalismo rectoanal y generalmente se recoge mediante estudios estáticos, aunque se está desarrollando actualmente la recogida de trazados de forma ambulatoria durante periodos prolongados de tiempo.

Mediante la manometría se puede recoger el perfil presivo basal y durante la contracción voluntaria del canal anal, que expresan respectivamente la capacidad contráctil del EAI y EAE/PBR; el EAI supone el 55-85% de la presión basal del canal anal y presenta una actividad cíclica eléctrica y mecánica acopladas (5-35 ciclos/minuto) que, manométricamente, se expresan por variaciones presivas (4-20 mmHg) denominadas “ondas lentas”. En el 5-40% de los sujetos normales presentan variaciones presivas, de escasa frecuencia (0.5-1.5 ciclos/minuto) y gran amplitud (25-100 mmHg), denominadas “ondas ultralentas” y relacionadas con hipertonia del canal anal. El EAE y PBR también contribuyen, en mucha menor cuantía, a mantener la presión basal del canal anal, presentan una contracción rápida y su máxima responsabilidad reside en el mantenimiento de la continencia ante aumentos bruscos de presión intraabdominal; disminuyen su actividad durante el sueño (esfínter anal externo) y la defecación. La hipotonía del canal anal se relaciona con la incontinencia fecal.

Los parámetros a evaluar en el perfil presivo del canal anal son su longitud, la PMB, PMCV y la presencia o ausencia de ondas ultralentas.

Del mismo modo se puede explorar el reflejo rectoanal inhibitorio (RRAI), la distensión de un balón intrarrectal da lugar a un descenso transitorio de la presión basal del canal anal como consecuencia de la relajación del esfínter anal interno, así mismo se pueden detectar aumentos de presión en los puntos de registro más cercanos al margen

anal y que son la expresión de la contracción del esfínter anal externo. La duración y amplitud del RRAI dependen del volumen de la distensión rectal y difieren según el lugar en que se recoja el fenómeno; así, se ha comprobado que en la zona más proximal del canal anal la presión cae hasta igualar la existente en el recto más distal y esta situación permite que el contenido rectal entre en contacto con la mucosa del canal anal, rica en terminaciones nerviosas sensitivas, con lo que el individuo discrimina la naturaleza (líquido, sólido, gaseoso) del contenido rectal y por el contrario, en las zonas más distales del canal anal apenas se detecta relajación o solamente se detecta actividad del EAE. La ausencia de este RRAI es, generalmente, diagnóstica en la enfermedad de Hirschsprung.

### **Técnica:**

La manometría anorrectal es una técnica disponible en gran número de hospitales y fácil de realizar tanto por gastroenterólogos como cirujanos coloproctólogos. Requiere un polígrafo medidor de presiones, una bomba de perfusión hidroneumocapilar (Bomba de Arndorfer) y catéteres de registro de presiones. La técnica de medición habitual consiste en valorar la presión de reposo del esfínter anal (EA) y su capacidad de contracción (perfil presivo anal): el RRAI, la sensibilidad rectal y las maniobras de Valsalva y defecatoria.

En la actualidad el sistema más utilizado para el registro de presiones en el canal anal es el de catéteres de extremidad abierta perfundidos continuamente mediante un sistema de baja compliance. Este procedimiento permite determinar actividad y cambios de presión a nivel rectal y canal anal. Los sensores de registro, perfundidos con agua, están conectados a transductores de presión, que transforman los cambios de presión de la columna de agua en impulsos eléctricos, procesados por un polígrafo digital e ilustrados por el software en curvas dinámicas de presión que permite realizar mediciones automáticas y reanalizar el procedimiento cuantas veces sea necesario.

*Preparación del Paciente:* Los pacientes no requieren preparación intestinal previa ni precisan estar en ayunas. Se debe retirar un mínimo de 48 horas antes de cualquier medicación que pueda modificar la actividad motora o sensitiva. Antes de iniciar el estudio invitar al paciente, si desea, a realizar un acto de micción o defecación.**Excepciones:** Los Pacientes con impactación fecal objetivada mediante

tacto rectal o estudios radiológicos, deben realizarse enemas de limpieza hasta que el recto se encuentre sin restos fecales. La valoración del reflejo rectoanal inhibitorio es difícil en niños o pacientes con nula cooperación. Se puede premedicar con benzodiazepinas en adultos y/o hidrato de cloral (24.40mg./kg. de peso) en niños.

### Perfil presivo del canal anal

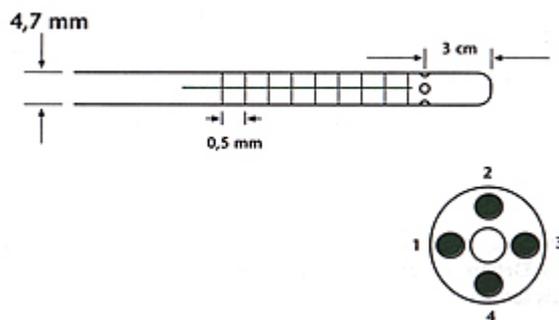
De los diferentes sistemas de registro (microbalones, microtransductores y catéteres de extremidad abierta) se consideran más adecuados los catéteres de polivinilo flexible (extremidad abierta) perfundidos continuamente por sistemas de baja distensibilidad. (Figura 5)

Debe disponer de cuatro canales con orificios laterales situados en el mismo plano sagital y orientados radialmente a 90 grados. La distancia entre los orificios y la punta de la sonda será aproximadamente de 1-3 cm.

El diámetro de la sonda influye significativamente en las presiones registradas (a más diámetro mayor presión), de manera que debe tener el menor posible. En la actualidad se pueden construir manualmente o adquirir en diferentes casas comerciales sondas entre 4 y 5 mm. de diámetro externo con todas las garantías de flexibilidad, distensibilidad, etc.

La sonda debe llevar marcas circunferenciales cada 0.5 cm y una marca longitudinal señalando un orificio de registro. Cada uno de los cuatro catéteres se identificará con una señal en el extremo proximal.

La superficie de la sonda debe ser lisa con bordes curvos.



**Figura 5.** Sonda utilizada para el estudio del perfil presivo del canal anal.

El sistema de perfusión suele ser hidroneumocapilar de baja distensibilidad con flujo constante entre 0.1 y 0.5/minuto (según diámetro interno de catéter) de agua bidestilada.

Para el sistema de registro gráfico puede ser utilizado cualquiera de los actualmente disponibles:

- a) Pantalla de ordenador y almacenamiento en memoria sólida.
- b) Registro en papel continuo, con selección de velocidad variable.

Es necesario que tengan la posibilidad de marcar eventos.

*Metódica de estudio:*

El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo con las rodillas flexionadas.

Las cámaras de presión deben ser calibradas de manera que la presión cero se corresponda con la atmosférica existente a la altura del margen anal externo. La sonda se introduce manualmente por el canal anal, tras ser impregnada por un lubricante hidrosoluble (que no posea ningún anestésico local), hasta que su extremo distal queda situado a 8-10 cm. del margen anal externo. La línea longitudinal de la sonda debe posicionarse siempre en la misma orientación (anterior, posterior, izquierdo o derecho). Tras mantener la sonda en la posición anterior de 5 a 15 minutos como período de adaptación, iniciamos el registro de la presión rectal y comenzamos la retirada manual de la sonda de 0,5 en 0,5 cm. manteniendo la misma quieta entre 30 y 60 segundos en cada posición (tiempo para registrar bien las ondas ultralentas) hasta alcanzar la presión atmosférica.

Con esta retirada obtenemos el perfil presivo basal del canal anal. Para conseguir el perfil presivo de contracción voluntaria repetimos la metódica anterior haciendo que el paciente realice una contracción con la máxima fuerza, durante 4-6 segundos, en cada nivel. En este caso los intervalos de registro basal son más cortos.

Una técnica alternativa consiste en valorar ambos perfiles (basal y contracción voluntaria) con una sola retirada, de manera que en cada nivel, tras el período basal de 30-60 segundos se invita al paciente a realizar una contracción máxima.

Las presiones son medidas generalmente en mmHg y los parámetros valorados son:

**Longitud del canal anal:** Distancia en centímetros entre el punto en el que aumenta la presión con respecto a la rectal y el punto en el que cae bruscamente la misma y se registra presión atmosférica.

**Presión basal de reposo (PMB):** Presión media máxima basal recogida con los cuatro orificios de registro situados en el mismo plano sagital. Representa la máxima capacidad de la actividad tónica del esfínter anal interno. Una presión baja está asociada a incontinencia y una presión alta a patología del canal anal (fisuras y hemorroides).

**Presión tras contracción voluntaria (PMCV):** Presión media máxima recogida con los cuatro orificios de registro situados en el mismo plano sagital durante la contracción voluntaria. Valora la capacidad contráctil fásica máxima del esfínter anal externo y músculo puborectal. Una contracción débil se observa en sujetos con incontinencia.

**Presencia de ondas ultralentas (OU):** Existencia en el registro basal de oscilaciones presivas periódicas (1-2/minuto) con una amplitud superior a los 25mmHg. Se observan en pacientes con patología anal (hemorroides y fisuras, proctalgia fugax, estreñimiento, etc). La presencia de estas ondas puede ser debida, en ocasiones, al estímulo producido por una sonda de exploración de gran diámetro externo. Se ha planteado que es el esfínter interno hiperexcitado el que genera ondas ultralentas y una PMB anormalmente elevada<sup>205,206</sup>

Las **ondas lentas** son oscilaciones de amplitud baja sobre la presión basal de reposo que ocurren con un 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>205,206</sup>.

### **Reflejo recto-anal inhibitorio:**

Permite valorar la existencia de la relajación del canal anal tras la distensión rectal. Es importante determinar el volumen de distensión mínimo capaz de desencadenarlo así como también se debe evaluar la presencia de reflejo rectoanal excitatorio (contracción inmediata a la distensión que antecede al inicio de la relajación)

y el volumen umbral sensitivo (menor volumen que da lugar a sensación rectal y que debe ser expresado por el paciente).

El reflejo puede estar ausente en pacientes con cirugía exerética rectal baja, incontinentes con presiones basales muy bajas y fundamentalmente en la enfermedad de Hirschprung.

### **1.3.2.3- Maniobra defecatoria**

La maniobra defecatoria debe mostrar un aumento de la presión rectal, un descenso del periné y una disminución de la presión en el canal anal. En los pacientes con “anismo” se detecta una ausencia de esta relajación del canal anal o incluso una contracción paradójica a este nivel.

La imposibilidad de expulsar el balón en un paciente con clínica de estreñimiento sin patología del canal anal es altamente sospechoso de un problema de obstrucción funcional en la fase expulsiva (anismo).

### **Maniobra de Valsalva**

Se hace que el paciente tosa. Valoramos la existencia de un incremento presivo del canal de forma simultánea al aumento de la presión intraabdominal (medido con el catéter rectal). En los sujetos normales, el aumento de presión detectado en el canal anal es superior al rectal como consecuencia de la contracción refleja inmediata (producida por el aumento de presión abdominal) de la musculatura esfinteriana estriada. Es un reflejo espinal polisináptico. Un reflejo defectuoso puede indicar neuropatía.

### **Sensibilidad rectal. Compliance rectal**

Para analizar la “compliance” rectal se utiliza un balón intrarrectal que registra las variaciones de presión a diferentes volúmenes de distensión.

La compliance está generalmente disminuída en pacientes con rectitis, reservorios ileales y en algún caso de síndrome de intestino irritable. Suele estar aumentada en pacientes con estreñimiento asociado a megarrecto.

## OTRAS TÉCNICAS MANOMÉTRICAS

La **manometría realizada con microtraductores (MT)** no difiere ostensiblemente de la realizada mediante sistema de infusión, en cuanto a la calidad de los registros obtenidos, ni en cuanto a la metodología a seguir. No obstante, es importante tener presente que, conceptualmente, las variaciones presivas registradas mediante uno u otro sistema tienen un mecanismo de producción diferente: mientras en los sistemas de perfusión lo que se mide es la resistencia a la salida del agua perfundida, con la sonda de MT lo que se mide es directamente la fuerza ejercida sobre la membrana sensible del traductor por la musculatura. Por tanto, este último sistema es teóricamente el mejor, ya que está sometido a menos fuentes de error, al obviarse situaciones derivadas de la posible obstrucción del orificio de salida, las variaciones en el flujo, características de la sonda de manometría, etc.

Sin embargo, presentan numerosos inconvenientes como la sensibilidad a la temperatura, elevado costo, fragilidad, limpieza, superficie de registro, etc, que han propiciado su utilización fundamentalmente en estudios del esfínter esofágico superior y manometría ambulatoria

Recientemente, se ha introducido la llamada **manometría de alta resolución**, con una nueva sonda de registro con 12 sensores circunferenciales espaciados a intervalos de 1 cm. Este dispositivo utiliza transductores de presión que permiten hacer un registro de la presión en una longitud de 2,5 mm a cada uno de los 12 sectores dispuestos radialmente. Por interpolación entre sensores adyacentes, la presión intraluminal se convierte en un espacio continuo, los datos registrados se muestran como gráficos de presión, en lugar de superposición de líneas, con una magnitud de la presión indicada por la intensidad del color<sup>207</sup>. Este proporciona una mejor resolución fisiológica y minimiza los artefactos de movimiento. En un estudio piloto, Jones et al<sup>208</sup> informan de una buena correlación con la manometría anorrectal tradicional. Aunque esta técnica está ganando popularidad significativa en los estudios de motilidad esofágica,<sup>209</sup> se necesitan más estudios para determinar si es superior a la manometría convencional para entender la disfunción anorrectal. Además, un sistema de alta definición con manometría anorrectal circunferencial utilizando 256 transductores ha

comenzado a estar disponible para la mayor precisión la definición de los perfiles de presión anal<sup>210</sup>.

### **3.3. PARAMETROS DE MANOMETRÍA ANORRECTAL**

Como referencia de rango de normalidad se utilizan los parámetros de manometría anorrectal del Grupo Español de Motilidad Digestiva (GEMD)<sup>211</sup> constituido por 46 sujetos sanos (27 hombres y 19 mujeres) con una edad media de 51±16 (mujeres 50±18 años y hombres 51±15 años).( Anexo 2).

### **3.4. APLICACIONES CLÍNICAS Y TERAPEÚTICAS DE LA MANOMETRÍA ANORRECTAL.**

**a) Diagnóstico de la aganglionosis colorrectal o enfermedad de Hirschsprung**

**b) Estudio y tratamiento del estreñimiento**

**c) Estudio y tratamiento de la incontinencia anal**

**d) Biofeedback**, (desde un punto de vista terapéutico). Es un método de aprendizaje en el que la actividad fisiológica es monitorizada con la ayuda de aparatos mecánicos o electrónicos y la información acerca de las funciones corporales es dada al paciente instantáneamente a través de medios visualesy/o auditivos con el fin de que este sea capaz de conseguir el control de estas funciones<sup>212</sup>. El objetivo fundamental del biofeedback es conseguir que la contracción del EAE se produzca en el momento preciso y que además la intensidad sea suficiente para que no exista escape. Para ello se apoya en dos hechos, la percepción sensorial tras la distensión rectal y la visualización instantánea del fenómeno motor en un monitor. Estas técnicas de aprendizaje pueden ser asociadas con las de retención intrarrectal de suero salino<sup>213</sup>. Todos estos resultados van a depender en gran manera del grado de colaboración del paciente, de la integridad de la percepción sensorial rectal y de la existencia de capacidad de contracción voluntaria de la musculatura estriada anal.

### e) Otros estudios de función anorrectal.

En general en cualquier patología anorrectal en la que pueda existir una alteración del funcionamiento anorrectal (p.e: fisura anal)

Valoración pre-postoperatoria de los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico sobre esta región. Todo paciente candidato a cirugía menor de la región anal (hemorroidectomía, fisurectomía, etc) que cumpla criterios de alto riesgo de debilidad esfinteriana (multiparidad, partos laboriosos, estreñimiento pertinaz, edad avanzada, etc) debe ser sometido a estudios sobre los mecanismos de continencia con estas pruebas objetivas. Ello debería ser obligatorio cuando se sospeche la existencia de síndrome del periné descendente.

El registro de presiones del canal anal se considera hoy imprescindible<sup>214</sup> para verificar que la función esfinteriana está conservada antes de realizar una cirugía preservadora de esfínteres (ileo-anastomosis, colo-anastomosis).

### 3.5. MANOMETRÍA ANORRECTAL Y FISURA ANAL

La manometría puede ser uno de los recursos útiles y sencillos<sup>215</sup> en la exploración y valoración de la FAC. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en las presiones de reposo en los pacientes con FAC<sup>216</sup> la mayoría de estudios han demostrado una actividad anormal del EAI caracterizada por el fenómeno de la contracción paradójica, la aparición de ondas ultralentas y especialmente por un aumento de la presión de reposo. En pacientes con curación tales alteraciones manométricas se modifican y los valores se equiparan a los de los sujetos sanos o grupo control<sup>217-220</sup>.

Aunque tradicionalmente se ha supuesto que la mayor parte de las fisuras cursan con hipertonía<sup>220-224</sup>, el perfil presivo de los pacientes con fisura anal puede ser muy amplio, de manera que a veces se pueden encontrar presiones normales hasta en el 52% de los pacientes<sup>225,226</sup>.

Este perfil presivo puede depender de muchos factores, como la localización<sup>225</sup> diámetro del EAI<sup>227</sup>, altura del registro<sup>228</sup> sexo, multiparidad, o edad<sup>229</sup> lo que añadido al dudoso valor que puede aportar la simple exploración digital<sup>230-233</sup> refuerza el interés que pueda tener el uso de la manometría en estos pacientes.

Son demasiados los factores que pueden influir en la presión anal, tanto en sujetos normales como en pacientes con FAC, por ello, la comparación estadística de estos sujetos sólo se podrá establecer homogenizando variables como edad o sexo<sup>234,235</sup> o tratando de comparar con un grupo normal<sup>224</sup>

Todas estas variables parecen intuir la hipótesis de una patogenia multifactorial en la FAC. Por lo tanto, no es de extrañar que la curación de la fisura anal no puede ser correlacionada solamente con la reducción de la presión basal de reposo<sup>227,162,236</sup>.

Entre los posibles factores etiopatogénicos, se ha sugerido, además de la hipertonía del EAI, el fenómeno de la contracción paradójica<sup>217</sup>, el aumento de actividad de las ondas ultralentas<sup>237</sup> y la isquemia del anodermo<sup>11</sup>. Nothman et al<sup>217</sup> demostraron que tras la distensión del recto se produce un reflejo normal de relajación del EAI. Sin embargo, estos autores observaron que, en pacientes con fisura anal, la relajación del EAI es seguida de una hipercontracción paradójica y prolongada. Por otra parte, las ondas ultra-lentas son fluctuaciones de la presión basal que ocurren con una baja frecuencia (1-2/min) pero que pueden asociarse con un aumento de la presión en reposo<sup>219,237</sup>.

En los pacientes con FAC suele existir igualmente un aumento del grosor del EAI, sin embargo el grosor del EAI y la presión en reposo no permiten establecer una relación causal entre el aumento de masa muscular y la hipertonía esfinteriana observada en estos pacientes. Se necesitarían otros estudios para evaluar el papel de otros factores, como el incremento de la actividad de las ondas ultralentas, en la fisiopatología de la fisura anal crónica. Por otra parte, no se puede descartar que la hipertrofia del EAI sea una anomalía primaria presente en estos pacientes.

Esta ausencia de correlación entre hallazgos ecográficos y manométricos ya ha sido observada previamente, tanto en individuos sanos como en pacientes con trastornos de la defecación<sup>238-240</sup>.

De esta manera, considerando la hipertonia del esfínter anal como responsable fundamental de la fisura anal crónica, casi todos los métodos usados en el tratamiento de la fisura van mayoritariamente encaminados pues, a disminuir esta presión y de hecho estudios manométricos preoperatorios y postoperatorios tras ELI muestran una manifiesta reducción de la presiones en el esfínter anal<sup>205,241,242</sup>.

Igualmente la curación y resolución de los síntomas de FAC está claramente relacionada con la disminución de la PMB tras la administración de NTG<sup>221</sup> Calcioantagonistas<sup>110,243</sup>, Sildenafil<sup>244</sup>, TB<sup>245</sup>, Dilatación anal<sup>139</sup>, Dilatación con balón<sup>246</sup> o Esfinterotomía interna abierta o cerrada<sup>247-250</sup>. De manera que en la mayoría de los casos la curación se consigue si hemos conseguido esa disminución de presión<sup>251,159,248</sup>.

Por ello, la determinación del perfil presivo de cada paciente, puede ser útil por una parte en el diagnóstico y por otra en la elección del tratamiento a seguir, identificando factores de riesgo de incontinencia<sup>252</sup>, factores de recurrencia<sup>253</sup>, o simplemente la presión necesaria para beneficiarse de Esfinterotomía Química o Esfinterotomía Quirúrgica.

Por otro lado, Madalinski et al.<sup>58, 254</sup> han demostrado previamente que una buena respuesta a toxina botulínica es dependiente de la presencia de un endotelio vascular conservada, que es fundamental para proporcionar la elasticidad de los esfínteres anales con una mejor preservación del flujo sanguíneo muscular, reduciendo así el riesgo de trauma isquémica y sus complicaciones. Desde este punto de vista, ellos hipotetizan que el fracaso del tratamiento depende de una reducción de "elasticidad" de los esfínteres anales, porque cuando se daña el endotelio los productos de degradación plaquetarios y la trombina ocasionan contracción del músculo liso<sup>58,254</sup>, y el flujo sanguíneo se reduce. Aunque esta elasticidad puede ser también desencadenada por un efecto de TOX en el tono muscular y distensión del músculo estriado<sup>255</sup>. Por lo tanto, la eficacia de curación de la esfinterotomía química puede depender del grado de deterioro funcional sufrido por los esfínteres anales y su vascularización. En la actualidad, no existe un método

válido para determinar la elasticidad en los pacientes con FAC, y sólo el perfil de presión determinado por la manometría anal es utilizado rutinariamente para evaluarlos.

## **II - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



La fisura anal es una de las causas más frecuentes de dolor anal. Produce importante morbilidad en la población juvenil y adulta, y es motivo de un 5% a un 15% de las visitas a la consulta médica de atención especializada. Si la fisura anal se cronifica, y no responde al tratamiento médico, la ELI es el procedimiento quirúrgico de elección, que aporta la ventaja de que en muchas ocasiones se puede realizar satisfactoriamente bajo anestesia local, o con mínima sedación, y de forma ambulatoria.

La ELI es aceptada actualmente en el área de la cirugía proctológica como el tratamiento de elección de la fisura anal crónica, ya que consigue solucionar el problema de forma efectiva en una elevada proporción de pacientes. Sin embargo puede presentar tasas de incontinencia elevadas.

La EQ mediante pomadas o toxina es una alternativa capaz de minimizar estas cifras de incontinencia, pero presenta unas cifras de curación considerablemente menores, con un tiempo prolongado de tratamiento que acarrea un marcado deterioro de la calidad de vida.

A pesar del importante número de publicaciones que tratan sobre resultados y complicaciones de la cirugía, y de estudios de calidad de vida en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos más o menos agresivos, no existen muchos estudios que evalúen los patrones manométricos anorrectales en el comportamiento y evolución de la FAC. Por ello pensamos, que el conocimiento de estos valores manométricos puede ser predictivos de curación o persistencia de la FAC, permitiendo la selección de pacientes a uno u otro tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

**Los pacientes con FAC pueden ser seleccionados mediante manometría anorrectal a recibir tratamiento conservador o quirúrgico**

- El *objetivo fundamental* de este estudio es analizar los valores manométricos de los pacientes con FAC
- Los *objetivos específicos* serán:
  - Establecer valores manométricos de normalidad en la función anorrectal mediante el estudio de un **grupo control** con individuos sanos.
  - Estudiar los factores generales clínico demográficos que puedan ser predictivos de curación.
  - Estudiar la funcionalidad anorrectal en pacientes con FAC mediante estudio manométrico anorrectal y evaluar si estos valores (solos o asociados) pueden ser predictivos de curación

### **III. PACIENTES Y MÉTODO**



## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

La presente tesis doctoral está constituida por un estudio prospectivo, no aleatorizado y secuencial en el que se han considerado para estudio de función anorrectal mediante manometría a aquellos pacientes diagnosticadas FAC, que son tratados con pomadas de NTG o DTZ e inyecciones de TOX, siendo referenciados a un grupo control de individuos sanos. Se utilizó como sistema de reclutamiento un muestreo no probabilístico, consecutivo, seleccionando a los individuos que cumplían los criterios de inclusión.

Todos los pacientes fueron convenientemente informados de las características del estudio a realizar, obteniendo el consentimiento informado para la participación en él. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución, de acuerdo con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki.

El estudio se realizó en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (CG) del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). Todos los pacientes fueron evaluados, tratados y revisados en consultas externas por el mismo equipo quirúrgico.

## **2. POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Se incluyen en este estudio pacientes diagnosticados de FAC idiopática. Fueron consideradas fisuras crónicas aquellas con una duración mayor de dos meses y signos de cronicidad, es decir, que cumplían al menos uno de los siguientes hallazgos: márgenes

escleróticos de la fisura, el esfínter anal interno visible; fibroma cutáneo centinela, o papila hipertrófica anal.

Se excluyen aquellos pacientes con fisura anal aguda y el grupo de pacientes en los que la fisura aparece en un contexto secundario a otros procesos (fisura anal asociada a hemorroides de III y IV grado, estenosis anal, y enfermedad inflamatoria intestinal). Del mismo modo se excluyen todos los pacientes con cirugía anal previa y aquellos que fueron previamente tratados con pomadas de nitroglicerina (NTG), diltiazem (DTZ) o inyecciones de toxina botulínica (TOX).

Todos los pacientes habían sido sometidos durante un periodo de tiempo mínimo de dos meses a un tratamiento médico conservador, consistente en laxantes incrementadores del bolo fecal (*Plantago ovata* 3.5 g/1 ó 2 veces al día), abundante ingesta hídrica, analgésicos y, ocasionalmente, fármacos ansiolíticos y relajantes de fibra muscular lisa (*Diazepam* 5 mg/noche o *Tetrazepam* 25 mg /noche). A todos se les había recomendado prescindir de preparados tópicos de uso proctológico común, y en su lugar se les prescribía la práctica regular y frecuente de baños tibios de asiento, a fin de conseguir un efecto local relajante tras la deposición y en caso de proctalga. Durante este periodo de tiempo no se obtuvo curación de su fisura.

Dieciocho pacientes con intolerancia a los tratamientos químicos (picazón severa, dolor de cabeza), así como aquellos que no lo cumplieron adecuadamente, lo habían abandonado o habían tenido problemas en mantener su seguimiento fueron excluidos de este estudio.

A todos los pacientes del estudio se les realizó en la primera consulta una anamnesis detallada y una exploración física de la región anal. En la anamnesis o encuesta clínica dirigida a la obtención de información relacionada con la patología anal, se recogen datos de filiación, antecedentes personales, alergias medicamentosas y antecedentes quirúrgicos, obstétricos, etc.

La exploración física se realizó de forma sistemática a todos los pacientes del estudio, en la primera consulta, a la hora de administrar el tratamiento en el caso de las pomadas, y a los dos meses. La exploración física incluye la inspección anal para valorar y poner de manifiesto la presencia de la fisura anal, la presencia de pus, fibrina, esfínter interno a la vista, su localización o la existencia de signos de cronicidad como la hemorroide centinela.

La evaluación del dolor se realizó mediante escala analógica visual (1-10) tipificándose en 4 grupos: sin dolor(0), dolor leve(1-3), moderado(4-6) e intenso (7-10). Los mismos grupos se realizaron para la rectorragia y prurito

En la primera consulta, antes de comenzar cualquier forma de tratamiento, a todos los pacientes se realizó una manometría anorrectal. Todas las manometrías fueron realizadas por el mismo personal.

### **3. MATERIAL Y MÉTODO:**

La exploración manométrica se realizó según el siguiente protocolo:

**Material:**

Al paciente colocado en decúbito lateral se introduce en ano una *sonda flexible de polivinilo* de mínima “compliance” (Mui Scientific, Ontario, Canadá), de 180 cm de longitud y 0.5 cm de diámetro, conectada a la *bomba de perfusión* de baja distensibilidad. Esta sonda incluye cuatro canales que discurren longitudinalmente por su interior para llegar a abrirse a 5 cm del extremo distal de la misma mediante orificios laterales de 1 mm de diámetro situados en el mismo plano sagital.

Asimismo, se halla graduada con marcas circunferenciales a intervalos de 1 cm iniciándose la graduación a 5 cm de su punta, es decir, coincidiendo el cero con la apertura de los canales. Este sistema de graduación nos permite conocer la longitud y la zona del ano estudiada. La sonda también posee una marcación longitudinal que nos advierte de la orientación espacial de la misma durante la exploración, pudiendo saber si las presiones registradas en los distintos canales corresponden a la zona anterior, posterior, izquierda o derecha del conducto anal.

Esta sonda está perfundida continuamente por un sistema hidroneumocapilar de baja distensibilidad de flujo constante entre 0.1 y 0.5/minuto (según diámetro interno de catéter) de agua bidestilada.(PC Polygraph HR Syntetics Medical) y conectado a un *sistema de registro gráfico e informático de recogida de datos* (Pentium- IV-software Polygram 98 AFT, Medtronic Inc, MN Estados Unidos) que nos permite visualizar en pantalla los trazados manométricos obtenidos al estudiar el conducto anal. Este programa también efectúa automáticamente los distintos cálculos de los parámetros presivos analizados en el presente trabajo. El ordenador está conectado a una *impresora* (Hewlett Packard modelo Deskjet 600) y a un ordenador con la finalidad de obtener en soporte gráfico impreso lo visualizado y analizado en la pantalla.

Los *transductores extracorpóreos de presión* TTLUER (Aspen Medical Ltd., Escocia) están conectados al ordenador y a una bomba de perfusión hidroneumocapilar modelo Arndorfer (Mui Scientific, Ontario, Canadá). (PC Polygraph HR Synetics Medical)

## **Método**

Los pacientes no requieren preparación intestinal previa ni precisan estar en ayunas. Se retira un mínimo de 48 horas antes cualquier medicación que pueda modificar la actividad motora o sensitiva. Se invita al paciente antes de iniciar el estudio a realizar un acto de micción o defecación.

Previamente al inicio de cada exploración, y una vez perfundida la sonda, se calibran los canales del polígrafo con los orificios a la presión atmosférica. La perfusión se realiza con agua bidestilada a través de los canales de la sonda de polivinilo mediante la bomba hidroneumocapilar, a una velocidad constante de 0.5 ml/minuto. La bomba se halla conectada a la sonda por los transductores extracorpóreos de presión, que registran la resistencia al paso del agua por los orificios de la sonda situada en el conducto anal. El trazado de presiones del conducto anal se obtiene mediante un sistema informático conectado a los transductores.

El paciente se coloca en decúbito lateral derecho con flexión de caderas y rodillas de 90°, tras lo cual se comprueba mediante tacto la vacuidad del recto. En este momento se solicita al paciente que realice una contracción voluntaria de la musculatura esfinteriana para comprobar que su interpretación de la demanda es correcta. La sonda, tras ser lubricada con gel, se introduce en el recto hasta que los orificios laterales

queden aproximadamente a 10 cm del margen anal y la referencia longitudinal señale la cara anterior del conducto anal, para conocer durante toda la exploración la orientación de los diferentes puntos de registro. Tras dejar un periodo de adaptación del organismo a la sonda de unos 2 minutos, se efectúan manualmente dos retiradas. La primera es rápida, a una velocidad aproximada de 0.5 cm / 2F3 segundos, hasta que el extremo distal de la sonda asoma por el margen anal, y su objetivo es observar el perfil presivo del conducto anal y determinar su longitud y simetría presiva. Posteriormente se reintroduce la sonda hasta el punto en que se inicia el conducto anal y se realiza una retirada lenta a intervalos de 1 cm con registro de la actividad presiva un mínimo de 60 segundos en cada punto. Transcurrido este tiempo en cada posición, se invita al paciente a realizar una contracción máxima de la musculatura esfinteriana mantenida entre 5 – 10 segundos. La exploración finaliza cuando se alcanza la presión atmosférica, lo cual es indicativo de que los orificios de salida de los 4 canales ya están fuera del conducto anal.

Se registra de esta manera la presión de reposo y contracción en estos últimos 5 cm del canal anal, registrando cuatro diferentes presiones en cada punto. Sólo la presión media máxima recogida por los cuatro orificios de registro situados en el mismo plano sagital y registrada en el área de alta presión, tanto en reposo (PMB) como durante la contracción voluntaria (PMCV), se utilizaron en el presente estudio

Son eliminados del registro las variaciones de la presión a consecuencia de movimientos del sistema de transmisión (traductores, catéteres, mano del explorador); contracción inesperada del paciente, maniobras de hiperpresión abdominal (tos, llanto,risa,etc) o las debidas a contracción refleja por retirada( contracción de la

musculatura estriada en cada momento de retirada que produce una elevación durante 1-3 seg de la presión basal).

#### **4. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.**

Este estudio prospectivo y secuencial objeto de la presente tesis fue realizado en 187 pacientes con FAC. Los pacientes fueron divididos secuencialmente en 3 grupos de tratamiento: un grupo con pomada de NTG al 0.2% aplicada 3 veces al día (n = 65 pacientes), un segundo grupo con pomada de DTZ al 2% aplicada 3 veces al día (n = 59 pacientes) y un tercer grupo tratado con 25 UI de TOX (n = 63 pacientes) administrada a través de dos inyecciones en los márgenes anales derecho e izquierdo a nivel del EAI.

La comparación entre grupos fue homogénea. Se evaluó también un grupo control de personas sin patología anal que no habían recibido ningún tratamiento previo de NTG, DTZ o TOX (n = 25 sujetos), de los cuales 13 (52%) eran hombres y 12 (48%) mujeres, con una edad media de 47,5 (DS 18.02) (18-78) años.

La curación fue considerada como la desaparición de la lesión en el anodermo o simplemente la desaparición del dolor, sangrado y prurito con marcada satisfacción del paciente. La persistencia se consideró la presencia de la lesión con manifestaciones clínicas de dolor o rectorragia o prurito.

Se analizaron las tasas de curación y de persistencia después de dos meses para cada uno de los grupos de estudio.

Se analizaron como factores predictivos de curación: sexo, edad, antecedentes de cirugía anal, historia obstétrica, tiempo de evolución, hábito intestinal, datos clínicos (dolor, rectorragia y prurito) y localización de la fisura.

Se estudian las PMB Y PMCV así como la diferencia entre ambas expresada como porcentaje de incremento de la presión de reposo (índice PI).

Se analizó la relación de la PMB, PMCV y PI como factores predictivos de curación de la fisura.

#### 4.1. VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.

Se analizaron las variables clínico-demográficas de forma global y por grupo de tratamiento.

En el *estudio descriptivo de forma global* para todos los pacientes con FAC, (Tabla 1) encontramos que la edad media de la serie fue de 44,4 (DE13.7) (14-78) años, siendo el 47,5% (89 pacientes) menores de 45 años.

El 58% (109 pacientes) eran mujeres y el 42% (78 pacientes) eran varones.

El 14,4% (27 pacientes) presentaban antecedentes de cirugía anal (hemorroides, fisura, fistula, u otros).

De las 109 mujeres evaluadas el 69% (75 pacientes) tenían antecedentes de partos, con una media de  $2,27 \pm 1,107$  (1-6) partos. De todas aquellas con antecedentes de partos, el 72 % (54 pacientes) presentaron partos complicados (por feto macrosómico mayor de 3500 grs. o desgarro amplio no controlado) o partos instrumentados (con utilización de fórceps o ventosa).

El tiempo medio de evolución de la FAC en esta serie fue de  $6,28 \pm 5,77$  (2-30) meses.

El 52,4% (98 pacientes) eran estreñidos cuando se evaluaron en la primera visita. Después de 8 semanas de tratamiento tópico o TOX y apoyo con medidas higienico-dietéticas y laxantes encaminados a mejorar su estreñimiento, el 66,3% (65 pacientes) normalizó su hábito intestinal y el 33,6% (33 pacientes) continuaron estreñidos.

De las manifestaciones clínicas de la FAC, se evaluó el dolor, la rectorragia y el prurito. La mayoría de los pacientes presentaban un dolor intenso. La rectorragia en la mayoría de los pacientes fue leve y la mayoría de los pacientes no presentaban prurito.

La localización de la FAC fue mayoritariamente posterior.

La mayoría de los pacientes realizaron un buen cumplimiento de las indicaciones del tratamiento.

La mayoría de los pacientes no presentaron efectos secundarios. El más prevalente de ellos fue el prurito.

Del mismo modo, se realiza *estudio descriptivo segmentado* de las variables clínico demográficas según el tipo de tratamiento utilizado (Tabla 2). En el análisis de los efectos secundarios, es reseñable que el 13,8% de los pacientes tratados con NTG presentaron cefalea, que fue siempre bien tolerada. En el grupo de DTZ el prurito estuvo presente en la mitad de los pacientes (50,8%) siempre de forma leve. Cuando la cefalea o el prurito se presentaron de forma severa el paciente fue cambiado de tratamiento y sacado del estudio. El tratamiento con TOX fue mayoritariamente bien tolerado (92,1% de los pacientes) y tan sólo el 7,9% (5 pacientes) presentaron incontinencia leve pasajera.

Tabla 1: Estudio descriptivo global. Variables clínico-demográficas

		<b>Global</b> (n=187)
<b>EDAD</b>		
Edad	< 45 años	89 (47,5%)
	> 45 años	98(52,5%)
<b>SEXO</b>		
Sexo	Varón	78(42%)
	Mujer	109(58%)
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>		
Antecedentes de Cirugía anal	Si	27 (14,4%)
	No	160(85,6%)
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>		
Antecedentes de partos	Si	75(69%)
	No	34(31%)
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	54(72%)
	No	21(28%)
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>		
<3 meses	Si	78(41,7%)
	No	109(58,3%)
De 3-6 meses	Si	61(32,6%)
	No	126(67,4%)
> 6 meses	Si	48(25,7%)
	No	139(74,3%)
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>		
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	85(45,5%)
	Estreñido	98(52,4%)
	Diarrea	4(2,1%)
<b>CLÍNICA DE LA FAC</b>		
Dolor Postdefecación	No	4(2,1%)
	Leve	23(12,3%)
	Moderado	68(36,4%)
	Intenso	92(49,2)
Rectorragia	No	36(19,3%)
	Leve	96(51,3%)
	Moderada	52(27,8%)
	Severa	3(1,6%)
Prurito	No	81(43,3%)
	Leve	65(34,8%)
	Moderado	35(18,7%)
	Intenso	6(3,2%)
<b>LOCALIZACIÓN DE LA FISURA</b>		
Localización	Posterior	126(67,4%)
	Anterior	48(25,7%)
	Derecha	4(2,1%)
	Izquierda	3(1,6%)
	Dos	6(3,2%)
<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>		
Efectos secundarios	No	132(70,6%)
	Cefalea	9(4,8%)
	Prurito	37(19,8%)
	Absceso	2(1,1%)
	Hipotensión	2(1,1%)
	Incontinencia	5(2,7%)
<b>CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO</b>		
	Bueno	152(81,3%)
	Regular	28(15%)
	Malo	7(3,7%)

Tabla 2: Estudio descriptivo según tratamiento utilizado. Variables clínico-demográficas

		<b>NTG</b> (n=65)	<b>DTZ</b> (n=59)	<b>TOX</b> (n=63)
<b>EDAD</b>				
Edad	< 45 años	31(47,7%)	33(55,9%)	25(39,7%)
	> 45 años	34(52,3)	26(44,1%)	38(60,3%)
<b>SEXO</b>				
Sexo	Varón	35(53,8%)	24(40,7%)	19(30,2%)
	Mujer	30(46,2%)	35(59,3%)	44(69,8%)
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>				
Antecedentes de Cirugía anal	Si	10(15,4%)	6(10,2%)	11(17,5%)
	No	55(84,6%)	53(89,8%)	52(82,5%)
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>				
Antecedentes de partos	Si	22(72,3%)	22(62,9%)	28(63,6%)
	No	8(26,7%)	13(37,1%)	16(36,4%)
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	14(46,7%)	19(54,3%)	22(50%)
	No	16(53,3%)	16(45,7%)	22(50%)
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>				
<3 meses	Si	33(50,8%)	26(44,1%)	19(30,2%)
	No	32(49,2%)	33(55,9%)	44(69,8%)
De 3-6 meses	Si	18(27,7%)	17(28,8%)	26(41,3%)
	No	47(72,3%)	42(71,2%)	37(58,7%)
> 6 meses	Si	14(21,5%)	16(27,1%)	18(28,6%)
	No	51(78,5%)	43(72,9%)	45(71,4%)
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>				
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	28(43,1%)	25(42,4%)	32(50,8%)
	Estreñido	34(52,3%)	34(57,6%)	30(47,6%)
	Diarrea	3(4,6%)	---	1(1,6%)
<b>CLÍNICA DE LA FAC</b>				
Dolor Postdefecación	No	2(3,1%)	---	2(3,2%)
	Leve	10(15,4%)	---	13(20,6%)
	Moderado	16(24,6%)	26(44,1%)	26(41,3%)
	Intenso	37(56,9%)	33(55,9%)	22(34,9%)
Rectorragia	No	12(18,5%)	4(6,8%)	20(31,7%)
	Leve	35(53,8%)	32(54,2%)	29(46%)
	Moderada	18(27,7%)	20(33,9%)	14(22,2%)
	Severa	---	3(5,1%)	---
Prurito	No	27(41,5%)	27(45,8%)	27(42,9%)
	Leve	25(38,5%)	18(30,5%)	22(34,9%)
	Moderado	10(15,4%)	13(22%)	12(19%)
	Intenso	3(4,6%)	1(1,7%)	2(3,2%)
<b>LOCALIZACIÓN DE LA FISURA</b>				
Localización	Posterior	49(75,4%)	35(59,3%)	42(66,7%)
	Anterior	14(21,5%)	15(25,4%)	19(30,2%)
	Derecha	1(1,5%)	3(5,1%)	---
	Izquierda	1(1,5%)	2(3,4%)	---
	Dos	---	4(6,8%)	2(3,2%)
<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>				
Efectos secundarios	No	46(70,8%)	28(47,5%)	58(92,1%)
	Cefalea	9(13,8%)	---	---
	Prurito	7(10,8%)	30(50,8%)	---
	Absceso	2(3,1%)	---	---
	Hipotensión	1(1,5%)	1(1,7%)	---
	Incontinencia	---	---	5(7,9%)
<b>CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO</b>				
	Bueno	47(72,3%)	43(72,9%)	63(100%)
	Regular	15(23,1%)	11(18,6%)	---
	Malo	3(4,6%)	5(8,5%)	---

#### 4.2. VARIABLES MANOMÉTRICAS.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante exploración manométrica, en la primera consulta y antes de recibir ningún tratamiento. Se analizaron PMB, PMCV y PI expresando los resultados como media de presión en mmHg (Desviación estandard para un Intervalo de confianza del 95%). A los pacientes que se aplicó tratamiento tópico mediante pomadas (NTG o DTZ) fueron evaluados de nuevo en la primera hora y todos los pacientes fueron evaluados de la misma forma a los dos meses de tratamiento. Se expresan los resultados de forma global y por grupo de tratamiento. (Tabla 3).

Tabla 3. Estudio descriptivo. Variables manométricas de pacientes con FAC

		NTG (n=65) Media(IC 95%)	DTZ (n=59) Media(IC 95%)	TOX (n=63) Media(IC 95%)	GLOBAL(n=187) Media(IC 95%)
INICIAL	PMB	95,09±14,06	107,95±13,85	84,57±9,64	95,60±6,77
	PMCV	242,25±31,12	251,15±38,30	199,76±23,24	230,74±18,22
	PI	168,02±29,20	135,84±19,14	155,73±32,18	153,73±16,06
PRIMERA HORA	PMB-1h	89,5±10,4	47,7±7,6	---	93,4±8,4
	PMCV-1h	241±33,8	236±33,6	---	238,8±23,8
	PI-1h	178,6±28,6	162,3±28,1	---	171±20,1
A LOS 2 MESES	PMB-2m	93,3±9,6	97±10,6	86.1±9,8	92±5,8
	PMCV-2m	233,3±28,2	245.2±31	186,3±23,2	221,2±16,2
	PI-2m	165.6±28,8	163,8±24,26	136,2±30,6	155±16,3

**PMB:** Presión Media Basal de Reposo.

**PMCV:** Presión Media de Contracción Voluntaria.

**PI:** Incremento de presión desde reposo a contracción.

**PMB-1h:** Presión Media Basal de Reposo en la 1º hora posttratamiento.

**PMCV-1h:** Presión Media de Contracción Voluntaria en la 1º hora posttratamiento.

**PI-1h:** Incremento de presión desde reposo a contracción en la 1º hora posttratamiento.

**PMB-2m:** Presión Media Basal de Reposo a los 2 meses..

**PMCV-2m:** Presión Media de Contracción Voluntaria a los 2 meses. .

**PI-2m:** Incremento de presión desde reposo a contracción a los 2 meses.

Se realizó manometría a los 25 sujetos del grupo control. Tabla 4.

Tabla 4: Manometría del Grupo Control.

MANOMETRÍA GRUPO CONTROL	
	Media(IC 95%)
PMB	84.3± 14,06
PMCV	234.8± 40,40
PI	200 ±46,08
<b>TOTAL PACIENTES</b>	<b>25</b>

**PMB:** Presión Media Basal de Reposo.

**PMCV:** Presión Media de Contracción Voluntaria.

**PI:** Incremento de presión desde reposo a contracción.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Realizamos un estudio descriptivo en el que se calcularon las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las mediciones cuantitativas. La realización de estos análisis se hizo de toda la muestra y, además, diferenciando por grupos de tratamiento. Se incluyó el cálculo de intervalos de confianza del 95%.

Para la comparación de las medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística *t de Student*. En los casos en que la variable cualitativa tenía más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la variancia de una vía (ANOVA) realizando el test de Tukey a posteriori con las correcciones correspondientes.

Si ambas variables eran de tipo categórico se realizó una tabla de contingencia empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia de las variables o el test de Fisher en tablas de 2x2.

Para la predicción del riesgo de persistencia de la fisura se realizó un análisis multivariante. Este análisis se llevó a cabo mediante técnicas de regresión logística múltiple, utilizando para la confección del modelo el procedimiento de selección automática “por casos” hacia atrás (Backward), método de Razón de Verosimilitudes (RV).

Para cada variable de la ecuación obtuvimos el coeficiente (B), error típico de B, Estadístico de Wald, odds ratio (OR o razón de ventajas) estimada  $-\exp(B)$ -, intervalo de confianza para la OR  $-\exp(B)$ -, y el valor p de significación.

Para evaluar el factor predictivo del PI utilizamos curvas COR<sup>256</sup> (Características Operativas del Receptor) con su correspondiente valor de Sensibilidad (S) y Especificidad (E).

La curva ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados<sup>257</sup>. En el eje y de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos, calculada en el grupo de enfermos. En el eje x se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, calculada en el subgrupo no afectado.

Cada punto de la curva representa un par S/1-E correspondiente a un nivel de decisión determinado. Una prueba con discriminación perfecta, sin solapamiento de resultados en las dos poblaciones, tiene una curva COR que pasa por la esquina superior izquierda, donde S y E toman valores máximos (S y E = 1). Una prueba sin discriminación, con igual distribución de resultados en los dos subgrupos, da lugar a una línea diagonal de 45°, desde la esquina inferior izquierda hasta la superior derecha. La mayoría de las curvas COR caen entre estos dos extremos.

Cualitativamente, cuanto más próxima es una curva COR a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba.

Las curvas COR se desarrollaron en los años cincuenta como herramientas para el estudio de detección e interpretación de señales de radar. El objetivo de los operadores de radar era distinguir las verdaderas señales del ruido de fondo<sup>258</sup> su denominación se está sustituyendo cada vez más por «Performance Characteristic Curves» o curvas de rendimiento diagnóstico.

Quizás el apartado más importante en una curva COR sea la elección de niveles de decisión o puntos de corte en la curva que determinen la positividad o negatividad de la prueba. Considerando únicamente los valores de sensibilidad y especificidad no es posible seleccionar el punto de corte idóneo para la aplicación concreta de la prueba

diagnóstica. Para determinar cuál de las posibles combinaciones S/E es la más apropiada, es necesario considerar dos elementos<sup>259</sup>:

1. Los costes relativos de los resultados falsos, tanto negativos como positivos, así como los beneficios de las clasificaciones correctas.
2. La proporción relativa de los dos estados de salud que pretende discriminar con la prueba (persistencia o curación), es decir, la prevalencia o probabilidad a priori de la FAC en la población.

Evaluar el primer apartado es complicado, ya que puede expresarse en términos financieros o de costes para la salud y se puede interpretar desde el punto de vista del paciente, de los sanitarios o de la sociedad.

Independientemente del cálculo del nivel de decisión exacto, Galen y Gambino<sup>260</sup> han emitido cuatro postulados relativos a la elección práctica de las características de una prueba diagnóstica, que consideran la patología estudiada y las condiciones reales de la comunidad, y que son los siguientes:

1. Se elige la mayor sensibilidad posible cuando: a) la enfermedad sea grave y no pueda pasar inadvertida; b) la enfermedad sea tratable, y c) los resultados falsos positivos no supongan un traumatismo psicológico o económico en los individuos examinados.
2. Se elige la mayor especificidad posible cuando: a) la enfermedad sea importante pero difícil de curar o incurable, y b) el hecho de conocer que no se padece la enfermedad tiene una importancia sanitaria y psicológica.
3. Debe utilizarse una prueba con alto valor predictivo positivo cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda tener consecuencias graves.
4. Se desea un valor global elevado cuando: a) la enfermedad sea importante pero curable, y b) tanto los falsos positivos como los falsos negativos supongan un traumatismo y conlleven consecuencias graves.

El valor de PI se evaluó como un test de predicción de curación. Se calculó la Sensibilidad (Probabilidad de acertar cuando el individuo curará) y Especificidad (Probabilidad de no acertar cuando el individuo no curará) para diferentes valores del

mismo, usando curvas COR con la finalidad de conseguir un área bajo la curva (AUC) de alrededor de 0,7, que son valores considerablemente más altos a 0,5 (valor de la hipótesis nula). La significación de los valores de PI entre los grupos fue estimada mediante el análisis de varianza, seguido de un test de Bonferroni.

Hemos tratado de encontrar un valor de PI que pueda determinar bien la positividad de la prueba, es decir, cifras de PI por encima de las cuales los pacientes van a curar la fisura y por lo tanto podrían beneficiarse de un tratamiento conservador con esfinterotomía química, o negatividad, es decir, valores de PI por debajo del cual el tratamiento sería ineficaz y en cuyo caso, se deben de considerar otras alternativas para evitar la espera de los pacientes durante semanas con un tratamiento que no les va a curar.

Todos los resultados se consideraron significativos a un nivel  $\alpha < 0.05$ .

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico spss v18.0.

## **IV. RESULTADOS**



## 1. FACTORES RELACIONADOS CON LA CURACIÓN DE LA FAC.

### 1.1. TRATAMIENTO UTILIZADO.

Después de 2 meses de tratamiento, 98 de los 187 pacientes habían curado, sin encontrar diferencias significativas entre los tres grupos de tratamiento (NTG, DTZ y TOX). Tabla 5

Tabla 5. Evolución de la fisura según el tratamiento utilizado

TRATAMIENTO	Persistencia	Curación	TOTAL	p
NTG	30 46,2%	35 <b>53,8%</b>	65 100%	0,942
DTZ	28 47,5%	31 <b>52,5%</b>	59 100%	
TOX	31 49,2%	32 <b>50,8%</b>	63 100%	
TOTAL	89 47,6%	98 <b>52,4%</b>	187 100%	

( $\chi^2=0,120$ )

### 1.2. FACTORES CLÍNICOS.

#### 1.2.1. ESTUDIO UNIVARIANTE GLOBAL DE LAS VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA CURACIÓN DE LA FAC.

La curación de la FAC no está asociada a la edad del paciente, a los antecedentes de cirugía anal, al tiempo de evolución de la FAC, o al hábito intestinal del paciente en el momento del diagnóstico. No han sido igualmente determinantes en la curación los datos clínicos de dolor, sangrado o prurito, así como la localización de la fisura

Sin embargo, el sexo del paciente está claramente relacionado con la curación de la FAC (**p=0,001**), de manera que los hombres curan mejor que las mujeres.

Del mismo modo, la historia obstétrica de la paciente es un factor relacionado con la curación de la FAC, de manera que son importantes en la evolución de la FAC el número de partos previos (**p= 0,001**) y los antecedentes de partos complejos o instrumentados (**p=0,007**).

Un resumen de las variables analizadas puede observarse en la Tabla 6.

Tabla 6. Estudio univariante GLOBAL de las variables clínicas asociadas a la curación de la FAC.

GLOBAL (n=187)		Persistencia (n=89)	Curación (n=98)	p
<b>EDAD</b>				
Edad	< 45 años	39 (43,8%)	50 (51,02%)	0,325
	> 45 años	50 (56,1%)	48 (48,97%)	
<b>SEXO</b>				
Sexo	Varón	24 (26,9%)	54 (55,10%)	<b>0,001</b>
	Mujer	65 (73,03%)	44 (44,89%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>				
Antecedentes de Cirugía anal	Si	15 (16,8%)	12 (12,24%)	0,370
	No	74 (83,14%)	86 (87,75%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>				
Antecedentes de partos	Si	48 (53,9%)	24 (24,48%)	<b>0,001</b>
	No	41 (46,06%)	74 (75,51%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	38 (42,69%)	19 (19,38%)	<b>0,007</b>
	No	51 (57,30%)	79 (80,61%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>				
<3 meses	Si	43 (48,3%)	35 (35,71%)	0,055
	No	46 (51,6%)	63 (64,28%)	
De 3-6 meses	Si	28 (31,46%)	33 (33,67%)	0,434
	No	61 (68,53)	65 (66,32%)	
> 6 meses	Si	18 (20,22%)	30 (30,61%)	0,072
	No	71 (79,77%)	68 (69,38%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>				
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	41 (46,06%)	44 (44,89%)	0,980
	Estreñido	46 (51,6%)	52 (53,06%)	
	Diarrea	2 (2,24%)	2 (2,04%)	
<b>CLÍNICA DE LA FAC</b>				
Dolor Postdefecación	No	1 (1,12%)	3 (3,06%)	0,633
	Leve	9 (10,11%)	14 (14,28%)	
	Moderado	33 (37,07%)	35 (35,71%)	
	Intenso	46 (51,6%)	46 (46,93%)	
Rectorragia	No	17 (19,10%)	19 (19,38%)	0,530
	Leve	42 (47,19%)	54 (55,10%)	
	Moderada	29 (32,58%)	23 (23,46%)	
	Severa	1 (1,12%)	2 (2,04%)	
Prurito	No	39 (43,8%)	42 (42,85%)	0,892
	Leve	32 (35,95%)	33 (33,67%)	
	Moderado	16 (17,97)	19 (19,38%)	
	Intenso	2 (2,24%)	4 (4,08%)	
<b>LOCALIZACIÓN DE LA FISURA</b>				
Localización	Posterior	19 (21,34)	29 (29,59%)	0,167
	Anterior	65 (73,03%)	61 (62,24%)	
	Derecha	1 (1,12%)	3 (3,06%)	
	Izquierda	0 (0%)	3 (3,06%)	
	Dos	4 (4,49%)	2 (2,04%)	

**1.2.2. ESTUDIO UNIVARIANTE SEGMENTADO SEGÚN TRATAMIENTO UTILIZADO, DE LAS VARIABLES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA CURACIÓN DE LA FAC.**

Cuando realizamos el estudio univariante segmentado para cada uno de los tratamientos utilizados (NTG-DTZ-TOX) de las variables clínicas asociadas a la curación de la FAC, encontramos resultados similares a los encontrados en el análisis global, sólo el sexo o la historia obstétrica se relacionó con la curación. (Tablas 7, 8 y 9).

Tabla 7. Estudio univariante de las variables clínicas asociadas a la curación de la FAC. Grupo de tratamiento con NTG

NTG (n=65)		Persistencia (n=30)	Curación (n=35)	p
<b>EDAD</b>				
Edad	< 45 años	13 (43,33%)	18 (51,42%)	0,344
	> 45 años	17 (56,66%)	17 (48,57%)	
<b>SEXO</b>				
Sexo	Varón	11 (36,66%)	24 (68,57%)	<b>0,010</b>
	Mujer	19 (63,33%)	11 (31,42%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>				
Antecedentes de Cirugía anal	Si	6 (20%)	4 (11,42%)	0,271
	No	24 (80%)	31 (88,57%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>				
Antecedentes de partos	Si	15 (50%)	7 (20%)	0,310
	No	4 (13,33%)	4 (11,42%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	10 (33,33%)	4 (11,42%)	0,317
	No	9 (30%)	7 (20%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>				
<3 meses	Si	18 (60%)	15 (42,85%)	0,129
	No	12 (40%)	20 (57,14%)	
De 3-6 meses	Si	7 (23,33%)	11 (31,42%)	0,328
	No	23 (76,66%)	24 (68,57%)	
> 6 meses	Si	5 (16,66%)	9 (25,71%)	0,282
	No	25 (83,33%)	26 (74,28%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>				
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	13 (43,33%)	15 (42,85%)	0,900
	Estreñido	16 (53,33%)	18 (51,42%)	
	Diarrea	1 (3,33%)	2 (5,71%)	
<b>CLINICA DE LA FAC</b>				
Dolor Postdefecación	No	1 (3,33%)	1 (2,85%)	0,741
	Leve	3 (10%)	7 (20%)	
	Moderado	8 (26,6%)	8 (22,85%)	
	Intenso	18 (60%)	19 (54,28%)	
Rectorragia	No	4 (13,33%)	8 (22,85%)	0,277
	Leve	15 (50%)	20 (57,14%)	
	Moderada	11 (36,66%)	7 (20%)	
	Severa	0 (0%)	0 (0%)	
Prurito	No	13 (43,33%)	14 (40%)	0,651
	Leve	13 (43,33%)	12 (34,28%)	
	Moderado	3 (10%)	7 (20%)	
	Intenso	1 (3,33%)	2 (5,71%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Localización	Posterior	23 (76,66%)	26 (74,28%)	0,613
	Anterior	7 (23,33%)	7 (20%)	
	Derecha	0 (0%)	1 (2,85%)	
	Izquierda	0 (0%)	1 (2,85%)	
	Dos	0	0	

Tabla 8. Estudio univariante de las variables clínicas asociadas a la curación de la FAC.  
Grupo de tratamiento con DTZ

DTZ (n=59)		Persistencia (n=28)	Curación (n=31)	p
<b>EDAD</b>				
Edad	< 45 años	14 (50%)	19 (61,29%)	0,271
	> 45 años	14 (50%)	12 (38,70%)	
<b>SEXO</b>				
Sexo	Varón	5 (17,85%)	19 (61,29%)	<b>0,001</b>
	Mujer	23 (82,14%)	12 (38,70%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>				
Antecedentes de Cirugía anal	Si	4 (14,28%)	2 (6,45%)	0,287
	No	24 (85,71%)	29 (93,54%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>				
Antecedentes de partos	Si	15 (53,57%)	7 (22,58%)	0,483
	No	8 (28,57%)	5 (16,12%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	13 (46,42%)	6 (19,35%)	0,495
	No	10 (35,71%)	6 (19,35%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>				
<3 meses	Si	14 (50%)	12 (38,70%)	0,271
	No	14 (50%)	19 (61,29%)	
De 3-6 meses	Si	8 (28,57%)	9 (29,03%)	0,599
	No	20 (71,42%)	22 (70,96%)	
> 6 meses	Si	6 (21,42%)	10 (32,25%)	0,262
	No	22 (78,57%)	21 (67,74%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>				
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	14 (50%)	11(35,48%)	0,194
	Estreñido	14 (50%)	20 (64,51)	
	Diarrea	0 (0%)	0 (0%)	
<b>CLÍNICA DE LA FAC</b>				
Dolor Postdefecación	No	0 (0%)	0 (0%)	0,466
	Leve	0 (0%)	0 (0%)	
	Moderado	13 (46,42%)	13 (41,93)	
	Intenso	15 (53,57%)	18 (58,06)	
Rectorragia	No	3 (10,71%)	1 (3,22%)	0,640
	Leve	14 (50%)	18 (58,06)	
	Moderada	10 (35,71%)	10 (32,25%)	
	Severa	1 (3,57%)	2 (6,45%)	
Prurito	No	10 (35,71%)	17 (54,83%)	0,339
	Leve	9 (32,14%)	9 (29,03%)	
	Moderado	8 (28,57%)	5 (16,12%)	
	Intenso	1 (3,57%)	0 (0%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Localización	Posterior	20 (71,42%)	15 (48,38%)	0,127
	Anterior	4 (14,28%)	11 (35,48%)	
	Derecha	1 (3,57%)	2 (6,45%)	
	Izquierda	0 (0%)	2 (6,45%)	
	Dos	3 (10,71%)	1 (3,22%)	

Tabla 9. Estudio univariante de las variables clínicas asociadas a la curación de la FAC. Grupo de tratamiento con TOX.

TOX (n=63)		Persistencia (n=31)	Curación (n=32)	p
<b>EDAD</b>				
Edad	< 45 años	12 (38,70%)	13 (40,62%)	0,541
	> 45 años	19 (61,29%)	19 (59,37%)	
<b>SEXO</b>				
Sexo	Varón	8 (25,80%)	11 (34,37%)	0,321
	Mujer	23 (74,19%)	21 (65,62%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>				
Antecedentes de Cirugía anal	Si	5 (16,12%)	6 (18,75%)	0,523
	No	26 (83,87%)	26 (81,25%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>				
Antecedentes de partos	Si	18 (58,06%)	10 (31,25%)	<b>0,036</b>
	No	5 (16,12%)	11 (34,37%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	Si	14 (45,16%)	8 (25%)	0,114
	No	9 (29,03%)	13 (40,62%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>				
<3 meses	Si	11 (35,48%)	8 (25%)	0,264
	No	20 (64,51%)	24 (75%)	
De 3-6 meses	Si	13 (41,93)	13 (40,62%)	0,560
	No	18 (58,06)	19 (59,37%)	
> 6 meses	Si	7 (22,58%)	11 (34,37%)	0,225
	No	24 (77,41%)	21 (65,62%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>				
Ritmo Defecatorio Inicial	Normal	14 (45,16%)	18 (56,25%)	0,445
	Estreñido	16 (51,61%)	14 (43,75%)	
	Diarrea	1 (3,22%)	0 (0%)	
<b>CLÍNICA DE LA FAC</b>				
Dolor Postdefecación	No	0 (0%)	2 (6,25%)	0,401
	Leve	6 (19,35%)	7 (21,87%)	
	Moderado	12 (38,70%)	14 (43,75%)	
	Intenso	13 (41,93)	9 (28,12%)	
Rectorragia	No	10 (32,25%)	10 (31,25%)	0,748
	Leve	13 (41,93)	16 (50%)	
	Moderada	8 (25,80%)	6 (18,75%)	
	Severa	0 (0%)	0 (0%)	
Prurito	No	16 (51,61%)	11 (34,37%)	0,330
	Leve	10 (32,25%)	12 (37,5%)	
	Moderado	5 (16,12%)	7 (21,87%)	
	Intenso	0 (0%)	2 (6,25%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>				
Localización	Posterior	22 (70,96)	20 (62,5%)	0,078
	Anterior	8 (25,80%)	11 (34,37%)	
	Derecha	0 (0%)	0 (0%)	
	Izquierda	0 (0%)	0 (0%)	
	Dos	1 (3,22%)	1 (3,12%)	

### 1.3. FACTORES MANOMÉTRICOS RELACIONADOS CON LA CURACIÓN DE LA FAC.

#### 1.3.1 ESTUDIO UNIVARIANTE GLOBAL DE LAS VARIABLES MANOMÉTRICAS ASOCIADAS A LA CURACIÓN DE LA FAC.

Al analizar las variables manométricas asociadas a curación de la FAC, no encontramos significación alguna en la curación cuando analizamos las presiones basales, al inicio, en la primera hora y a los dos meses. Si la encontramos en cambio en el análisis de las presiones de contracción voluntaria, al inicio, en la primera hora y a los dos meses. En la valoración del PI, encontramos que el PI inicial ( $p < 0,0001$ ) y a los dos meses ( $p < 0,0001$ ) son importantes para la curación estando muy cercano a la significación en la 1ª hora ( $p < 0,065$ ). Tabla 10.

Tabla 10. Perfil presivo de pacientes con FAC y evolución de la fisura.

	Evolución de la fisura	N	Media $\pm$ 95%CI	p
<b>PMB</b>	Persistencia	89	95,65 $\pm$ 8,6	p<0,989
	Curación	98	95,56 $\pm$ 10,20	
<b>PMCV</b>	Persistencia	89	201,07 $\pm$ 22,20	<b>p&lt;0,002</b>
	Curación	98	257,69 $\pm$ 27,2	
<b>PI</b>	Persistencia	89	114,24 $\pm$ 16,46	<b>p&lt;0,0001</b>
	Curación	98	189,59 $\pm$ 24,68	
<b>PMB-1h</b>	Persistencia	58	87,81 $\pm$ 11,12	p<0,218
	Curación	66	98,39 $\pm$ 12,52	
<b>PMCV-1h</b>	Persistencia	58	208,24 $\pm$ 26,94	<b>p&lt;0,013</b>
	Curación	66	265,73 $\pm$ 37,01	
<b>PI-1h</b>	Persistencia	58	151,45 $\pm$ 24,01	p<0,065
	Curación	66	187,99 $\pm$ 30,88	
<b>PMB-2m</b>	Persistencia	89	97,40 $\pm$ 9,20	p<0,89
	Curación	98	87,27 $\pm$ 7,20	
<b>PMCV-2m</b>	Persistencia	89	203,49 $\pm$ 21,6	<b>p&lt;0,037</b>
	Curación	98	237,41 $\pm$ 23,6	
<b>PI-2m</b>	Persistencia	89	121,85 $\pm$ 20,6	<b>p&lt;0,0001</b>
	Curación	98	185,44 $\pm$ 23,2	

**PMB-1h:** Presión Media Basal de Reposo en la 1º hora post-tratamiento.

**PMCV-1h:** Presión Media de Contracción Voluntaria en la 1º hora post-tratamiento.

**PI-1h:** Incremento de presión desde reposo a contracción en la 1º hora post-tratamiento.

**PMB-2m:** Presión Media Basal de Reposo a los 2 meses. .

**PMCV-2m:** Presión Media de Contracción Voluntaria a los 2 meses. .

**PI-2m:** Incremento de presión desde reposo a contracción a los 2 meses..

### 1.3.2. ESTUDIO UNIVARIANTE SEGMENTADO SEGÚN TRATAMIENTO UTILIZADO DE LAS VARIABLES MANOMÉTRICAS ASOCIADAS A LA CURACIÓN DE LA FAC.

Cuando realizamos el estudio de presiones según el tratamiento utilizado, no encontramos significación en el grupo de tratamiento con NTG, mientras que en los grupos de tratamiento con DTZ o TB, el PI inicial es determinante para la curación, mientras que en las presiones de contracción, tan sólo lo son a la 1ª hora en el grupo de DTZ. Los resultados se muestran en las tablas 11,12 y 13.

Tabla 11. Perfil presivo de pacientes con FAC, tratados con NTG y evolución de la fisura

	Evolución de la fisura	N	Media $\pm$ 95%CI	p
<b>PMB</b>	Persistencia	30	91,70 $\pm$ 11,20	p<0,559
	Curación	35	98,00 $\pm$ 18,22	
<b>PMCV</b>	Persistencia	30	220,10 $\pm$ 39,20	p<0,190
	Curación	35	261,23 $\pm$ 46,60	
<b>PI</b>	Persistencia	30	140,31 $\pm$ 34,08	p<0,079
	Curación	35	191,78 $\pm$ 44,30	
<b>PMB-1h</b>	Persistencia	30	80,47 $\pm$ 11,12	p<0,109
	Curación	35	97,37 $\pm$ 16,60	
<b>PMCV-1h</b>	Persistencia	30	218,87 $\pm$ 42,30	p<0,222
	Curación	35	260,71 $\pm$ 51,10	
<b>PI-1h</b>	Persistencia	30	170,83 $\pm$ 33,12	p<0,618
	Curación	35	185,32 $\pm$ 45,12	
<b>PMB-2m</b>	Persistencia	30	99,13 $\pm$ 14,36	p<0,276
	Curación	35	88,43 $\pm$ 12,12	
<b>PMCV-2m</b>	Persistencia	30	223,07 $\pm$ 36,46	p<0,506
	Curación	35	242,09 $\pm$ 42,38	
<b>PI-2m</b>	Persistencia	30	143,55 $\pm$ 45,01	p<0,159
	Curación	35	184,56 $\pm$ 36,76	

**PMB:** Presión Media Basal de Reposo.

**PMCV:** Presión Media de Contracción Voluntaria.

**PI:** Incremento de presión desde reposo a contracción.

**PMB-1h:** Presión Media Basal de Reposo en la 1º hora post-tratamiento.

**PMCV-1h:** Presión Media de Contracción Voluntaria en la 1º hora post-tratamiento.

**PI-1h:** Incremento de presión desde reposo a contracción en la 1º hora post-tratamiento.

**PMB-2m:** Presión Media Basal de Reposo a los 2 meses. .

**PMCV-2m:** Presión Media de Contracción Voluntaria a los 2 meses. .

**PI-2m:** Incremento de presión desde reposo a contracción a los 2 meses..

Tabla 12. Perfil presivo de pacientes con FAC, tratados con DTZ y evolución de la fisura.

	<b>Evolución de la fisura</b>	<b>N</b>	<b>Media ± 95%CI</b>	<b>p</b>
<b>PMB</b>	Persistencia	28	109,14±19,14	p<0,872
	Curación	31	106,87±19,80	
<b>PMCV</b>	Persistencia	28	206,00±39,16	<b>p&lt;0,021</b>
	Curación	31	291,94±60,42	
<b>PI</b>	Persistencia	28	93,91±17,12	<b>p&lt;0,0001</b>
	Curación	31	173,71±26,48	
<b>PMB-1h</b>	Persistencia	28	95,68±20,01	p<0,782
	Curación	31	99,55±19,12	
<b>PMCV-1h</b>	Persistencia	28	196,86±32,40	<b>p&lt;0,023</b>
	Curación	31	271,39±54,40	
<b>PI-1h</b>	Persistencia	28	130,69±33,14	<b>p&lt;0,031</b>
	Curación	31	190,99±42,28	
<b>PMB-2m</b>	Persistencia	28	103,18±17,16	p<0,2777
	Curación	31	91,42±12,60	
<b>PMCV-2m</b>	Persistencia	28	211,25±37,16	<b>p&lt;0,036</b>
	Curación	31	276,00±46,04	
<b>PI-2m</b>	Persistencia	28	117,65±29,10	<b>p&lt;0,0001</b>
	Curación	31	205,59±31,14	

Tabla 13. Perfil presivo de pacientes con FAC, tratados con TOX y evolución de la fisura

	<b>Evolución de la fisura</b>	<b>N</b>	<b>Media ± 95%CI</b>	<b>p</b>
<b>PMB</b>	Persistencia	31	87,29±13,18	p<0,583
	Curación	32	81,94±13,16	
<b>PMCV</b>	Persistencia	31	178,19±36,28	p<0,069
	Curación	32	220,66±28,22	
<b>PI</b>	Persistencia	31	107,38±28,38	<b>p&lt;0,002</b>
	Curación	32	202,58±52,40	
<b>PMB-2m</b>	Persistencia	31	90,52±16,08	p<0,131
	Curación	32	81,97±11,18	
<b>PMCV-2m</b>	Persistencia	31	177,55±36,16	p<0,282
	Curación	32	194,91±28,32	
<b>PI-2m</b>	Persistencia	31	104,64±30,66	p<0,062
	Curación	32	166,87±50,60	

(En el grupo TOX no se realiza medición en la 1ª hora)

## 2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA CURACIÓN DE LA FAC.

Tras el análisis multivariante de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la curación de la FAC, observamos que tan sólo el **PI (p=0,015)** fue el único factor que se relacionó de forma independiente con la curación de la FAC. (Tabla 14).

Tabla 14. Análisis multivariante de los factores asociados a la curación de la FAC en el análisis univariante.

<i>Factor</i>	<i>ODDS RATIO</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p</i>
	<i>(OR)</i>		
<b>Sexo</b>	0,386	0,122-1,220	0,105
<b>Partos</b>	0,610	0,138-2,697	0,515
<b>Antecedentes de Partos complejos o instrumentados</b>	1,013	0,246-4,171	0,986
<b>PMCV</b>	0,999	0,992-1,006	0,802
<b>PMCV-1h</b>	1,001	0,994-1,008	0,827
<b>PI</b>	<b>1,007</b>	<b>1,001-1,013</b>	<b>0,015</b>

## 3. ESTUDIO DEL PI

### 3.1. EVALUACIÓN DEL PI

Los pacientes con FAC presentan un índice de PI más bajo que los del grupo control, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

Las presiones medias en reposo y contracción voluntaria, así como la diferencia entre ambas y el porcentaje de aumento de presión desde el reposo a la contracción voluntaria que supone esta diferencia (PI), se expresan en la Tabla 15.

Tabla 15. Presiones Medias de Reposo y Contracción en pacientes con FAC y en Grupo Control

	<b>PMB</b> (mmHg) Media ±95%CI	<b>PMCV</b> (mmHg) Media ± 95%CI	<b>PMCV-PMB</b> (mmHg) Media ± 95%CI	<b>PI</b> (%) Media ± 95%CI
FISURAS (n=187)	95,60 ± 6.7	230,74 ± 18,2	135,14 ± 14.3	154 ± 15.8*
CONTROL (n=25)	84,3 ± 14.06	234,3 ± 40.40	150 ± 33.4	200 ± 47.6

**PMB:** Presión Media Basal de Reposo.

**PMCV:** Presión Media de Contracción Voluntaria.

**PMCV-PMB:** Diferencia entre las presiones Medias de Contracción y Reposo.

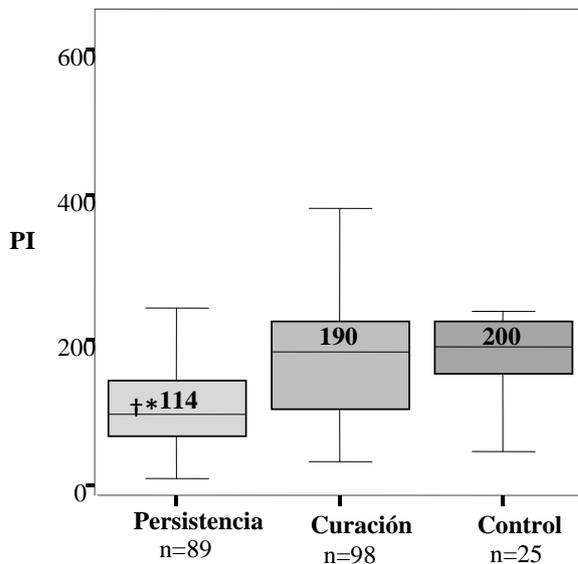
**PI:** Incremento de presión desde el reposo a contracción.

95%CI: Intervalo de confianza del 95%.

\* Diferencia significativa con el grupo control

Los pacientes que conseguían la curación de su fisura presentaban valores de PI (189.6 IC 95%: 165,1-214,1) inicialmente y sin ningún tratamiento, similares a los sujetos del grupo control (200 IC 95%: 152,2-247,6), mientras que aquellos en los que persistía la fisura registraban valores de más bajos de PI (114 IC 95%: 97,6 a 130,7), con diferencias estadísticamente significativas:  $t(112) = 5,077, p < 0.001$ . Figura 6.

Figura 6. Relación entre la evolución de la FAC y el incremento de presión media



Los datos son representados como media con el 95% de Intervalo de confianza.

Los números dentro del gráfico indican el valor del PI de cada grupo.

\*Diferencia significativa frente a grupo Control ( $p < 0.050$ ).

†Diferencia significativa frente a grupo Curación.

Al analizar los cambios de presión de los pacientes que curan su FAC antes y después de la EQ, el valor del PI está relacionado con la curación ( $p < 0,05$ ) antes y después del tratamiento, mientras que la PMB sólo es significativa ( $p < 0,05$ ) a los dos meses de tratamiento y el PMCV al principio. (Tabla 16).

Tabla 16. Cambios en el perfil presivo de pacientes con FAC, antes y después de esfinterotomía química.

Evolución de la Fisura	n	PMB (mmHg) Media $\pm$ 95% CI		PMCV (mmHg) Media $\pm$ 95% CI		PI (%) Media $\pm$ 95% CI	
		Antes	Después de 2 meses	Antes	Después de 2 meses	Antes	Después de 2 meses
<b>Persistencia</b>	89 (47,6%)	95.7 $\pm$ 8.8	97.4 $\pm$ 9.2	201 $\pm$ 22,7	203.4 $\pm$ 21,6	114,3 $\pm$ 16.5	121,9 $\pm$ 20.8
<b>Curación</b>	98 (52,4%)	95.6 $\pm$ 10.2	87.3 $\pm$ 7.3 *	257.6 $\pm$ 26,2*	237.4 $\pm$ 23,6	189,6 $\pm$ 24.7*	185,4 $\pm$ 23.3*

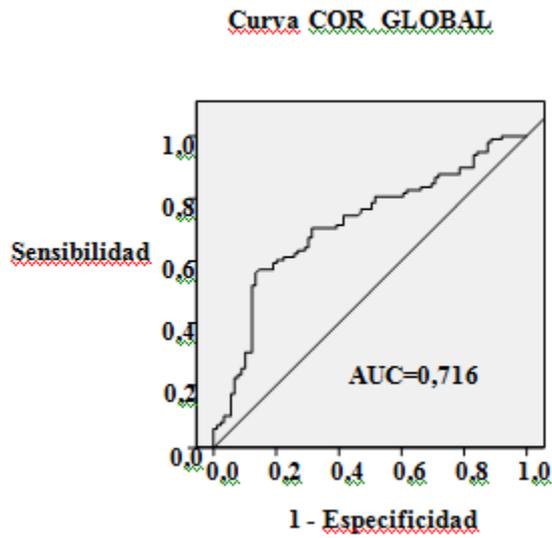
\* Diferencia significativa con el grupo Persistencia

### 3.2. PI COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA

Para validar el valor del índice PI como una prueba de diagnóstico, realizamos el cálculo de la sensibilidad y especificidad para diferentes valores del mismo mediante curvas COR. La capacidad discriminadora de la prueba para estos valores es demostrado por el área del polígono libre debajo de la curva (AUC). (Fig. 7, 8, 9 y 10).

Cuando realizamos el **análisis global** a todos los pacientes con FAC, encontramos un AUC=0,716. (Posibilidad del 71,6% de curar a un paciente con FAC escogido al azar en función de su PI). (Figura 7).

Figura 7. AUC para tratamiento

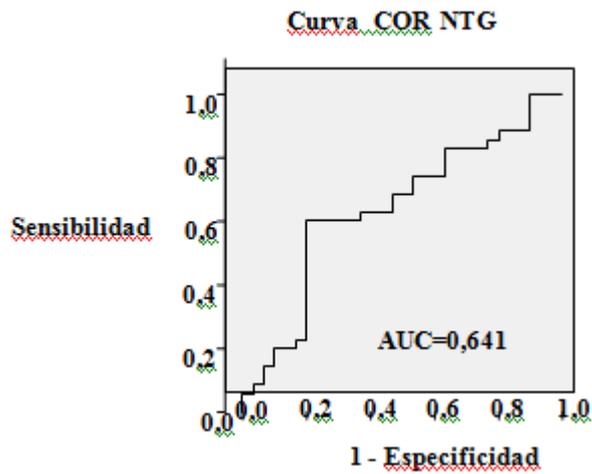


GLOBAL.

Cuando realizamos el **estudio segmentado, en función del tratamiento utilizado**, encontramos, el test positivo (predictivo de curación) en las tres modalidades de esfinterotomía química.

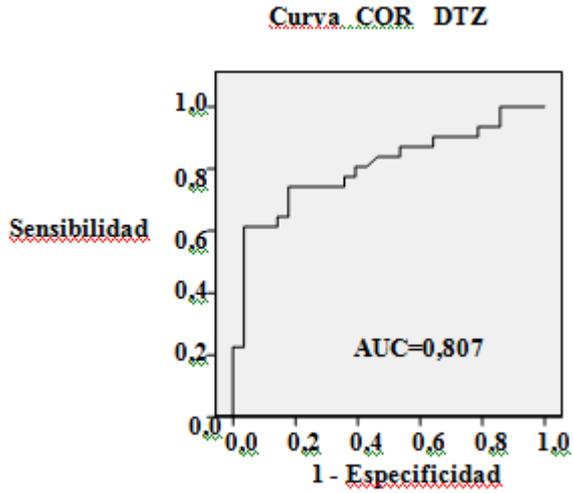
Para NTG presenta un AUC=0,641. (Figura 8).

Figura 8. AUC para tratamiento con NTG.



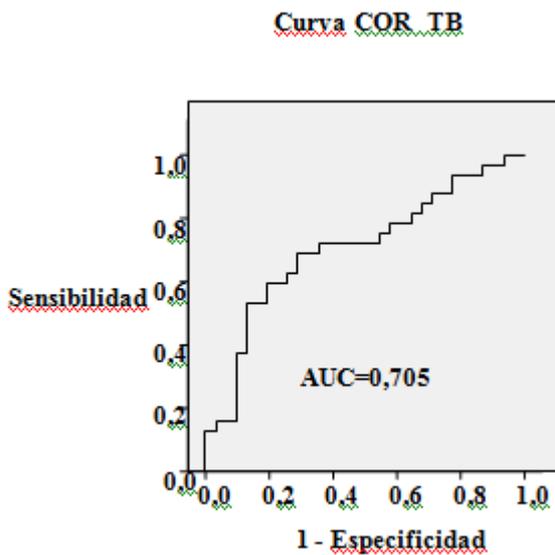
El tratamiento con DTZ presenta AUC=0,807.(Figura 9).

Figura 9: AUC para tratamiento con DTZ



El tratamiento con TB presenta un AUC=0,705. (Figura 10).

Figura 10. AUC para tratamiento con TB



### 3.3. SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE

Buscamos un valor de PI con alta sensibilidad (porcentaje de pacientes que sanan, para quienes la prueba era positiva) y una alta especificidad (porcentaje de pacientes que no curaron, para quienes la prueba fue negativa). Ciento cincuenta es un valor intermedio que cumpla con estas condiciones, con valores predictivos positivo y negativo de  $64,8 \pm 9,0\%$  y  $76,0 \pm 9,4\%$  ( $\pm 95\%$  IC) (Tabla 17) y, aunque es cierto que los valores más altos pudieran tener mayor sensibilidad, no es menos cierto que conllevan el riesgo de seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de la esfinterotomía química negativamente.

Tabla 17: Tabla de contingencia. Curación de FAC- Incremento de Presión Media %

PI	Curación (número de pacientes)		Valor Predictivo $\pm$ 95%CI
	NO	Si	
Inferior a 150	70	38	Positivo: $64.8 \pm 9.0 \%$
Superior a 150	19	60	Negativo: $76.0 \pm 9.4 \%$
Sensibilidad $\pm$ 95%CI	$78.7 \pm 8.5 \%$	-----	
Especificidad $\pm$ 95 % CI	-----	$61.2 \pm 9.7 \%$	

( $\chi^2(1)=30.397, p<0.0001$ )

Comprobamos que las fisuras con un valor de PI > 150 curan mejor (tabla 3), con diferencias estadísticamente significativas ( $X^2(1) = 30.397, p < 0,0001$ ).

Se procedió de la misma manera en función del tratamiento usado y encontrado importantes áreas bajo la curva para DTZ o TOX, mientras que para NTG necesitábamos una mayor PI (PI > 170) con el fin de definir un área importante bajo la curva (Figuras 11 y 12).

Figura 11. Curva COR Global para diferentes valores de PI

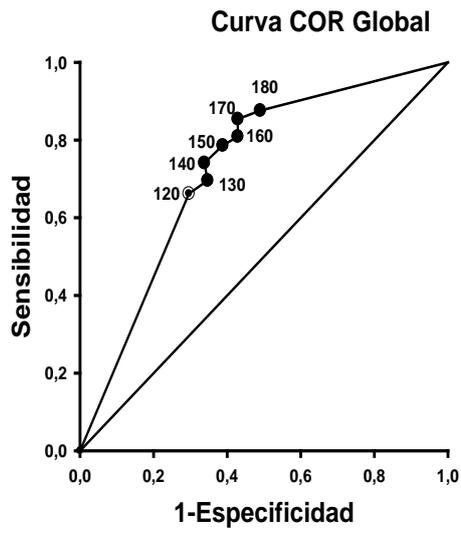
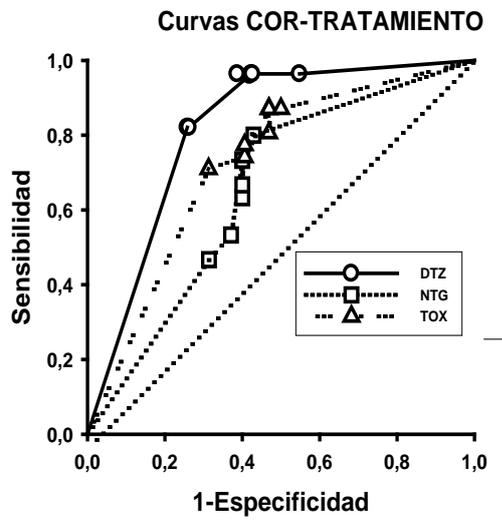


Figura 12. Curva COR por tratamiento, para diferentes valores de PI



### 3.4. VARIABLES CLÍNICAS Y PI

Se ha analizado el valor del PI, de forma global con todas las modalidades de tratamiento, encontrando que, en todas las variables clínico-demográficas el PI resulta fundamental en la curación.

En nuestro estudio no encontramos relevante la edad en cuanto a la curación. Sin embargo, la curación en el grupo de menores de 45 años va ligada a valores de  $PI > 150$  ( $p=0,001$ ) e igualmente en el grupo de mayores de 45 años a valores de  $PI > 150$  ( $p=0,004$ ).

La mayoría de los varones presentan valores de  $PI > 150$  asociados a curación ( $p=0,001$ ) y de la misma manera, la mayoría de las mujeres presentan valores de  $PI < 150$ , relacionados con la persistencia de la fisura ( $p=0,003$ ).

Los mayoría de pacientes que no tenían antecedentes de cirugía anal ( $n=90$ ) presentaban valores de  $PI > 150$  ( $n=67$ ) relacionados con la curación ( $p=0,001$ ).

De las 109 pacientes de la serie, 72 han tenido antecedentes de partos. Cuando existen antecedentes de partos la persistencia de la fisura va asociada a valores de  $PI < 150$  ( $p=0,039$ ). Cuando los partos han sido complejos o instrumentados, la persistencia de la fisura va ligada a valores de  $PI < 150$  ( $p=0,004$ ).

Los pacientes con un tiempo de evolución de la FAC inferior a 3 meses presentan una curación ligada a valores de  $PI > 150$  ( $p=0,010$ ), al igual que aquellos que llevan una evolución entre 3 y 6 meses ( $p=0,001$ ) y evoluciones superiores a 6 meses ( $p=0,003$ ).

No encontramos diferencia en la curación entre pacientes normales y estreñidos. Sin embargo en ambos grupos la curación va ligada a valores de  $PI > 150$  ( $p=0,001$ ).

Aunque las manifestaciones clínicas de dolor postdefecación, rectorragia o prurito, no son predictivas de curación de la FAC, en todos los casos en que están presentes, sea cual sea la intensidad (leve, moderada, intensa), la curación va asociada a

valores de  $PI > 150$  ( $p < 0,05$ ). Con la excepción de aquellos casos en que no existe muestra suficiente.

En cualquiera de las localizaciones de la fisura, la curación va asociada a valores de  $PI > 150$  ( $p < 0,05$ ).

En aquellas situaciones en que todos los pacientes estaban en un solo grupo (Persistencia-Curación) no fue posible realizar comparaciones y aplicar el test de Chi-cuadrado. En aquellos casos que no se ha obtenido significación existía poca representación de la muestra.

Los resultados de las variables clínicas y PI, se pueden ver en la tabla 18 (1 y 2).

Tabla 18-1. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI.  
Análisis Global.

Global-1 n=187		PI	Persistencia (n=89)	Curación (n=98)	p
<b>EDAD</b>					
Edad	<b>&lt; 45 años</b> n= 89 (47,59%)	<150	35 (68,6%)	16 (31,4%)	<b>0,001</b>
		>150	4 (10,5%)	34 (89,5%)	
	<b>&gt; 45 años</b> n=98 ( 52,40%)	<150	37 (62,7%)	22 (37,3%)	<b>0,004</b>
		>150	13 (33,3%)	26 (66,7%)	
<b>SEXO</b>					
Sexo	<b>Varón</b> n=78 (41,71%)	<150	15 (55,6%)	12 (44,4%)	<b>0,001</b>
		>150	9 (17,6%)	42 (82,4%)	
	<b>Mujer</b> n=109 (58,28%)	<150	57 (68,7%)	26 (31,3%)	<b>0,003</b>
		>150	8 (30,8)	18 (69,2%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>					
Antecedentes de Cirugía anal	<b>Si</b> n=27 (14,43%)	<150	12 (70,6%)	5 (29,4%)	<b>0,049</b>
		>150	3 (30%)	7 (70%)	
	<b>No</b> n=160 ( 85,56%)	<150	60 (64,5%)	33 (35,5%)	<b>0,001</b>
		>150	14 (20,9%)	53 (79,1%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>					
Antecedentes de partos (n=72)	<b>Si</b> n=72 (66,05%)	<150	42 (72,4%)	16 (27,6%)	<b>0,039</b>
		>150	6 (42,9%)	8 (57,1%),	
	<b>No</b> n=37 ( 33,94%)	<150	15 (60%)	10 (40%)	<b>0,015</b>
		>150	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados (n=55)	<b>Si</b> n=55 ( 50,45%)	<150	33 (78,6%)	9 (21,4%)	0,322
		>150	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
	<b>No</b> n=54 ( 49,54%)	<150	24 (58,5%)	17 (41,5%)	<b>0,004</b>
		>150	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>					
<3 meses	<b>Si</b> n= 78 ( 41,71%)	<150	35 (64,8%)	19 (35,2%)	<b>0,010</b>
		>150	8 (33,3%)	16 (66,7%)	
	<b>No</b> n=109 ( 58,28%)	<150	37 (66,1%)	19 (33,9%)	<b>0,001</b>
		>150	9 (17%)	44 (83%)	
De 3-6 meses	<b>Si</b> n=61 ( 32,62%)	<150	23 (71,9%)	9 (28,1%)	<b>0,001</b>
		>150	5 (17,2%)	24 (82,8%)	
	<b>No</b> n= 126 (67,37%)	<150	49 (62,8%)	29 (37,2%)	<b>0,001</b>
		>150	12 (25%)	36 (75%)	
> 6 meses	<b>Si</b> n= 48 ( 25,66%)	<150	14 (58,3%)	10 (41,7%)	<b>0,003</b>
		>150	4 (16,7%)	20 (83,3%)	
	<b>No</b> n=139 ( 74,33%)	<150	58 (67,4%)	28 (32,6%)	<b>0,001</b>
		>150	13 (24,5%)	40 (75,5%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>					
Ritmo Defecatorio Inicial	<b>Normal</b> n= 85 (45,45%)	<150	33 (64,7%)	18 (35,3%)	<b>0,001</b>
		>150	8 (23,5%)	26 (76,5%)	
	<b>Estreñido</b> n= 98 ( 52,40%)	<150	37 (66,1%)	19 (33,9%)	<b>0,001</b>
		>150	9 (21,4%)	33 (78,6%)	
	<b>Diarrea</b> n= 4 ( 2,13%)	<150	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,500
		>150	0 (0%)	1 (100%)	

Tabla 18-2. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI.  
Análisis Global

Global-2 n=187		PI	Persistencia (n=89)	Curación (n=98)	p
<b>CLÍNICA</b>					
Dolor Postdefecación	<b>No</b> n= 4 ( 2,13%)	<150	0 (0%)	0 (0%)	-----
		>150	1 (25%)	3 (75%)	
	<b>Leve</b> n= 23 ( 12,29%)	<150	5 (62,5%)	3 (37,5%)	<b>0,110</b>
		>150	4 (26,7%)	11 (73,3%)	
	<b>Moderado</b> n= 68 ( 36,36%)	<150	26 (70,3%)	11 (29,7%)	<b>0,001</b>
		>150	7 (22,6%)	24 (77,4%)	
	<b>Intenso</b> n= 92 (49,19%)	<150	41 (63,1%)	24 (36,9%)	<b>0,001</b>
		>150	5 (18,5%)	22 (81,5%)	
Rectorragia	<b>No</b> n= 36 ( 19,25%)	<150	12 (66,7%)	6 (33,3%)	<b>0,022</b>
		>150	5 (27,8%)	13 (72,2%)	
	<b>Leve</b> n= 96 ( 51,33%)	<150	37 (62,7%)	22 (37,3%)	<b>0,001</b>
		>150	5 (13,5%)	32 (86,5%)	
	<b>Moderada</b> n= 52 ( 27,80%)	<150	22 (71,0%)	9 (29%)	<b>0,008</b>
		>150	7 (33,3%)	14 (66,7%)	
	<b>Severa</b> n= 3 ( 1,60%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	0,667
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
Prurito	<b>No</b> n= 81 (43,31%)	<150	33 (61,1%)	21 (38,9%)	<b>0,001</b>
		>150	6 (22,2%)	21 (77,8%)	
	<b>Leve</b> n= 65 ( 34,75%)	<150	25 (71,4%)	10 (28,6%)	<b>0,001</b>
		>150	7 (23,3%)	23 (76,7%)	
	<b>Moderado</b> n= 35 ( 18,71%)	<150	12 (66,7%)	6 (33,3%)	<b>0,012</b>
		>150	4 (23,5%)	13 (76,5%)	
	<b>Intenso</b> n= 6 ( 3,20%)	<150	2 (66,7%)	1 (33,3%)	<b>0,200</b>
		>150	0 (0%)	3 (100%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Localización	<b>Posterior</b> n= 126 (67,37%)	<150	52 (68,4%)	24 (31,6%)	<b>0,006</b>
		>150	13 (26%)	37 (74%)	
	<b>Anterior</b> n= 48 ( 25,66%)	<150	15 (57,7%)	11 (42,3%)	<b>0,001</b>
		>150	4 (18,2%)	18 (81,8%)	
	<b>Derecha</b> n= 4 ( 2,13%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	0,500
		>150	0 (0%)	2 (100%)	
	<b>Izquierda</b> n= 3 ( 1,60%)	<150	0 (0%)	1(100%)	-----
		>150	0 (0%)	2 (100%)	
	<b>Dos</b> n= 6 (3,20%)	<150	4 (80%)	1 (20%)	0,333
		>150	0 (0%)	1 (100%)	

Analizamos el valor del PI, de forma individual para todas las modalidades de tratamiento, en todas las variables clínico-demográficas. Seguimos encontrando determinante el valor del PI>150 en la curación de la FAC, fundamentalmente para el grupo de tratamiento con DTZ, aunque encontramos el condicionante de la excesiva fragmentación de la serie. Al igual que en el análisis global en aquellas situaciones en que todos los pacientes estaban en un solo grupo (Persistencia-Curación) no fue posible realizar comparaciones y aplicar el test de Chi-cuadrado y en aquellos casos que no se ha obtenido significación existía poca representación de la muestra.

Los resultados se pueden apreciar en las tablas 19(1-2), 20(1-2) y 21(1-2)

Tabla 19-1. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con NTG.

19-1 NTG (n=65)		PI	Persistencia (n=30)	Curación (n=35)	p
<b>EDAD</b>					
Edad	<b>&lt; 45 años</b> n= 31 (47,7%)	<150	10 (62,5%)	6 (37,5%)	<b>0,020</b>
		>150	3 (20%)	12 (80%)	
	<b>&gt; 45 años</b> n= 34 (52,3%)	<150	11 ( 61,1%)	7( 38,9%)	0,151
		>150	6 (37,5%)	10(62,5%)	
<b>SEXO</b>					
Sexo	<b>Varón</b> n= 35 (53,8%)	<150	7 (53,8%)	6 (46,2%)	<b>0,035</b>
		>150	4 ( 18,2%)	18(81,8%)	
	<b>Mujer</b> n= 30 (46,2%)	<150	14 (66,7%)	7 (33,3%)	0,429
		>150	5 (55,6%)	4 ( 44,4%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>					
Antecedentes de Cirugía anal	<b>No</b> n= 55( 84,6%)	<150	17 ( 60,7%)	11(39,3%)	<b>0,009</b>
		>150	7 ( 25,9%)	20(74,1%)	
	<b>Si</b> n= 10 (15,4%)	<150	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,548
		>150	2 (50%)	2 (50%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>					
Antecedentes de partos (n=30)	<b>Si</b> n =22 (73,3%)	<150	12 (66,7%)	6 33,3%)	0,500
		>150	3 (75%)	1 (25%)	
	<b>No</b> n=8 (26,7%)	<150	2 ( 66,7%)	1 (33,3%)	0,622
		>150	2 (40%)	3(60%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	<b>Si</b> n= 14 (46,6%)	<150	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0,549
		>150	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
	<b>No</b> n= 16( 53,4%)	<150	6 (60%)	4 (40%)	0,670
		>150	3 (50%)	3 (50%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>					
<3 meses	<b>Si</b> n= 33 (50,8%)	<150	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,224
		>150	5 ( 41,7%)	7 (58,3%)	
	<b>No</b> n= 32 ( 49,2%)	<150	8 (61,5%)	5 ( 38,5%)	<b>0,025</b>
		>150	4 (21,1%)	15(78,9%)	
De 3-6 meses	<b>Si</b> n= 18 (27,6%)	<150	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,088
		>150	2 (20%)	8 (80%)	
	<b>No</b> n=47 ( 72,4%)	<150	16 (61,5%)	10(38,5%)	<b>0,051</b>
		>150	7 (33,3%)	14(66,7%)	
> 6 meses	<b>Si</b> n=14 (21,5%)	<150	3 ( 60%)	2 ( 40%)	0,203
		>150	2 ( 22,2%)	7 (77,8%)	
	<b>No</b> n= 51 (78,5%)	<150	18 (62,1%)	11(37,9%)	<b>0,031</b>
		>150	7 (31,8%)	15(68,2%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>					
Ritmo Defecatorio Inicial	<b>Normal</b> n= 28 (43%)	<150	9 ( 64,3%)	5 ( 35,7%)	0,064
		>150	4 (28,6%)	10(71,4%)	
	<b>Estreñido</b> n= 34 (52,3%)	<150	11( 61,1%)	7(38,9%)	0,081
		>150	5 (31,3%)	11(68,7%)	
	<b>Diarrea</b> n= 3 (4,7%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	0,667
		>150	0 (0%)	1 (100%)	

Tabla 19-2. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con NTG.

19-2 NTG (n= 65)		PI	Persistencia (n=30)	Curación (n=35)	p
<b>CLÍNICA</b>					
Dolor Postdefecación	<b>No</b> n= 2 (3,1%)	<150	0	0	-----
		>150	1 (50%)	1 (50%)	
	<b>Leve</b> n= 10 (15,4%)	<150	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,708
		>150	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
	<b>Moderado</b> n= 16 (24,6%)	<150	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,157
		>150	3 (33,6%)	6 (66,7%)	
	<b>Intenso</b> n= 37 (56,9%)	<150	15 (62,5%)	9 (37,5%)	<b>0,025</b>
		>150	3 (23,1%)	10(76,9%)	
Rectorragia	<b>No</b> n= 12 (18,5%)	<150	3 (60%)	2 (40%)	0,152
		>150	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
	<b>Leve</b> n= 35 (53,8%)	<150	13 (65%)	7 (35%)	<b>0,003</b>
		>150	2 (13,3%)	13(86,7%)	
	<b>Moderada</b> n= 18 (27,7%)	<150	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,500
		>150	6 (66,7%)	3 (33,3%)	
	<b>Severa</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
Prurito	<b>No</b> n= 27 (41,5%)	<150	10 (58,8%)	7 (41,2%)	0,147
		>150	3 (30%)	7 (70%)	
	<b>Leve</b> n= 25 (38,5%)	<150	9 (75%)	3 (25%)	<b>0,034</b>
		>150	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
	<b>Moderado</b> n= 10 (15,4%)	<150	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,708
		>150	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
	<b>Intenso</b> n= 3 (4,6%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	0,667
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Localización	<b>Posterior</b> n=49 (75,9%)	<150	17 (65,4%)	9 (34,6%)	0,704
		>150	6 (26,1%)	17(73,9%)	
	<b>Anterior</b> n= 14 (21,5%)	<150	4 (50%)	4 (50%)	<b>0,006</b>
		>150	3 (50%)	3 (50%)	
	<b>Derecha</b> n= 1(1,5%)	<150	0	0	-----
		>150	0	1 (100%)	
	<b>Izquierda</b> n=1 (1,5%)	<150	0	0	-----
		>150	0	1 (100%)	
	<b>Dos</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	

Tabla 20-1. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con DTZ.

20-1 DTZ (n=59)		PI	Persistencia (n=28)	Curación (n=31)	p
<b>EDAD</b>					
Edad	<b>&lt; 45 años</b> n= 33 (56%)	<150	14 ( 70% )	6 ( 30% )	<b>0,001</b>
		>150	0 ( 0% )	13 ( 100%)	
	<b>45 años</b> n= 26 ( 44%)	<150	13 (68,4%)	6 (31,6%)	<b>0,021</b>
		>150	1 (14,3%)	6 ( 85,7%)	
<b>SEXO</b>					
Sexo	<b>Varón</b> n= 24 (40,6%)	<150	4 (44,4%)	5 ( 55,6%)	<b>0,047</b>
		>150	1 ( 6,7%)	14 ( 93,3%)	
	<b>Mujer</b> n=35 ( 59,4%)	<150	23 ( 76,7 %)	7 ( 23,3%)	<b>0,002</b>
		>150	0 ( 0%)	5 ( 100%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>					
Antecedentes de Cirugía anal	<b>No</b> n= 53 ( 89,8%)	<150	23 (67,6%)	11 ( 32,4%)	<b>0,001</b>
		>150	1 ( 5,3%)	18 ( 94,7%)	
	<b>Si</b> n= 6 (10,2%)	<150	4 (80%)	1 (20%)	0,333
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>					
Antecedentes de partos (n=35)	<b>Si</b> n=22 ( 62,8%)	<150	15 (83,3%)	3 (16,7%)	0,385
		>150	0 (0%)	4 (100%)	
	<b>No</b> n= 13 (37,2%)	<150	8 (66,7%)	4 (33,3%)	<b>0,005</b>
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	<b>Si</b> n=19 (54,3%)	<150	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,375
		>150	0 (0%)	4 (100%)	
	<b>No</b> n= 16 (45,7%)	<150	10 (66,7%)	5 (33,3%)	<b>0,004</b>
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>					
<3 meses	<b>Si</b> n= 26 (44%)	<150	13 ( 65%)	7 (35%)	<b>0,052</b>
		>150	1 ( 16,7%)	5 ( 83,3%)	
	<b>No</b> n= 33 (56%)	<150	14 ( 73,7%)	5 ( 26,3%)	<b>0,001</b>
		>150	0 ( 0% )	14 ( 100%)	
De 3-6 meses	<b>Si</b> n= 17 (28,8%)	<150	8 ( 80%)	2 ( 20%)	<b>0,002</b>
		>150	0 ( 0% )	7 ( 100%)	
	<b>No</b> n= 42( 71,2%)	<150	19 ( 65,5%)	10 (34,5%)	<b>0,001</b>
		>150	1 ( 77%)	12 ( 92,3%)	
> 6 meses	<b>Si</b> n= 16 (27,2%)	<150	6 ( 66,7%)	3 ( 33,3%)	<b>0,010</b>
		>150	0 (0%)	7 (100%)	
	<b>No</b> n= 43 (72,8%)	<150	21 (70%)	9 (30%)	<b>0,001</b>
		>150	1(7,7%)	12 (92,3%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>					
Ritmo Defecatorio Inicial	<b>Normal</b> n= 25 (42,4%)	<150	13 (72,2%)	5 (27,8%)	<b>0,014</b>
		>150	1 (14,3%)	6 (85,7%)	
	<b>Estreñido</b> n= 34 (57,6%)	<150	14 (66,7%)	7 (33,3%)	<b>0,001</b>
		>150	0 (0%)	13 (100%)	
	<b>Diarrea</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	

Tabla 20-2. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con DTZ

20-2 DTZ (n=59)		PI	Persistencia (n=28)	Curación (n=31)	p
<b>CLÍNICA</b>					
Dolor Postdefecación	<b>No</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
	<b>Leve</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
	<b>Moderado</b> n= 26 (44%)	<150	12 (85,7%)	2 (14,3%)	<b>0,001</b>
		>150	1 (8,3%)	11(91,7%)	
	<b>Intenso</b> n= 33 (56%)	<150	15 (60%)	10(40%)	<b>0,003</b>
		>150	0 (0%)	8 (100%)	
Rectorragia	<b>No</b> n= 4 (6,8%)	<150	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0,750
		>150	1 (100%)	0 (0%)	
	<b>Leve</b> n= 32 (54,2%)	<150	14 (66,7%)	7 (33,3)	<b>0,001</b>
		>150	0 (0%)	11 (100%)	
	<b>Moderada</b> n= 20 (33,9%)	<150	10 (76,9%)	3 (23,1%)	<b>0,002</b>
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
	<b>Severa</b> n= 3 (5,1%)	<150	1 ( 50%)	1 (50%)	0,667
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
Prurito	<b>No</b> n= 27 (45,7%)	<150	10 (62,5%)	6 (37,5%)	<b>0,001</b>
		>150	0 (0%)	11 (100%)	
	<b>Leve</b> n= 18 (30,5%)	<150	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0,066
		>150	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
	<b>Moderado</b> n=13 (22,1%)	<150	8 (80%)	2 (20%)	<b>0,035</b>
		>150	0 (0%)	3 (100%)	
	<b>Intenso</b> n= 1 (1,7%)	<150	1 (100%)	0 (0%)	-----
		>150	0	0	
<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Localización	<b>Posterior</b> n= 35 (59,3%)	<150	19 (76%)	6 (24%)	<b>0,051</b>
		>150	1 (10%)	9 (90%)	
	<b>Anterior</b> n= 15 (25,4%)	<150	4 (50%)	4 (50%)	<b>0,001</b>
		>150	0 (0%)	7 (100%)	
	<b>Derecha</b> n= 3 (5,1%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	0,667
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
	<b>Izquierda</b> n= 2 (3,4%)	<150	0 (0%)	1 (100%)	-----
		>150	0 (0%)	1 (100%)	
	<b>Dos</b> n= 4 ( 6,8%)	<150	3 (100%)	0 (0%)	0,250
		>150	0 (0%)	1 (100%)	

Tabla 21-1. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con TOX.

21-1 TOX(n=63)		PI	Persistencia (n=31)	Curación (n=32)	p
<b>EDAD</b>					
Edad	<b>&lt; 45 años</b> n= 25 (39,6%)	<150	11 (73,3%)	4 (26,7%)	<b>0,003</b>
		>150	1 (10%)	9 (90%)	
	<b>&gt; 45 años</b> n= 38 (60,4%)	<150	13(59,1%)	9 (40,9%)	0,162
		>150	6(37,5%)	10(62,5%)	
<b>SEXO</b>					
Sexo	<b>Varón</b> n= 19 (30%)	<150	4 (80%)	1 (20%)	0,071
		>150	4 (28,6%)	10(71,4%)	
	<b>Mujer</b> n= 44 (70%)	<150	20 (62,5%)	12(37,5%)	<b>0,029</b>
		>150	3 (25%)	9 (75%)	
<b>ANTECEDENTES DE CIRUGÍA ANAL</b>					
Antecedentes de Cirugía anal	<b>No</b> n= 52 (82,5%)	<150	20 (64,5%)	11(35,5%)	<b>0,011</b>
		>150	6 (28,6%)	15(71,4%)	
	<b>Si</b> n= 11 (17,5%)	<150	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,175
		>150	1 (20%)	4 (80%)	
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA</b>					
Antecedentes de partos (n=44)	<b>Si</b> n= 28 (63,6%)	<150	15 (68,5%)	7 (31,8%)	<b>0,058</b>
		>150	3 (50%)	3 (50%)	
	<b>No</b> n= 16 ( 36,4%)	<150	5 (50%)	5 (50%)	0,358
		>150	0 (0%)	6 (100%)	
Antecedentes de Partos complejos o instrumentados	<b>Si</b> n= 22 (50%)	<150	12 (75%)	4 (25%)	0,178
		>150	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
	<b>No</b> n= 22 (50%)	<150	8 (50%)	8 (50%)	0,096
		>150	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>					
<3 meses	<b>Si</b> n= 19 ( 30,2%)	<150	9 (69,2%)	4 (30,8%)	0,166
		>150	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
	<b>No</b> n= 44 (69,8%)	<150	15 (62,5%)	9 (37,5%)	<b>0,014</b>
		>150	5 (25%)	15 (75%)	
De 3-6 meses	<b>Si</b> n= 26 (41,2%)	<150	10(71,4%)	4 (28,6%)	<b>0,024</b>
		>150	3 (25%)	9 (75%)	
	<b>No</b> n= 37 (58,8%)	<150	14 (60,9%)	9 (39,1%)	<b>0,058</b>
		>150	4 (22,2%)	10(71,4%)	
> 6 meses	<b>Si</b> n= 18 ( 28,5%)	<150	5 (50%)	5 (50%)	0,278
		>150	2 (25%)	6 (75%)	
	<b>No</b> n= 45 (71,5%)	<150	19 (70,4%)	8 (29,6%)	<b>0,006</b>
		>150	5 (27,8%)	13(72,2%)	
<b>HÁBITO INTESTINAL</b>					
Ritmo Defecatorio Inicial	<b>Normal</b> n= 32 (50,7%)	<150	11 (57,9%)	8 (42,1%)	<b>0,055</b>
		>150	3 (23,1%)	10(76,9%)	
	<b>Estreñido</b> n= 30 ( 47,7%)	<150	12 (70,6%)	5 (29,4%)	<b>0,035</b>
		>150	4 (30,8%)	9 (69,2%)	
	<b>Diarrea</b> n= 1 (1,6%)	<150	1(100%)	0	-----
		>150	0	0	

Tabla 21-2. Relación de la variables clínicas con la evolución de la fisura y PI en pacientes tratados con TOX.

21-2 TOX (n=63)		PI	Persistencia (n=31)	Curación (n=32)	p
<b>CLÍNICA</b>					
Dolor Postdefecación	<b>No</b> n= 2 (3,2%)	<150	0	0	-----
		>150	0	2 (100%)	
	<b>Leve</b> n= 13 (20,6%)	<150	4 (80%)	1 (20%)	0,086
		>150	2 (25%)	6 (75%)	
	<b>Moderado</b> n= 26 (41,3%)	<150	9 (56,3%)	7(43,7%)	0,184
		>150	3 (30%)	7 (70%)	
	<b>Intenso</b> n= 22 ( 34,9%)	<150	11 (68,8%)	5 (31,3%)	0,155
		>150	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Rectorragia	<b>No</b> <b>n= 20 ( 31,7%)</b>	<150	7 (70%)	3 (30%)	0,089
		>150	3 (30%)	7 (70%)	
	<b>Leve</b> n= 29 (46%)	<150	10 (55,6%)	8(44,4%)	0,135
		>150	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
	<b>Moderada</b> n= 14 (22,3%)	<150	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,063
		>150	1 (20%)	4 (80%)	
	<b>Severa</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
Prurito	<b>No</b> n= 27 (42,8%)	<150	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0,472
		>150	3 (50%)	3 (50%)	
	<b>Leve</b> n= 22 (35%)	<150	8 (72,7%)	3 (27,3%)	<b>0,015</b>
		>150	2 (18,2%)	9 (81,8%)	
	<b>Moderado</b> n= 12 (19%)	<150	3 (60%)	2 (40%)	0,311
		>150	2 (28,6%)	5 (71,4%)	
	<b>Intenso</b> n= 2 (3,2%)	<150	0	0	-----
		>150	0	2 (100%)	
<b>LOCALIZACIÓN</b>					
Localización	<b>Posterior</b> n= 42 (66,6%)	<150	16 (64%)	9 (36%)	<b>0,015</b>
		>150	6 (35,3%)	11(64,7%)	
	<b>Anterior</b> n= 19 (30,2%)	<150	7 (70%)	3 (30%)	<b>0,065</b>
		>150	1 (11,1%)	8 (88,9%)	
	<b>Derecha</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
	<b>Izquierda</b> n= 0	<150	0	0	-----
		>150	0	0	
	<b>Dos</b> n= 2 ( 3,2%)	<150	1 (50%)	1 (50%)	-----
		>150			



## **V – DISCUSIÓN**



El notable deterioro de la calidad de vida en los pacientes con FAC<sup>261</sup> hace necesario un tratamiento efectivo que consiga la curación lo más rápidamente posible.

Los datos disponibles en los diversos estudios investigando la curación de las FAC son muy heterogéneos, con un alto grado de solapamiento entre las tasas de cicatrización de la fisura para las diferentes modalidades de tratamiento. Bernal et al<sup>117</sup> han señalado que los resultados clínicos dispares obtenidos por diferentes autores podría deberse a la composición de los excipientes que acompañan al principio activo. Además, muchos estudios han permitido la incorporación de nuevas modalidades de tratamiento al tratamiento primario en caso de fracaso del mismo, con lo que la comparación entre diferentes estudios es difícil. Los resultados a largo plazo acerca del seguimiento también son incompletos debido a los pobres las tasas de seguimiento y la frecuencia de pacientes que buscan tratamiento alternativo en el tiempo de seguimiento.

Esta heterogeneidad se puede atribuir a varios factores: la inclusión de las fisuras agudas, la inclusión de pacientes que se habían sometido antes a otras modalidades de tratamiento previo y es probable que tengan fisuras recalcitrantes que no sanan y finalmente las diferencias entre los diversos estudios para determinar cuál es el punto final de curación de la fisura.

La curación de la fisura es un criterio muy subjetivo. Así, unos consideran éxito del tratamiento la completa cicatrización. Este es el criterio más objetivo y estandarizable y es una buena medida del resultado<sup>40</sup>. Para otros, el éxito vendría dado por la desaparición del dolor anal y/o fisura<sup>117,119</sup> o, simplemente, por el alivio del dolor y satisfacción del paciente<sup>120</sup>.

Estamos de acuerdo con Puche, José J. et al<sup>116</sup>. cuando considera como medidas de resultado tanto la curación como la mejoría clínica ya que aun considerando que esta última es menos objetiva, pensamos que es adecuada, dado que la EQ se plantea como alternativa a la cirugía y habrá sido eficaz siempre que haya producido un alivio suficiente del dolor como para evitar la realización de una esfinterotomía. La consideración de éxito basada solo en la completa cicatrización de la fisura clasificaría como fracaso a pacientes que no precisan tratamientos adicionales.

Las terapias convencionales dentro de la EQ incluyen habitualmente pomadas de NTG y DTZ y las inyecciones de TOX. No existe una única terapia farmacológica que haya demostrado ser superior a las demás. Las tasas de curación con las diversas modalidades son similares, con estudios sobre TOX que informan tasas de 27%<sup>79</sup>, el 43%<sup>65</sup>, el 73%<sup>262</sup> y el 96%<sup>18</sup>, estudios sobre DTZ que informan tasas de 47%<sup>123</sup>, el 67%<sup>106</sup>, el 77%<sup>114</sup> y el 89%<sup>112</sup> y estudios sobre NTG que informan de tasas de curación del 40,4%<sup>29</sup>, el 46%<sup>30</sup>, el 49%<sup>263</sup>, el 68%<sup>27</sup> y 86%<sup>114</sup>. Las tasas de incontinencia también son similares entre los estudios y son generalmente bajas y con efectos reversible.

Los excelentes resultados obtenidos en los años 1996–1997 en varios ensayos controlados con la aplicación tópica de NTG al 0,2%, con curación de alrededor de 2/3 de FAC<sup>47,41,42,7</sup> y mejoría clínica de hasta el 100%<sup>41</sup> no han sido corroborados en la última revisión Cochrane con el metanálisis de Nelson<sup>170</sup> en donde muestra como la NTG, la TOX y la cirugía tuvieron tasas de respuesta global de alrededor del 55%, 65% y 85% respectivamente para tratamiento de FAC<sup>40</sup> y en donde la curación con NTG es sólo ligeramente superior que con placebo<sup>28,29,48</sup>, además de tener una alta tasa de curaciones espontáneas. Posteriormente en el 2010 la Asociación de cirujanos colorrectales de Norteamérica (ASCRS) informa de tasas de curación superiores al placebo en NTG Y TOX y no concluyentes para DTZ.

Nuestra tasa de curación de alrededor del 50% (Tabla 5. Pag 82) para las tres modalidades de tratamiento, están muy en consonancia con los resultados más recientes de otros grupos<sup>62,264, 265</sup> y no se observaron diferencias entre los tres medicamentos utilizados .

Las bajas tasas de curación de la EQ<sup>175</sup> ha resultado preocupante y ha llevado a la utilización de terapias combinadas tratando de mejorar estos resultados, comprobando con ello, que aunque el tiempo de curación puede ser más prolongado se pueden conseguir índices de curación elevados permitiendo que hasta el 72% de los pacientes consigan la curación manteniendo intacto su esfínter<sup>266</sup>. Se ha informado después de fisurectomía combinado con la inyección de TOX, de tasas de curación (83,3%) poco menos exitosas que la ELI (98,7%)<sup>93</sup>.

Entendemos por tanto, que el tratamiento de la FAC puede pasar por una perfecta coexistencia y utilidad de ambas esfinterotomías, con un tratamiento secuencial<sup>267-269</sup>, escalonado, usando primero aquellos procedimientos menos costosos<sup>77</sup> y con menos efectos secundarios<sup>270</sup> dejando la ELI como procedimiento de segunda línea cuando falle la EQ<sup>57</sup> o en casos de dolor intratable<sup>271</sup>, quedando establecido el reto en la mejor manera posible de seleccionar a los candidatos a una u otra alternativa, identificando a los pacientes que no van a curar con EQ, para poder ser dirigidos a ELI, evitando el largo e incómodo camino que supone el tratamiento médico con una eficacia moderada entre el 30 y el 80% y la necesidad de prolongarlo más de 8 semanas.

Por todo ello, el objetivo de nuestro trabajo se ha centrado, en tratar de identificar fundamentalmente mediante estudio manométrico, aquellos factores o variables predictivos de curación que puedan ayudar a seleccionar previamente y antes de cualquier tipo de tratamiento a aquellos pacientes que no van a curar con EQ. Los nuevos Laboratorios de fisiología anorrectal de las Unidades de Coloproctología pueden ser de gran utilidad en la identificación de factores predictivos de curación o recurrencia<sup>253</sup> que inclinen el tratamiento en un camino u otro.

La **MANOMETRÍA ANORRECTAL** puede ser uno de los recursos útiles y sencillos<sup>215</sup> en la exploración y valoración de la FAC que ayude en la selección de pacientes candidatos a tratamiento conservador.

Aunque tradicionalmente se ha supuesto que la mayor parte de las fisuras cursan con hipertonía<sup>220,224</sup>, el perfil presivo de los pacientes con fisura anal puede ser muy amplio, de manera que se pueden encontrar presiones normales hasta en el 52% de los pacientes<sup>225</sup>. Este perfil presivo puede depender de muchos factores, como la localización<sup>39</sup> diámetro del EAI<sup>227</sup>, altura del registro<sup>228</sup> sexo, multiparidad o edad<sup>229</sup> lo que añadido al dudoso valor que puede aportar la simple exploración digital<sup>230-233</sup> refuerza el interés que pueda tener el uso de la manometría en estos pacientes.

El conocimiento de las características presivas de cada paciente, nos puede ser útil, por una parte en la identificación de esas fisuras que cursan con presiones normales o con hipotonía en las que la ELI podría ser perjudicial y por otra en poder seleccionar a los pacientes en los que no se puede esperar una curación con la E Q.

Son demasiados los factores que pueden influir en la presión anal, tanto en sujetos normales como en pacientes con FAC, por ello, la comparación estadística de estos sujetos sólo se podrá establecer homogenizando variables como edad o sexo<sup>234,235</sup> o tratando de comparar con un grupo de individuos normales<sup>224</sup>. Es por ello, que hemos tratado de contribuir en esta homogenización expresando los resultados relativos a incrementos de presión en forma de porcentaje para minimizar el sesgo que puedan suponer los datos cuantitativos y referenciados a un grupo control de individuos sanos.

Parece mayoritariamente aceptado que en la génesis y mantenimiento de la fisura anal está implicada la alta presión que se produce en el EAI comprometiendo el flujo sanguíneo en el canal anal distal. Pero, si la hipertonia del esfínter anal es responsable de la fisura anal crónica, debería ser posible poder demostrar una correlación entre la alta presión del esfínter anal y las tasas de curación después de la esfinterotomía química<sup>225,226</sup>. Sin embargo, como ya hemos comentado, diferentes estudios han demostrado que existe una gran variación tanto en la presión de reposo (principalmente debido al EAI) y la presión de contracción voluntaria (provocada por el EAE). Es por ello y dada esta gran variabilidad en el perfil de presión, que no es de extrañar que la curación de la fisura anal no puede ser correlacionada con la reducción de la PMB<sup>162,227,236</sup>.

Se suscitan muchas dudas cuando hemos reducido la presión anal y no hemos conseguido curar la FAC<sup>272,273</sup>. Quizás la respuesta la tengan ciertos factores de relajación vascular (difosfato de adenosina (ADP), adenosín trifosfato (ATP), 5-hidroxitriptamina (5-HT), factor de activación plaquetario, así como trombina y sustancia P) como responsables de esta relajación<sup>272-274</sup>. Existe evidencia de que si el endotelio está traumatizado, los productos de degradación plaquetarios ocasionan contracción de la musculatura lisa<sup>275</sup>. Son los mismos productos que relajan la capa muscular de las arteriolas, cuando el endotelio está intacto. Sin embargo un trauma, como la FAC, rompe la retroalimentación y la agregación plaquetaria controlada por el NO y la prostaciclina. El área de la FAC es un lugar donde se disminuye la liberación de NO por las células de regeneración<sup>58,272</sup>. Una pequeña GTPasa codificada por el gen RhoA juega un papel clave en el mantenimiento del tono basal del EEI<sup>276</sup>.

Además, existe evidencia adicional de que las toxinas bacterianas son capaces de inducir la contracción de las células endoteliales a través de la vía Rho / Rhokinase<sup>277</sup>. También recientemente se han implicado un gran número de sustancias como la Endotelina-1 (ET-1) producidas por activación endotelial en pacientes con FAC e implicadas en la cronicidad de la fisura<sup>278</sup>. Estos mecanismos químicos juegan un papel clave tanto en la curación de heridas crónicas<sup>274,236,279</sup>, como en la cicatrización de la FAC.

En el mismo sentido, Madalinski et al.<sup>254,58</sup> postulan, que la presencia de un endotelio vascular conservado es fundamental para proporcionar la elasticidad de los esfínteres anales con una mejor preservación del flujo sanguíneo muscular, reduciendo así el riesgo de trauma isquémico y sus complicaciones. Así, ellos hipotetizan que el fracaso del tratamiento va a depender de una disminución de "elasticidad" de los esfínteres anales, ya que cuando se daña el endotelio los productos de degradación plaquetarios y la trombina ocasionan contracción del músculo liso<sup>254,58</sup>, y el flujo sanguíneo se reduce. De manera que, la eficacia en la curación de la esfinterotomía química puede depender del grado de deterioro funcional sufrido por los esfínteres anales y su vascularización. En la actualidad, no existe un método válido para determinar la elasticidad en los pacientes con FAC, y sólo el perfil de presión determinado por la manometría anal es utilizado rutinariamente para evaluar estas alteraciones de la función anorrectal<sup>280</sup>.

Todo parece indicar que todavía existen dudas en el conocimiento de la fisiología esfinteriana y que los nuevos trabajos nos obligan a tratar de entender el esfínter anal como una unidad funcional que responde ante la FAC con una serie de mecanismos bioquímicos que habrá que tener en cuenta. Hoy en día, quizás debamos de aceptar que la curación de la FAC es la resultante de la acción de varios procesos químicos. En base a estos argumentos, todo parece indicar que el objetivo de cualquier procedimiento que intente curar la FAC debe ser la mejora de la capacidad de estiramiento de "los esfínteres anales y la disminución de las sustancias químicas contracturantes aunque alternativamente, la infección también pueda generar problemas con la curación de la fisura<sup>274,281,282</sup>.

A pesar de todo esto, la mayoría de tratamientos químicos o quirúrgicos se han dirigido a reducir la hipertonia. En la actualidad, la EQ es el "entry level" de tratamiento. En el presente estudio, se utilizó NTG, DTZ o TOX para la realización de

la EQ. Se pudo comprobar cómo la curación de la FAC se asoció a una disminución significativa de la PMB (Tabla 17, pag 104), lo que está bastante de acuerdo con la hipótesis de que la fisura anal crónica está relacionada con un esfínter anal interno hipertónico.

Sin embargo, al analizar el perfil de presión presente en estos pacientes al inicio y antes de ningún tratamiento, se encontró que ninguna de las presiones, tanto de reposo (PMB) o de contracción (PMCV) son predictivos de curación cuando se analizan separadamente como valores independientes. Además, en los pacientes con FAC, ni PMB ni PMCV son diferentes de los sujetos del grupo control (Tabla 16, pag 101). Esto no es sorprendente debido a la gran variabilidad existente en los perfiles de presión referidos previamente<sup>61,225-229</sup> y que observamos igualmente en los sujetos del grupo control de nuestro estudio. Algunos estudios muestran que las fisuras asociadas con presiones anales normales curan después de esfinterotomía quirúrgica<sup>162</sup> mientras que otros estudios no muestran correlación entre la presión de reposo y el resultado final de la FAC<sup>227</sup>, lo que sugiere que la mera determinación del perfil de presión (PMB o PMCV) no basta para predecir la curación.

Nuestros resultados muestran que la PMB no es predictiva de curación y tan sólo 2 meses después del tratamiento, los pacientes que han curado presentan diferencias significativas frente a los que no lo han hecho. La PMCV, al contrario; puede resultar predictiva de curación antes de ningún tratamiento, aunque al final del tratamiento no se mantenga significativa.

Parece pues, coherente asumir la valoración de ambas presiones, de reposo y de contracción en una FAC, a pesar de que tradicionalmente se ha venido asumiendo la poca participación de de la PMCV en la etiopatogenia y curación de la fisura anal dada las pocas variaciones de presión que experimentaba<sup>253</sup>. Sin embargo los resultados en este sentido no parecen concluyentes, Prohm et al. encuentran disminución en la PMCV tras ELI cuando en realidad sólo se ha actuado sobre el EAI<sup>230</sup>.

Así, aunque la PMB o PMCV no sean predictivas de curación cuando se estudian separadamente, comprobamos que si existen diferencias en los perfiles de presión de los pacientes que han curado, frente a los que ha fracasado el tratamiento. De manera que, cuando analizamos las presiones de reposo y contracción conjuntamente y

evaluamos el incremento de presión que realiza el paciente desde el reposo a la contracción voluntaria (PMCV-PMB) si encontramos diferencias. Este incremento neto de la presión durante la contracción voluntaria que expresamos en forma de porcentaje de incremento de la PMB ( índice PI), ha resultado ser el único factor que se manifiesta significativo en el análisis multivariante, permaneciendo así antes y después del tratamiento (Tabla 17, pag 104) .

Cuando analizamos este valor de PI en pacientes con FAC, encontramos valores muy por debajo del grupo control, siendo la diferencia entre ambos significativa. (Tabla 16, pag 101).

Nuestros resultados sugieren que el PI puede ser un índice del estado funcional de los esfínteres anales y que el esfínter anal ha de ser considerado como una unidad funcional de ambos esfínteres y que por consiguiente en su estudio deban de ser evaluadas ambas presiones. En apoyo de esta interpretación está el hecho de que los pacientes que conseguían la curación de su fisura presentaban valores de PI (189,6 IC 95%: 165,1-214,1) inicialmente y sin ningún tratamiento, similares a los sujetos del grupo control (200 IC 95%: 152,2-247,6), mientras que aquellos en los que persistía la fisura registraban valores de más bajos de PI (114 IC 95%: 97,6 a 130,7), con diferencias estadísticamente significativas:  $t(112) = 5,077$ ,  $p < 0.001$ . . (Figura 7, pag 102)

Hemos utilizado las curvas COR como test diagnóstico con una alta sensibilidad y alta especificidad capaz de discriminar los valores de PI que determinan la curación o la persistencia de la FAC. (Figuras 7, 8, 9 y 10, pags 102,103).

Nuestros valores globales para FAC (AUC=0,716) nos indica que existe un 71,6% de probabilidad de que el diagnóstico realizado a un enfermo es más correcto que el de una persona sana escogida al azar. (Figura 7, pag 102). Disponemos del 71,6% de posibilidades de acertar en la curación utilizando EQ. Podemos comprobar las diferentes AUC para las diferentes modalidades de tratamiento (**NTG**:AUC=0,641; **DTZ**:AUC=0,807; **TOX**:AUC=0,705). De esta manera, tendremos una probabilidad del 80 % de curación en un paciente elegido al azar tratado con DTZ.

Hemos tratado de definir un valor de PI que determinara la positividad de la prueba. Considerando únicamente los valores de sensibilidad y especificidad no es posible seleccionar el punto de corte idóneo para la aplicación concreta de la prueba diagnóstica. Para determinar cuál de las posibles combinaciones Sensibilidad/Especificidad es la más apropiada, es necesario considerar diferentes variables; económicas, naturaleza de la enfermedad, riesgo de clasificar a un individuo erróneamente, consecuencias de los errores, etc. Nos decantamos hacia aquellas figuras de alta sensibilidad, ya que el riesgo de tener falsos positivos no haría sino aumentar el número de pacientes que tratamos con tratamiento conservador y por lo tanto no serían derivados a ELI evitando el riesgo de incontinencia, con una mejor calidad de vida y un menor costo.

El valor umbral de PI de 150 fue elegido convencionalmente como el punto que da la salida más perpendicular a la diagonal de la curva en el gráfico además de mantener un equilibrio entre Sensibilidad y Especificidad. Los pacientes con PI superiores a 150 (Tablas 18, 19, 20 y 21, pags 109-115) cumplen con estas características de sensibilidad y especificidad, con importante área bajo la curva (en torno a 0,7-0,8) (Figura 11, pag 105) sugiriendo que es un valor positivo e indicativo de que la EQ puede ocasionar la curación, mientras que con PI de menos de 150 consideraríamos (ELI) u otras alternativas en el caso de existir factores predictivos de la incontinencia.

Cuando analizamos el valor del test con los diferentes tratamientos utilizados (Figura 12, pag 105), continuamos confirmando su validez, aunque en el caso de NTG quizás el test pueda no resultar tan predictivo, precisando valores de PI predictivos de curación más altos ( $PI > 170$ ). Por otra parte, no se observó efecto diferente de la NTG y DTZ frente a la toxina botulínica, aunque la TOX podría disminuir la presión de contracción voluntaria, así como la presión de reposo y reducir así el PI, mientras que la NTG y DTZ relajarían sólo el músculo liso. Sin embargo, según lo indicado por Jones<sup>265</sup> la fisiología anorrectal después de las inyecciones de toxina botulínica sugiere que el efecto predominante de la droga radica en la presión de reposo. Así que, como hemos encontrado en nuestro estudio, la toxina botulínica parece imitar los efectos de DTZ y NTG y ningún efecto diferente entre los distintos fármacos se observó en nuestro estudio. Además, una disminución de la presión de contracción voluntaria, así como en

la presión de reposo sólo reducirá el PI si la disminución de la presión de contracción es mayor que la observada en la presión de reposo.

Así pues, la manometría puede dar una información importante sobre el estado funcional del esfínter, y puede predecir la respuesta de la FAC con el tratamiento conservador permitiendo predecir su evolución y hacer una elección más apropiada y oportuna del tratamiento oportuno.

Otros grupos han tratado igualmente de identificar a los pacientes candidatos de uno o de otro tratamiento. Thornton et al<sup>236</sup> aplican un sistema de puntuación según el grado de exposición del EAI (0 = sanó; 1 = FAC con el músculo expuesto, 2 = fisura más profunda con el EAI profundamente expuesto, 3 = fisura profunda debilitado; 4 = fisura profunda socavado además absceso o una fístula ) y observan que la curación clínica de la FAC está correlacionada positivamente con una puntuación menor, una mayor PMCV pretratamiento y un mayor porcentaje de reducción de la PMCV tras la aplicación de NTG tópica.

Nuestro grupo<sup>82</sup>, mediante la evaluación de las presiones de reposo y contracción voluntaria iniciales y sin ningún tratamiento, muestra la probabilidad de curación en las FAC con un PI mayor de 150.

Placer et al<sup>119</sup>, utilizan la como test de predicción la respuesta al DTZ tópico al 2% con disminución del dolor durante la deposición durante 7-10 días (los pacientes que presentaban mejoría inicial, curaban el 94,6% ). En ausencia de mejoría hay que proponer a los pacientes tratamiento quirúrgico, sin prolongar tratamientos médicos de dudosa eficacia. Así consiguen evitar la cirugía a corto plazo en un 62% de los pacientes.

## **EVOLUCIÓN DE LA FISURA SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PI.**

La validez de la capacidad predictiva del índice PI la comprobamos analizando su relación con las variables clínicas objetos del estudio y la curación de la FAC.

La FAC se suele encontrar en cualquier **EDAD** y en ambos sexos, aunque quizás sea más prevalente entre adultos entre 20 y 50 años. Por debajo de los 20 años se detectan pocas fisuras y lo más habitual es que se trate de formas agudas fácilmente manejables. Por encima de los 50 años disminuye la incidencia, pero sin embargo la tendencia a la evolución crónica es cada vez mayor<sup>14</sup>.

Los estudios sobre los efectos del envejecimiento en las presiones anales son contradictorios, especialmente con los cambios en la PMB ya que para algunos grupos no es valorable<sup>283,285</sup> mientras para otros es claramente significativo el descenso con la edad<sup>286,287</sup> fundamentalmente debido a la fibrosis del esfínter<sup>288</sup>. Los estudios parecen más uniformes cuando se refieren a la PMCV<sup>285, 287, 289, 290</sup> asumiendo todos ellos un descenso de la misma con la edad, tanto en hombres como mujeres<sup>283,286</sup> debido principalmente a una disminución de la masa muscular<sup>288</sup> aunque puedan influir además, la pérdida de inervación neurogénica, el aumento del tiempo de latencia<sup>285</sup> o la elongación pudenda en el parto en las mujeres<sup>291,292</sup>.

En nuestro estudio no encontramos diferencias importantes en la PMB y PMCV entre mayores y menores de 45 años ni en cuanto a la curación de la FAC en ambos grupos. Sin embargo, la curación en el grupo de menores de 45 años va ligada a valores de PI>150 (P=0.001) e igualmente en el grupo de mayores de 45 a valores de PI>150 (p=0,004) lo que parece avalar nuestros resultados de que con mejor función esfinteriana hay más posibilidades de curación independientemente de la edad. (Tabla 19-1, pag 110)

No hay diferencias de prevalencia por **SEXO** durante el periodo de máxima incidencia, pero a partir de los 50 años parece existir mayor afectación del sexo masculino<sup>14</sup>. Existen pocas diferencias en la PMB entre hombres y mujeres sin embargo la mayoría de estudios<sup>285, 286, 287, 289, 290, 293</sup> si encuentran diferencias significativas en la PMCV, siendo considerablemente más baja en mujeres, quizás debido al efecto de la testosterona sobre el crecimiento del músculo estriado.

En nuestro estudio, encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres tanto en la PMB como en la PMCV (Tabla 16, pag 101). Estas diferencias de presión se traducen en cifras de curación más altas para varones que para mujeres y la

mayoría de los varones presentan valores de PI >150 asociados a curación ( $p=0,001$ ). Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan valores de PI <150, relacionados con la persistencia de la fisura ( $p=0,003$ ) (Tabla 19-1, pag. 110)

Una historia de **CIRUGÍA ANTERIOR DE AÑO** se asocia a una frecuencia significativamente mayor de FAC que en individuos normales<sup>294</sup>. Hasta un 21% de los pacientes que han sido sometidos a TEM (Microcirugía Endoscópica Transanal) padecen un efecto importante, aunque temporal, en la motilidad anorrectal<sup>295,296</sup>, con disminuciones en PMB, PMCV y Volumen Máximo Tolerable.

La fisura es especialmente frecuente tras cirugía anal que se acompaña de fibrosis y falta de elasticidad mucosa<sup>14</sup>. En este grupo de pacientes debería considerarse la manometría anorrectal y la ecografía endoanal antes de realizar una esfinterotomía, para identificar el riesgo de trastornos de la continencia fecal consiguientes al procedimiento quirúrgico<sup>252</sup>.

En nuestra serie aunque los antecedentes de cirugía anal no son determinantes en la evolución de la FAC, la mayoría de pacientes que no tenían antecedentes de cirugía anal ( $n=93$ ) presentaban valores de PI >150 ( $n=67$ ) relacionados con la curación ( $p=0,001$ ) (Tabla 19-1, pag 110)

La **HISTORIA OBSTÉTRICA** previa de la paciente va a ser un factor fundamental en la curación de la FAC en la mujer, especialmente cuando si se considera a las fisuras fuera del embarazo o postparto como es el caso de este estudio.

El daño a los esfínteres anales en el momento del parto ocupa un lugar preponderante en la etiología de la incontinencia fecal y otros trastornos funcionales anorrectales. Los estudios que han evaluado objetivamente la integridad de los esfínteres post-parto, han revelado una prevalencia de defectos del esfínter anal, de hasta 35-41% cuando se evaluó entre las cinco y seis semanas después del primer parto<sup>287,298</sup>, sin embargo, la mayoría de tales defectos son asintomáticos.

Estos daños esfinterianos ocultos parecen más frecuentes de lo supuesto. Sultán et al. realizan un estudio clínico detallado con evaluación ecográfica electrofisiológica

y manométrica de 202 mujeres antes del parto, seis semanas más tarde y a los seis meses siguientes al parto<sup>297</sup> encontrando defectos en el esfínter anal en el 35% de las mujeres primíparas, de los cuales sólo el 3% eran evidentes en la clínica; siendo estos defectos mucho menos comunes entre las mujeres multíparas. La presión del esfínter anal en estas pacientes fue menor después del parto con mayor descenso perineal y con latencia más prolongada del nervio pudendo, siendo estas alteraciones especialmente ostensibles entre las pacientes que tuvieron un parto instrumentado

Sin embargo, los defectos esfinterianos ocultos o evidentes no explican en su totalidad las alteraciones funcionales postparto. McKinnie et al<sup>299</sup>, en su análisis de múltiples factores relacionados con el parto, no pudo identificar ninguna diferencia en el riesgo entre los que tuvieron un parto vaginal o cesárea. Estos estudios hacen pensar en alteraciones de la función esfinteriana relacionadas con el parto más allá de la forma de alumbramiento. En este sentido Corby et al.<sup>300</sup> constatan una disminución en las presiones anales postparto y Wynne et al.<sup>301</sup> demuestran una disminución significativa de la presión de reposo anal tras el primer parto. La caída de presión es a expensas de la PMB y la PMCV, siendo más notable en el primer parto y mínima en posteriores partos vaginales. Estos resultados no parecen explicarse solamente por una lesión de los músculos esfinterianos ya que parte de esa caída de presión ya está presente antes del parto y se mantiene seis meses después del parto<sup>301</sup>. Quizás haya que implicar además mecanismos hormonales y si bien es evidente que el embarazo, per se, impone cambios, principalmente a través de las influencias hormonales, en la fisiología del suelo pélvico, el impacto a largo plazo de tales efectos está lejos de estar aclarado<sup>302</sup>.

En este mismo sentido, se ha podido comprobar ecográficamente como el esfínter después del parto se acorta y el ángulo que forma con el eje de canal anal aumenta sin cambios aparentes en el grosor de los esfínteres, por lo que la reducción de la presión de contracción encontrada después del parto no parece correlacionarse con los cambios en la morfología anal demostrada por ecografía endoanal<sup>303</sup>.

Así, se ha comprobado como los antecedentes de parto vaginal se han asociado a un mayor riesgo de incontinencia tras la esfinterotomía, aún a pesar de no presentar alteraciones ecográficas en los esfínteres<sup>304</sup> y como la combinación de fisurectomía y TOX en mujeres puede aumentar la curación y disminuir el riesgo de incontinencia<sup>173</sup>.

Todo ello hace pensar que los antecedentes obstétricos van a suponer una alteración de la función esfinteriana producida por variados mecanismos. Nuestros resultados en este sentido demuestran la importancia del PI como índice de funcionalidad esfinteriana, aún sin existir diferencias importantes en la PMB o PMCV. (Tabla 16, pag 101). Así en mujeres con antecedentes de partos, los valores de  $PI < 150$  demostrativos de una funcionalidad alterada, son determinantes en la persistencia de la FAC ( $p=0,039$ ). Igualmente dentro de las mujeres que presentaban antecedentes obstétricos (parto instrumentado, prolongado o fetos macrosomicos) curan mejor aquellas que presentaban valores de  $PI > 150$  ( $p=0,004$ ) (Tabla 18-1, pag 108)

Aunque el **TIEMPO DE EVOLUCIÓN** de la fisura no parece determinante en la curación de la fisura, encontramos que sea cual sea el tiempo de evolución, la curación de la misma va a venir determinada por el estado funcional del esfínter con valores de  $PI > 150$ . (Tabla 18-1, pag 108)

Tradicionalmente se ha pensado que la causa fundamental de la fisura ha sido el **ESTREÑIMIENTO**. Sin embargo, Nicholls, sólo encuentra historia de constipación en el 20% de los pacientes<sup>305</sup>. Por otra parte, la diarrea es un factor predisponente en alrededor del 6% de los pacientes<sup>306,6</sup>. Todo ello hace pensar que el papel del hábito intestinal tiene menos importancia de la que se había supuesto en los orígenes de la FAC<sup>307</sup>.

Aún así, y en espera de nuevas evidencias, el tratamiento conservador convencional debe ser el primer escalón en el tratamiento de la fisura anal (grado de recomendación B)<sup>23</sup>. Y dentro de estas medidas conservadoras se recomienda la *mejoría del estreñimiento*: con una dieta rica en fibra, con un incremento de la ingesta hídrica, utilización de laxantes especialmente cuando existe estreñimiento asociado, obteniendo con estas medidas<sup>10</sup> mejoría sintomática al cabo de una o dos semanas de tratamiento. El conseguir deposiciones blandas sin dolor y esfuerzo defecatorio puede romper el círculo vicioso de dolor anal, espasmo esfinteriano e isquemia. Sin embargo, la curación de hasta el 80-90% que se consigue en las fisuras agudas, no se consigue en las crónicas, más allá del 20-40%<sup>199,305</sup>

No parece existir una correlación entre el estreñimiento severo que presentan los pacientes sin hemorroides y el aumento de la PMB<sup>308</sup> de manera que el estudio de presiones anales en pacientes estreñidos no parece tener una gran sensibilidad y especificidad<sup>309</sup> y tan sólo el 43% de los pacientes estreñidos presentan datos manométricos de defecación disinérgica.

Nuestro trabajo no encuentra diferencias en la curación entre pacientes normales y estreñidos. Sin embargo en ambos grupos la curación va ligada a valores de PI>150 ( $p=0,001$ ). (Tabla 18-1, pag 108).

Dentro de las manifestaciones clínicas de la FAC, quizás el **DOLOR** es el síntoma más frecuente, apareciendo en la mayoría de los pacientes con una frecuencia del 87-96.8%. Es un dolor anal intenso que aparece durante o después de la defecación, pudiendo durar desde minutos a varias horas<sup>6,18</sup> y los pacientes lo describen como un dolor intenso, e insoportable, generalmente como una sensación de desgarró que aparece durante la defecación<sup>10</sup>.

Aunque la hipertonia del esfínter anal interno, se ha relacionado con el dolor anal<sup>310,14</sup> existe controversia sobre cuál es el origen fisiopatológico del dolor anal, y su relación con los cambios de presión del esfínter anal interno<sup>311</sup>. Mientras que en algunos estudios se ha sugerido que dicha alteración manométrica es causa de dolor, en otros se considera una consecuencia del mismo<sup>312</sup>. Sin embargo en el trabajo de Minguez, la aplicación de gel anestésico produjo una disminución de dolor que no se tradujo en una disminución de la presión, por lo que la hipertonia no parece reflejar al dolor<sup>313</sup>.

La rectorragia de la fisura anal es escasa<sup>3</sup>, reflejada como manchado en el papel higiénico<sup>10</sup>, y separada de las heces. Es también un síntoma frecuente, apareciendo en el 70-82% de los pacientes. La fisura anal es la causa más común de sangrado defecatorio en el niño.

El prurito anal acompaña a la fisura en el 50% de los casos<sup>3</sup>, y es más frecuente en las fisuras crónicas

Aunque las manifestaciones clínicas de dolor postdefecación, rectorragia o prurito, no son predictivas de curación o persistencia de la FAC, en todos los casos en

que están presentes estos signos clínicos, sea cual sea la intensidad de los mismos (leve, moderada, intensa) o aún no estando presentes, la curación va asociada a valores de  $PI > 150 (p < 0,05)$ . (Tabla 18-2, pag 109).

La **LOCALIZACIÓN** de la mayoría de las fisuras corresponde a la línea media posterior, pero en las mujeres debe considerarse la localización anterior, que ha sido detectada hasta en un 10% de casos.

La localización más frecuente en la pared posterior es debido a que el espacio subendotelial y el esfínter anal están poco vascularizados en esta región, y la evolución a la cronicidad podría deberse a la hipertonia del esfínter y a la isquemia local<sup>6</sup>.

También parece importante la localización de la fisura y el perfil presivo de la misma para predecir su comportamiento frente a la toxina botulínica; de hecho las fisuras de localización anterior suelen ser hipopresivas y con peor respuesta<sup>92</sup>.

En cualquiera de las localizaciones de la fisura, la curación va asociada a valores de  $PI > 150 (p < 0,05)$ . (Tabla 18-2, pag 109).

Cuando analizamos la relación con las variables clínicas objetos del estudio y la curación de la FAC según el tratamiento utilizado encontramos un mayor valor predictivo del índice PI para los pacientes tratados con DTZ. (Tablas 18, 19, 20 y 21, pags 108-115) siempre contando con la particularidad de la excesiva fragmentación de la muestra.



## **VI. CONCLUSIONES**



1. La esfinterotomía química sólo consigue porcentajes de curación en torno al 50%.
  
2. El sexo y la historia obstétrica son importantes en la curación de la FAC.
  
3. Las presiones anales del paciente con FAC son determinantes en su curación. Los pacientes que curan su fisura con tratamiento conservador, tienen unas presiones similares a los sujetos normales.
  
4. El único factor manométrico relacionado con la curación de la FAC es el PI.
  
5. Los valores de PI superiores a 150 son indicativos de curación en FAC.



## **VII. ANEXOS**



## ANEXO 1

Sistema de Grados de Recomendación, Desarrollo y Evaluación (GRADE SYSTEM)<sup>158</sup>

SISTEMA GRADE. Grados de recomendación <sup>158</sup>				
	Descripción	Riesgos y Beneficios	Calidad metodológica o evidencia	Implicaciones
1A	Fuerte recomendación. Evidencia de alta calidad	Los beneficios superan ampliamente los riesgos	EAC sin importantes limitaciones o abrumadora evidencia de estudios observacionales	Fuerte recomendación. Puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y circunstancias sin reservas
1B	Fuerte recomendación. Moderada calidad de la evidencia	Los beneficios superan ampliamente los riesgos	EAC con importantes limitaciones (Resultados inconsistentes, metodología con defectos, indirecta o imprecisa) o excepcionalmente fuerte evidencia de estudios observacionales	Fuerte recomendación. Puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y circunstancias sin reservas
1C	Fuerte recomendación. Baja o muy baja calidad de la evidencia	Los beneficios superan ampliamente los riesgos	Estudios observacionales o series de casos	Fuerte recomendación. Pero puede cambiar cuando existan pruebas de más alta calidad disponibles
2A	Débil recomendación. Evidencia de alta calidad	Riesgos y beneficios similares	EAC sin importantes limitaciones o abrumadora evidencia de estudios observacionales	Recomendación débil. Su mejor acción puede variar dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales
2B	Débil recomendación. Moderada calidad de la evidencia	Riesgos y beneficios similares	EAC con importantes limitaciones (Resultados inconsistentes, metodología con defectos, indirecta o imprecisa) o excepcionalmente fuerte evidencia de estudios observacionales	Recomendación débil. Su mejor acción puede variar dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales
2C	Débil recomendación. Baja o muy baja calidad de la evidencia	Existe duda en la estimación de riesgos y beneficios. Los riesgos y beneficios pueden ser similares	Estudios observacionales o series de casos	Muy débil recomendación. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables

EAC: Ensayos Clínicos Aleatorizados

## ANEXO 2

### PARAMETROS DE MANOMETRÍA ANORRECTAL

(Grupo Español de Motilidad Digestiva)<sup>211</sup>

#### Longitud del canal anal

Hombres 3,4 +- 0,56 cm

Mujeres 2,9 +- 0,53 cm

#### Presión máxima basal (mmHg)

**Grupo total 76 +- 21**

**Rango de normalidad**

- Mujeres: 71 +- 16

< 50 años 81 +- 17 54-106

> 50 años 61 +- 8 42-74

- Hombres: 80 +- 4 33-140

< 50 años 86 +- 31

> 50 años 74 +- 17

#### Presión máxima de contracción voluntaria (mmHg)

**Grupo total 188 +- 73**

**Rango de normalidad**

- Mujeres: 148 +- 41 80-220

< 50 años 154 +- 30

> 50 años 143 +- 47

- Hombres: 216 +- 78 80-370

< 50 años 225 +- 100

> 50 años 201 +- 57

#### Reflejo rectoanal inhibitorio (balón de 5 cm)

Umbral de sensación de distensión rectal: 23+- 9 ml

Volumen mínimo inicio relajación: 14+- 6 ml

#### Compliance rectal (balón de 10 cm)

Hombres: 9 +- 4 ml/mmHg

Mujeres: 6 +- 2 ml/mmHg

**Test de perfusión salino intrarrectal:** Retención del 95-100%

**Test de expulsión:** Hasta 60 segundos

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**



1. Lubowski DZ. Anal fissures. *Aust Fam Physician*. 2000;29:839–844.
2. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure--a review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:968–974.
3. Jonas M, Scholefield JH. Anal Fissure. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:167–181.
4. Parks AG, Porter NH, Hardcastle J. The syndrome of the descending perineum. *Proc R Soc Med*. 1966;59:477–482.
5. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32:43-52.
6. Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 1335-1344.
7. Watson A, Loudon M. Diagnosing minor anorectal conditions. *The Practitioner* 2001; 245: 790-799.
8. Sangwan YP, Solla JA. Internal anal sphincter: advances and insights. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1297-1311.
9. Wehrli H. Etiology, pathogenesis and classification of anal fissure. *Swiss Surg*. 1996; 1:14-7.
10. Evans JP, McLeod RS. Anal Fissure. *Probl Gen Surg* 2001; 18: 7-16.
11. Schouten WR, Briel JW, Auwerda J.J. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37:664-9.
12. Schouten WR, Briel JW, Auwerda J.J.A, De Graaf E.J.R. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg*. 1996; 83:63-5.
13. Bhardwaj R, Vaizey CJ, Boulos PB. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures. *Gut* 2000; 46: 861-968.
14. Lledó S. y cols *Guía de Cirugía Colorrectal*. Ed. Aran. 2000
15. Werre AJ, Palamba HW, Spillenaar Bilgen EJ, Eggink WF. Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Anal Fissure: A Randomized, Prospective, Double Blind, Placebo-controlled Trial. *Eur J Surg* 2001; 167: 382-385.
16. Lund JN, Scholefield JH. Internal sphincter spasm in anal fissure. *Br J Surg* 1997; 84: 1723-1724.

17. Tan KY, Seow-Choen F, Hai CH, Thye GK. Posterior perineal support as treatment for anal fissures--preliminary results with a new toilet seat device. *Tech Coloproctol.* 2009;13:11-15.
18. 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: 65-69.
19. Watson A, Loudon M. Diagnosing minor anorectal conditions. *The Practitioner* 2001; 245: 790-799.
20. García Aguilar J. Fisura, úlcera y prurito anal. Actualizaciones en coloproctología. Prous ed. Barcelona 1996.
21. Hicks TC, Timmcke AC. Fisura anal. En: Zuidema GD. Cirugía del aparato digestivo, Vol V. WD Sanders Company eds. 1993: 350-359.
22. Sharp FR. Patient selection and treatment modalities for chronic anal fissure. *Am J Surg* 1996; 171: 512-515.
23. Orsay Ch, Rakinic J, Perry B, Hyman N, Buie D, Cataldo P, et al. Practice Parameters for the Management of Anal Fissures (Revised). *Dis Colon Rectum.* 2004;47:2003-7.
24. Dodi G, Bogoni F, Infantino A, Pianon P, Mortellaro LM, Lise M. Hot or cold in anal pain? *Dis Colon Rectum.* 1986;29:248-51.
25. Maestre Y, Parés D, Salvans S. Tratamiento del dolor anal por patología anorrectal aguda en urgencias: ¿baños de asiento con agua fría o caliente? resultados de un ensayo clínico aleatorizado. *Cir Esp.* 2010;88(2):97-102.
26. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *Br Med J.* 1986;292: 1167-9.
27. Lund JN, Scholefield JH. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-14.
28. Altomare D.F. y cols. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure: Healing or headache?. Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Dis Colon Rectum,* 43:174-179. 2000
29. Scholefield JH, Bock JU, Marla B et al (2003) A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 52:264-269.

30. Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, Lubowski DZ. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum*. 1999;42: 1000-1006.
31. 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;338:217-220.
32. Kamm MA. Diagnostic, Pharmacological, Surgical and Behavioural Developments in Bening Anorectal Disease. *Eur J Surg* 1998; Suppl 582:119-123.
33. Cerdán F.J., y cols. Anal sphincter pressure in fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Dis. Colon Rectum*, 25:198-201. 1982.
34. Watson S.J. y cols. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br. J. Surg.*, 83:771-775. 1996
35. Loder P.B. y cols. Reversible chemical sphincterotomy by local application of glyceryl trinitrate. *Br. J. Surg.*, 81:1386-1389. 1994
36. Kua K.B. y cols. Effect of topical glyceryl trinitrate on anodermal blood flow in patients with chronic anal fissures. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 71:548-550. 2001
37. Lund JN, Armitage NC, Scholefield JH. Use of glyceryl trinitrate ointment in the treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 776-777.
38. Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceryl Trinitrate vs. Lateral Sphincterotomy for Chronic Anal Fissure: prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 93-97.
39. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP et al (2002) A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 45:1192–1199
40. Nelson R (2006) Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003431.
41. Bacher H, Mischinger H J, Werkgartner G, Cerwenka H, El-habrawi A, Pfeifer J, et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: An alternative to lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:840–5.
42. Lund JN, Scholefield JH. Glyceryl trinitrate is an effective treatment for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:468–70.
43. Libertiny G, Knight JS, Farouk R. Randomized trial of topical 0.2% glyceryl trinitrate and lateral internal sphincterotomy for the treatment of patients with chronic anal fissure: long-term follow-up. *Eur J Surg*. 2002;168:418-21.

44. Oetlé GJ. Glyceryl trinitrate vs. sphincterotomy for treatment of chronic fissure-in-ano: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:1318-1320.
45. Lysy J, Israeli E, Levy S, Roentzweig G, Strauss-Liviatan N, Goldin E. Long-term results of "chemical sphincterotomy" for chronic anal fissure: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:858-864.
46. Chaudhuri S, Pal AK, Acharya A, et al. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: a double-blind, placebo controlled trial. *Indian J Gastroenterol*. 2001;20:101-102.
47. Schouten W.R. y cols. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut*, 39:465-469. 1996
48. Jonas M, Lobo DN, Gudgeon A.M. Lateral internal sphincterotomy is not redundant in the era of glyceryl trinitrate therapy for chronic anal fissure. *J R Soc Med*. 1999; 92:186-8.
49. Jonas M, Amin S, Wright JW, Neal KR, Scholefield J.H. Topical 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment has a short-lived effect on resting anal pressure. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44:1640-3.
50. Palazzo FF, Kapur S, Steward M, Cullen P.T. Glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure in ano: one year's experience with 0.5% GTN paste. *J R Coll Surg Edinb*. 2000; 45:168-70.
51. Madoff RD. Pharmacologic Therapy for Anal Fissure. *N Engl J Med* 1998;338: 257-259.
52. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiere-Ittah M, Keret D, Goldin E. Treatment of chronic anal fissure with isosorbide dinitrate: long-term results and dose determination. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1406-1410.
53. Ezri T, Susmalliam S. Topical nifedipine vs. topical glyceryl trinitrate of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003;46:805-808.
54. McCallion K, Gardiner KR. Progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure. *Postgrad Med J [revista on line]* 2001. [citado 29 de enero de 2007]; 77: 753-758.
55. Collopy B, Ryan P. Comparison of lateral subcutaneous sphincterotomy with anal dilatation in the treatment of fissure in ano. *Med J Aust* 1979;2:461-462, 487.
56. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA, Silverman R, Burul C, Buie D, et-al. Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal

- fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43:1048-57.
57. Parellada C (2004) Randomized, prospective trial comparing 0.2 percent isosorbide dinitrate ointment with sphincterotomy in treatment of chronic anal fissure: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 47:437–443.
  58. Madalinski M, Kalinowski L . Novel options for the pharmacological treatment of chronic anal fissure--role of botulin toxin. . *Curr Clin Pharmacol*. 2009 Jan;4(1):47-52.
  59. Oliver M Jones . Towards Safer Treatments for Benign Anorectal Disease: The Pharmacological Manipulation of the Internal Anal Sphincter. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007 September; 89(6): 574–579.
  60. Kostrzewa RM, Segura-Aguilar J. Botulinum neurotoxin: evolution from poison, to research tool--onto medicinal therapeutic and future pharmaceutical panacea. *Neurotox Res*. 2007 Dec;12(4):275-90.
  61. Jost WH. Botulinum toxin in therapy of anal fissure. *Lancet*. 1995;345:188-9.
  62. Mínguez M, Melo F, Espí A, García-Granero E, Mora F, Lledó S, Benages A. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1999 Aug;42(8):1016-21.
  63. 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 fissur Surgery. 2002 Feb;131(2):179-84.
  64. 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 Jan;179(1):46-50.
  65. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, George BD, Mortensen NJ. Botulinum toxin as second-line therapy for chronic anal fissure failing 0.2 percent glyceryl trinitrate. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:361-366.
  66. Lysy J. y cols. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut*, 48:221-224. 2001
  67. 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 Nov;228(5):664-9.

68. Madalinski M, Slawek J. The higher dose of botulinum toxin and the potentiate effect of its action after nitric oxide donords application for the treatment of chronic anal fissure. *Surgery*. 2003;133:455.[Medline]
69. Jost W. Ten years experience with botulin toxin in anal fissure. *Int J Colorect Dis*. 2002;17:287-97.
70. Othman I. Bilateral versus posterior injection of botulinum toxin in the internal anal sphincter for the treatment of acute anal fissure. *S Afr J Surg*. 2010 Feb;48(1):20-2.
71. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1127-8.
72. Menten BB, Irkorucu O, Akin M, Leventoglu S, Tatlicioglu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46:232-7.
73. Colak T, Ipek T, Kanik A, Aydin S. A randomized trial of botulinum toxin vs. lidocaine pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65:187-190.
74. Arroyo A. y cols. Long-term results of botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: prospective clinical and manometric study. *Int J Colorectal Dis*. 2005 May;20(3):267-71
75. Mallo-González N, López-Rodríguez R, Fentes DP, Campos-Franco J, Lado FL, Alende-Sixto MR. Fournier's gangrene following botulinum toxin injection. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(3):301-3.
76. Brisinda G, Cadeddu F, Marniga G, Maria G. Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg*. 2006 Sep-Oct;10(8):1186-7.
77. Essani R, Sarkisyan G, Beart RW, Ault G, Vukasin P, Kaiser AM. Cost-saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: a prospective analysis. *J Gastrointest Surg*. 2005 Dec;9(9):1237-43; discussion 1243-4.
78. Minguez M. y cols. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology*. 2002 Jul;123(1):112-7.
79. Jones OM, Ramalingam T, Merrie A, et al. Randomized clinical trial of botulinum toxin plus glyceryl trinitrate vs. botulinum toxin alone for medically resistant chronic anal fissure: overall poor healing rates. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1574-1580.

80. Madalinski MH, Slawek J, Zbytek B, et al. Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Hepatogastroenterology*. 2001 ;48:977-979.
81. Maria G, Sganga G, Civello IM, Brisinda G. Botulinum neurotoxin and other treatments for fissure-in-ano and pelvic floor disorders. *Br J Surg*. 2002 Aug;89(8):950-61.
82. Gil J, Luján JA, Hernandez Q, Gil E, G.Salom M, Parrilla P. Screening for the effectiveness of conservative treatment in chronic anal fissure patients using anorectal manometry. *Int J Colorectal Dis* (2010)25:649-654.
83. Garcea G, Sutton C, Mansoori S, Lloyd T, Thomas M. results following conservative lateral sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissures. *Colorectal Dis*. 2003;5:311-4.
84. Friedenberf F, Gollamudi S, Parkman HP. The use of botulinum toxin for the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci*. 2004;49:165-75.
85. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Sep;24(9):995-1000. Epub 2009 Mar 6. Review.
86. Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg*. 2005;189:429-34.
87. Pitt J, Willilams S, Dawson PM. Reason for failure of glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure-in-ano. A multivariate analysis. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:864-7.
88. Syed SA, Waris S, Ahmed E, Saeed N, Ali B. Lateral internal anal sphincterotomy for anal fissure: with or without associated anorectal procedures. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13:436-9.
89. Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:77-97.
90. Maria G, Brisinda G. Chronic anal fissure: advances and insights in pathophysiology and treatment. *Gastroenterology*. 2003;125:995-6.

91. Karandikar S, Brown GM, Carr N.D, Beynon J. Attitudes to the treatment of chronic anal fissure in ano after failed medical treatment. *Colorectal Dis* 2003; 5: 569-572.
92. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C. A contraction response of the internal anal sphincter to Botulinum toxin: Does low-pressure chronic anal fissure have a different pathophysiology?. *Colorectal Dis*. 2010 May 17.
93. Sileri P, Stolfi VM, Franceschilli L, Grande M, Di Giorgio A, D'Ugo S, Attina' G, D'Eletto M, Gaspari AL. Conservative and surgical treatment of chronic anal fissure: prospective longer term results. *J Gastrointest Surg*. 2010 May;14(5):773-80.
94. Patti R, Famà F, Tornambè A, Asaro G, Di Vita G. Fissurectomy combined with anoplasty and injection of botulinum toxin in treatment of anterior chronic anal fissure with hypertonia of internal anal sphincter: a pilot study.. *Tech Coloproctol*. 2010 Mar;14(1):31-6.
95. Aivaz O, Rayhanabad J, Nguyen V, Haigh PI, Abbas M Botulinum toxin A with fissurectomy is a viable alternative to lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure.. *Am Surg*. 2009 Oct;75(10):925-8.
96. Witte ME, Klaase JM, Koop R. Fissurectomy combined with botulinum toxin A injection for medically resistant chronic anal fissures.. *Colorectal Dis*. 2009 Oct 13.
97. Soll C, Dindo D, Hahnloser D. Combined fissurectomy and botulinum toxin injection. A new therapeutic approach for chronic anal fissures. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Jun-Jul;32(6-7):667-70.
98. Jost W.H. One hundred cases of anal fissure treated with botulinum toxin: Early and long-term results. *Dis. Colon Rectum*, 40:1029-1032. 1997
99. Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a randomized controlled trial. *World J Surg*. 2010 Nov;34(11):2730-4.
100. Fernández López F, Conde Freire R, Ríos Ríos A, García Iglesias J, Cainzos Fernández M, Potel Lesquereux J. Botulinum toxin for the treatment of anal fissure. *Dig Surg* 1999; 16: 515-51.
101. Garrido R, Lagos N, Lattes K, Abedrapo M, Bocic G, Cuneo A, Chiong H, Jensen C, Azolas R, Henriquez A, et al. Gonyautoxin: new treatment for healing acute and chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:335–340.

102. Traube M, Dubovik S, Lange RC, et al. The role of nifedipine therapy in achalasia: results of randomized doubleblind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1259–1262.
103. Coccia G, Bortolotti M, Michetti P, et al. Prospective clinical and manometric study comparing pneumatic dilatation and sublingual nifedipine in the treatment of oesophageal achalasia. *Gut* 1991;32:604–606.
104. Cook TA, Branding AF, Mortensen NJM. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effect of calcium channel blockade. *Br J Surg* 1999;86:70–75.
105. Cook TA, Humphreys MM, Mortensen NJMcC. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal pressure. *Br J Surg* 1999;86:1269–1273.
106. Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut*. 1999;45:719–22.
107. Ansaloni L, Bernabe A, Ghetti R, Riccardi R, Tranchino RM, Gardini G. Oral lacidipine in the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2002;6:79–82.
108. Agaoglu N, Cengiz S, Arslan MK, Türkyilmaz S. Oral nifedipine in the treatment of chronic anal fissure. *Dig Surg*. 2003;20:452–456.
109. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F, Marniga G, Maria G. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *Br J Surg*. 2007;94:162–167.
110. Jonas M. y cols. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001 Aug, 44(8):1074–8
111. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M, et al. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicentre study. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1011–1015.
112. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001;88:553–556.
113. Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryl trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis*. 2003;5:256–7.
114. Kocher HM, Steward M, Leather AJM, et al. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002;89:413–417.

115. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1468–75.
116. Puche, José J.; García-Coret, M. José; Villalba, Francisco L.; Ali-Mahmoud, Ismail; Roig, José V. Tratamiento local de la fisura anal crónica con diltiazem vs. nitroglicerina. Estudio comparativo. *Cir Esp.* 2010; 87 :224-30 - vol.87 núm 04.
117. Bernal Sprekelsen JC, Lorente Fernández L, Landete Molina FJ, Morera Ocón F. Tratamiento inicial de las fisuras anales crónicas con diltiazem al 2%. *Cir Esp.* 2008; 84:176.
118. DasGupta R, Franklin I, Pitt I, et al. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 2002;4:20–22.
119. Placer C, Elósegui J L, Irureta I, Mujika J A, Goena I, Enríquez Navascués M. La respuesta inicial al diltiazem tópico puede predecir la evolución de la fisura anal crónica. *Cir Esp.* 2007;82:16–20.
120. Nash GF, Kapoor K, Saeb-Parsy K, Kunanadam T, Dawson PM. The long-term results of diltiazem treatment for anal fissure. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1411–3.
121. Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK. The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:1–6.
122. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G, Beltsis A, Chatzimavroudis G, Zavos C, et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* 2006. 12(38): 6203-6206.
123. Jonas M, Speake W, Scholefield J H. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1091–5.
124. Griffin N. y cols. Topical L-arginine gel lowers resting anal pressure: possible treatment for anal fissure. *Dis. Colon Rectum*, 45:1332-1336. 2002
125. Muthukumarassamy R, Robinson SS, Sarath SC, et al. Treatment of anal fissures using a combination of minoxidil and lidocaine: a randomized, double-blind trial. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:158–60
126. Maan MS, Mishra R, Thomas S, et al. Randomized, double-blind trial comparing topical nitroglycerine with xylocaine and proctosedyl in idiopathic chronic anal fissure. *Indian J Gastroenterol.* 2004;23:91–3.

127. Pitt J, Craggs MD, Henry MM, et al. Alpha-1 adrenoceptor blockade: potential new treatment for anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2000;43:800–803.
128. Pitt J, Dawson PM, Hallam RI, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of oral indoramin to treat chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2001;3:165–168.
129. Jones, OM; Brading, AF; Mortensen, NJMcC. Phosphodiesterase inhibitors cause relaxation of the internal anal sphincter in vitro: a novel treatment for anal fissure? *Dis Colon Rectum*. 2002;45:530–6.
130. Rajaraman D. Novel use of povidone iodine in fissure-in-ano. *Singapore Med J* 2010;51(10):837.
131. Bikash Medhi, Ramya Sankarnarayan Rao, Ajay Prakash. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Chronic Anal Fissure: An Update. *Asian Journal of Surgery* vol 31 • n°3 • july 2008
132. Nyam DC, 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: 1306-1310.
133. Nelson RL. Meta-analysis of Operative Techniques for Fissure-In-Ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1424-1431.
134. Lord PH. A new regime for the treatment of heamorrhoids. *Proc R Soc Med* 1960;61:935–936.
135. Simkovic D, Smejkal K, Hladik P. Evaluación de los efectos de esfinterotomía en los enfermos tratados por fisura anal crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 399-401.
136. MacDonald A, Smith A, McNeill AD, Finlay IG. Manual de dilatación del ano. *Br J Surg*. 1992; 79:1381-2.
137. Speakman CT, Burnett SJ, Kamm MA, Bartram CI. Las lesiones del esfínter anal después de la dilatación demostrada por ecografía endoanal. *Br J Surg*. 1991; 78: 1429-30.
138. Nielsen MB, Rasmussen OO, Pedersen JF, et al. Risk of sphincter damage and anal incontinence after anal dilatation for fissure in ano: an endosonographic study. *Dis Colon Rectum* 1983;36:677–680.
139. Strugnell NA, Cooke SG, Lucarotti ME, WH Thomson. Controlado dilatación anal digital, en el bloqueo neuromuscular total de la fisura anal crónica: un procedimiento justificable. *Br J Surg*. 1999;86:651-5.

140. Renzi A, Izzo D, Di Sarno G, Talento P, Torelli F, Izzo G, Di Martino N. Clinical, manometric, and Ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:121–127.
141. Singh MM, Rajnish M, Shaji T, Niladhar H. Randomized, double-blind trial comparing topical nitroglycerine with xylocaine and Proctosedyl in idiopathic chronic anal fissure. *Indian J Gastroenterol* 2004. 23: 91-93.
142. Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN. Subcutaneous fissurotomy: a novel procedure for chronic fissure-in-ano. a review of 109 cases. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:1662–1667.
143. Kenefick NJ, Gee AS, Durdey P. Treatment of resistant anal fissure with advancement anoplasty. *Colorectal Dis* 2002;4:463–466.
144. Leong AF, Seow-Choen F. Lateral sphincterotomy compared with anal advancement flap for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995;38:69–71.
145. Giordano P, Gravante G, Grondona P, Ruggiero B, Porrett T, Lunniss PJ. Simple cutaneous advancement flap anoplasty for resistant chronic anal fissure: a prospective study. *World J Surg*. 2009;33:1058–1063.
146. Singh M, Sharna A, Gardiner A, et al. Early results of a rotational flap to treat chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20:339-342.
147. Keighley MR, Greca F, Nevah E, et al. Treatment of anal fissure by lateral subcutaneous sphincterotomy should be under general anaesthesia. *Br J Surg* 1981;68:400– 401.
148. Notaras MJ. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure-a new technique. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 713.
149. Sultan AH, Kamm MA, Nicholls RJ, et al. Prospective study of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1031–1033.
150. García Granero E, Sanahuja A, García Armengol J, Jiménez E, Esclápez P, Mínguez M, et al. Anal Endosonographic Evaluation After Closed Lateral Subcutaneous Sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 598-601.
151. Kortbeek JB, Langevin JR, Khoo RE, et al. Chronic fissure in ano: a randomized study comparing open and subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1992;35:835–837.

152. Wiley M, Day P, Rieger N, Stephens J, Moore J. Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:847–852.
153. Boulous PB, Araujo JG. Adequate internal sphincterotomy for chronic anal fissure: subcutaneous or open technique? *Br J Surg*. 1984;71:360-362.
154. Arroyo A, Perez F, Serrano P, et al. Open versus closed lateral internal sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: prospective randomized study of clinical and manometric long-term results. *J Am Coll Surg*. 2004;199:361-367.
155. Lewis TH, Corman ML, Prager ED, Robertson WG. Longterm results of open and closed sphincterotomy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 988;31:368–371.
156. Jensen SL, Lund F, Nielsen OV, Tange G. Lateral subcutaneous sphincterotomy versus anal dilatation in the treatment of fissure in ano in outpatients: a prospective randomized study. *BMJ*. 1984;289:528-530.
157. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, Liu M, O'Connor BI, McLeod RS. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:442–448.
158. Tocchi A, Mazzoni G, Miccini M, Cassini D, Bettelli E, Brozzetti S. Total lateral sphincterotomy for anal fissure. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19:245–249.
159. Liratzopoulos N, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Kouklakis G, Moschos J, Manolas KJ, Minopoulos GJ. Lateral subcutaneous internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: our experience. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006;15:143–147.
160. Elsebae MM. A study of fecal incontinence in patients with chronic anal fissure: prospective, randomized, controlled trial of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *World J Surg*. 2007;31:2052–2057.
161. García-Aguilar J. Incontinence after minor anorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1619-1621.
162. Ho KS, Ho YH. Randomized clinical trial comparing oral nifedipine with lateral anal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2005; 92: 403-408.

163. Mentess BB, Ege B, Leventoglu S, et al. Extent of lateral internal sphincterotomny: up to the dentate line or up to the fissure apex? *Dis Colon Rectum*. 2005;48:365-370.
164. Cho DY. Controlled lateral sphincterotomny for chronic anal fissue. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1037-1041.
165. Rosa G, Lolli P, Piccinelli D, et al. Calibrated lateral internal sphincterotomny for chronic anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2005;9:127-131.
166. Mentess BB, Guner MK, Leventoglu S, et al. Fine-tuning of the extent of lateral internal sphincterotomny: spasrn-controlled vs. up to the fissure apex. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:128-133.
167. Saad AM, Omer A. Surgical treatment of chronic fissure in ano: a prospective randomized study. *East Afr Med J*. 1992;69:613-615.
168. Olsen J, Mortensen PE, Krogh Petersen 1, et al. Anal sphincter function after treatment of fissure-in-ano by lateral subcutaneous sphincterotomny versus anal dilation. *Int J Colorectal Dis*.1987;2:155-157.
169. Weaver RM, Ambrose NS, Alexander-WilliamsJ, et al. Manual dilation of the anus vs. lateral internal sphincterotomny in the treatment of chronic fissure-in-ano: results of a prospective, randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 1987;30:420-423.
170. Nelson R. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005:CD002199.
171. Abcarian H. Surgicalcorrection of chronic anal fissure: results of lateral internal sphincterotomny vs. fissurectomny-midline sphincterotomny. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:31-36.
172. Engel AF, Eijsbouts QA, Balk AG. Fissurectomny and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to conservative treatment. *BrJ Surg*.2002;89:79-83.
173. Baraza W, Boereboom C, Shorthouse A, et al. The long-term efficacy of fissurectomny and botulinum toxin injection for chronic anal fissure in females.*Dis ColonRectum*. 2008;51:236-243.
174. ScholzT, Hetzer FH, Dindo D, et al. Long-term follow-up after combined fissurectomny and Botox injection for chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis*. 22:1077-1081.

175. Lindsey I, Cunningham C, Jones OM, et al. Fissurectomy-botulinum toxin: a novel sphincter-sparing procedure for medically resistant chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1947- 1952.
176. Iswariah H, Stephens J, Rieger N, Rodda D, Hewett P. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinum toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg* 2005; 75: 553-555.
177. Arroyo Sebastián A, Pérez Vicente F, Miranda Tauler E, Sánchez Romero A, Serrano Paz P, Calpena Rico R. Surgical (close lateral internal sphincterotomy) versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy as treatment of chronic anal fissure. *Med Clin* 2005; 124: 573-575.
178. Hashmat A, Ishfaq T. Chemical versus surgical sphincterotomy for chronic fissure in ano. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 44-47.
179. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, et al. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: long term follow-up. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:179-183.
180. Sileri P, Mele A, Stolfi VM, et al. Medical and surgical treatment of chronic anal fissure: a prospective study. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1541-1548.
181. Argov S, Levandovsky O. Open Lateral Sphincterotomy Is Still the Best Treatment for Chronic Anal Fissure. *Am J Surg* 2000; 179: 201-202.
182. Tan KY, Seow-Choen F. Methylene blue injection reduces pain after lateral anal sphincterotomy. *Tech Coloproctol*. 2007;11:68-69.
183. Gupta PJ. Closed anal sphincter manipulation technique for chronic anal fissure. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008;73:29-32.
184. [Yakovlev A](#), [Karasev SA](#), [Dolgich OY](#). Sacral nerve stimulation: a novel treatment of chronic anal fissure. [Dis Colon Rectum](#). 2011 Mar;54(3):324-7.
185. Perry WB, Dykes SL, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of anal fissures (3rd revision). *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1110-1115.
186. Guyatt G, Guterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174- 181.
187. Lund JN, Nystrom P.O, Coremans G et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 176-179

188. Rao SSC. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004; 126: 14-22.
189. Congilosi S, Thorsen A. Fecal incontinence. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1273-1290.
190. Schouten WR, Gordon PH. Physiology. En: Gordon PH, Nivatvongs S, eds. *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and anus*. St.Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, Inc, 1999; 41-86.
191. Lledo S, Roig JV. Bases anatómicas de la continencia anal. En: Lledo S, Roig JV, Tomas M, Minguez M, eds. *Avances en coloproctología*. Barcelona: Ed.Jims, 1990; 1-13.
192. Frenckner B, Euler CV. Influence of pudendal block on the function of the anal sphincters. *Gut* 1975; 16: 482-489.
193. Duthie HL, Watts JM. Contribution of the external anal sphincter to the pressure zone in the anal canal. *Gut* 1965; 6: 64-68.
194. Lestar B, Penninckx F, Kerremans R. The composition of anal basal pressure. *Int J Colorect Dis* 1989; 4: 118-122.
195. Madoff RD, Williams JG, Caushaj PF. Fecal incontinence. *N Engl J Med* 1992; 326: 1002-1007.
196. Milligan ETC, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal. *Lancet* 1934; 1: 1150-1156.
197. Goligher JC, Leacock AG, Brossy JJ. The surgical anatomy of the anal canal. *Br J Surg* 1955; 43: 51-61.
198. Oh C, Kark AE. Anatomy of the external anal sphincter. *Br J Surg* 1972; 59: 717-723.
199. Shafik A. A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation. The external anal sphincter: A triple-loop system. *Invest Urol* 1975; 12: 412-419
200. Garavoglia M, Borghi F, Levi AC. Arrangement of the anal striated musculature. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 10-15.
201. Konsten J, Baeten CGMI, Havenith MG, Soeters PB. Morphology of dynamic graciloplasty compared with the anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 559-563.
202. Rao SSC, Sun WM: Current techniques of assessing defecation dynamics. *Dig Dis* 15(suppl):6&77, 1997

203. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on anorectal testing techniques. *Gastroenterology* 116:732-760, 1999
204. Rao SSC, Diamant N, Enck P, et al: Current methods of performing anorectal manometry (ARM)-an intercenter comparison. *Gastroenterology* 116:A1067, 1999
205. McNamara MJ, Percy JP, Fielding IR. A manometric study of anal fissure treated by subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Ann Surg.* 1990;211:235-8.
206. 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.)
207. Bharucha AE, Fletcher JG. Recent advances in assessing anorectal structure and functions. *Gastroenterology.* 2007;133: 1069–1074.
208. Jones MP, Post J, Crowell MD. High-resolution manometry in the evaluation of anorectal disorders: a simultaneous comparison with water-perfused manometry. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:850–855.
209. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, et al. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G1033–G1040.
210. Satish S.C. Rao, MD, PhD, FRCP (Lon) and Siddharth Singh, MD. Clinical Utility of Colonic and Anorectal Manometry in Chronic Constipation. *J Clin Gastroenterol.* October 2010. Volume 44, Number 9.
211. GEMD: Utilidad de las técnicas manométricas. Parámetros de manometría anorrectal. [www.gemd.org](http://www.gemd.org).
212. Marzuk P. Biofeedback therapy for fecal incontinence. *Ann Intern Med* 1985;103:240-244.
213. Minguez M, Mora F, Moreo-Osset E et al. Utilidad del biofeedback en el tratamiento de la incontinencia anal. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1986;69:s44).
214. Dozois R, Goldberg S, Rothenberger D et al. Symposium restorative proctocolectomy with ileal reservoir. *Int Colorec Dis* 1986;1:2-19.
215. Günal O, Gürlevik E, Arikan Y, Pehlivan M. Assessment of anal sphincter function by Sengstaken-Blakemore tube anal manometry. *World J Surg.* 2007 Feb;31(2):399-402.

216. Frudinger A, Halligan S, Bartram C, Price A, Kamm M, Winter R. Female anal sphincter: age-related differences in asymptomatic volunteers with high-frequency endoanal US. *Radiology*. 2002;224: 417-23.
217. Nothmann B, Schuster M. Internal anal sphincter derangement with anal fissures. *Gastroenterology*. 1974;67:216-20.
218. Abcarian H, Lakshmanan S, Read D, Roccaforte P. The role of internal sphincter in chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 1982; 25:525-8.
219. Xynos E, Tzortzinis A, Chrysos E, Tzovaras G, Vassilakis J. Anal manometry in patients with fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Int J Colorect Dis*. 1993;8:125-8.
220. Farouk R, Duthie G, MacGregor A, Bartolo D. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:424-9.
221. Thornton MJ, Kennedy ML, King DW. Manometric effect of topical glyceryl trinitrate and its impact on chronic anal fissure healing. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jun;48(6):1207-12.
222. Alper D. y cols. Resting anal pressure following hemorrhoidectomy and lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 2005 Nov; 48(11):2080-4.
223. Lin JK. Y cols. Anal manometric studies in hemorrhoids and anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 1989 Oct;32(10):839-42.
224. Cali RL, Blatchford GJ, Perry RE, Pitsch RM, Thorson AG, Christensen MA. Normal variation in anorectal manometry. *Dis Colon Rectum*. 1993 Aug; 36(8):783-4.
225. Bove A, Balzano A, Perrotti P, Antropoli C, Lombardi G, Pucciani F. Different anal pressure profiles in patients with anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2004 Nov;8(3):151-6; discussion 156-7.
226. Romano G, Rotondano G, Santangelo M, Esercizio L. A critical appraisal of pathogenesis and morbidity of surgical treatment of chronic anal fissure. *J Am Coll Surg*. 1994;178:600-4.
227. Pascual M. y cols. Endosonographic and manometric assessment of the internal anal sphincter in patients with chronic anal fissure. *Cir Esp*. 2005 Jan;77(1):27-30.
228. Taylor BM, Beart RW Jr, Phillips S. Longitudinal.....radial variations of pressure in the human anal sphincter. *Gastroenterology* 1984;86:693-697.

- 
229. M. Minguez, M. Tomás-Ridocci, E. Moreno-Osset, F. Mora, S. Lledó, J.V. Roig y A. Benages. Características presivas del canal anal en los sujetos normales. Influencia de la edad y el sexo. *Gastroenterología y Hepatología*. 1987. Vol 10-7.
230. Prohm P, Bönner C. Is manometry essential for surgery of chronic fissure-in-ano? *Dis Colon Rectum*. 1995 Jul;38(7):735-8.
231. Jones OM. y cols. Digital rectal examination of sphincter pressures in chronic anal fissure is unreliable. *Dis Colon Rectum*. 2005 Feb;48(2):349-52.
232. Simkovic D. y cols. Importance of the anorectal manometry in chronic anal fissure. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2001;44(3):105-7.
233. Buch E, Alos R, Solana A, Roig JV, Fernandez C, Diaz F. Can digital examination substitute anorectal manometry for the evaluation of anal canal pressures?. *Rev Esp Enferm Dig*. 1998 Feb: 90(2):85-93.
234. Minguez M, Herreros B, Benages A. Chronic Anal Fissure. Current Treatment Options in Gastroenterology, 6:257-262,2003
235. Loening-Baucke VA, Anuras S. Effects of age and sex on anal manometry. *Am J Gastroent*. 1985; 80:50-53
236. Ho KS, Ho YH ( 2005 Apr) Randomized clinical trial comparing oral nifedipine with lateral anal sphincterotomy and tailored sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg*. 92(4):403-8.
236. Thornton J, Kennedy ML, King DW (2005) Prospective manometric assessment of botulinum toxin and its correlation with healing of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 48:1207-1212
237. Schouten W, Blankesteyn J. Ultraslow wave pressure variations in the anal canal before and after lateral internal sphincterotomy. *Int J Colorect Dis*. 1992;7:115-8.
238. Gantke B, Schafer A, Enck P, Lubke H. Sonographic, manometric, and myographic evaluation of the anal sphincters morphology and function. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:1037-41.
239. Sultan A, Kamm M, Hudson C, Nicholls R, Bartolo D. Endosonography of the anal sphincters: normal anatomy and comparison with manometry. *Clin Radiol*. 1994;49:368-74.

240. Schäfer R, Heyer T, Gantke B, Schäfer A, Frieling T, Haussinger D, et al. Anal endosonography and manometry. Comparison in patients with defecation problems. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:293-7.
241. Blessing H, Spaetresultate nach individualisierter lateraler interner sphinkterotomie. *Hel Chir Acta* 1993;59:603-7.
242. Chowcat NL, Araujo JG, Boulos PB. Esfinterotomía interna de la fisura anal crónica: efectos a largo plazo sobre la presión anal. *Br j Surg*. 1986, 73:915-6
243. Griffin N. y cols. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure that have failed glyceryl trinitrate therapy. *Colorectal Dis* 2002 Nov; 4(6):430-5.
244. Torrabadella L. y cols. Manometric study of topical sildenafil (Viagra) in patients with chronic anal fissure: sildenafil reduces anal resting tone. *Dis Colon Rectum*. 2004. 47: 733-8.
245. Arroyo A. y cols. Long-term results of botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: prospective clinical and manometric study. *Int J Colorectal Dis*. 2005 May;20(3):267-71.
246. Renzi A. y cols. Pneumatic balloon dilatation for chronic anal fissure: a prospective, clinical, endosonographic, and manometric study. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan;48(1):121-6. Erratum in: *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1496.
247. Aytac B. y cols. Anal canal pressure in anal fissure before and after internal sphincterotomy. *Acta Chir Belg*. 2003 Oct;103(5):511-2.
248. Arroyo A y cols. Open versus closed lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure: prospective randomized study of clinical and manometric longterm results. *J Am Coll Surg*. 2004 Sep;199(3):361-7.
249. Blessing H. [Surgical therapy of anal fissure] *Swiss Surg*. 1996;(1):24-8.
250. Ram E. y cols. Internal anal sphincter function following lateral internal sphincterotomy for anal fissure: a long-term manometric study. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):208-11.
251. Sanchez Romero A. y cols. Open lateral internal anal sphincterotomy under local anesthesia as the gold standard in the treatment of chronic anal fissures. A prospective clinical and manometric study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004 Dec;96(12):856-63.

252. Jorge JM y cols. Anorectal manometry. *South Med J.* 1993 Aug;86(8):924-31
253. Arroyo A. y cols. Manometric factors associated with recurrence in botulinum toxin treatment for chronic anal fissure. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun-Jul;28(6):311-4.
254. Madalinski M, Chodorowski Z (2006 Jul-Aug ) Why the most potent toxin may heal anal fissure?. *Adv Ther.* 23(4):627-34.
255. Rosales RL, Arimura K, Takenaga S and Osame M (1996) Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle nerve,* 19(4):488-496.
256. Burgueño MJ, Garcia Bastos JL, Gonzalez-Buitrago JM (1995) Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 104:661-670.
257. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica.* Madrid: Díaz Santos S.A., 1989.
258. Lusted LB. Signal detectability and medical decision-making. *Science* 1971; 171: 1.217-1.219.
259. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots:A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561-577.
260. Galen RS, Gambino SR. *Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses.* Nueva York: J Wiley and Sons, Inc., 1975.
261. Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P et al (2005) Fisura de ano. Alteraciones de la continencia y de la calidad de vida durante la enfermedad y a los 6 meses de la esfinterotomía lateral interna subcutánea. *Cir Esp* 77:91–95
262. Mentep BB, Irkörücü O, Akin M, Leventođlu S, Tatlıciođlu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 232-237
263. Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, Arcanà F, Spinelli F, Nardelli N, Scardigno D, Pulvirenti-D'Urso A, Bottini C, Pescatori M, Lovreglio R. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure-- healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 174-179; discussion 179-181
264. Lindsey I, Jones OM, Cunningham C et al (2004) Chronic anal fissure. *Br J Surg* 91(3):270–279.

265. Jones OM (2007) Towards safer treatments for benign anorectal disease: the pharmacological manipulation of the internal anal sphincter. *Ann R Coll Surg Engl* 89(6):574–579.
266. Floyd ND, Kondylis L, Kondylis PD, et al. Chronic anal fissure: 1994 and a decade later—are we doing better? *Am J Surg* 2006; 191:344–8
267. Steele SR, Madoff RD. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15;24(2):247-57.
268. De Nardi P, Ortolano E, Radaelli G, Staudacher C. Comparison of glycerine trinitrate and botulinum toxin-a for the treatment of chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum.* 2006 Apr;49(4):427-32.
269. Gupta PJ. A review of conservative and surgical management of anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005 Oct-Dec;68(4):446-50.
270. Haq Z, Rahman M, Chowdhury RA, Baten MA, Khatun M. Chemical sphincterotomy-first line of treatment for chronic anal fissure. *Mymensingh Med J.* 2005 Jan;14(1):88-90.
271. Mishra R, Thomas S, Maan MS, Hadke NS. Topical nitroglycerin versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Anz J Surg.*2005 Dec;75(12):1032-5.
272. Madalinski M, Chodorowski Z. Relation between botulinum toxin and oxide donors in the treatment of chronic anal fissure. *Med Sci Monit* 2005; 11: HY1-HY5.
273. Madalinski M, Chodorowski Z. Our view on fissure healing should be verified. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 414-415.
274. Yüksel O, Bostanci H, Leventoğlu S, Sahin TT, Menteş BB. Keyhole deformity: a case series. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1110-1114.
275. Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 39: 209-228.
276. Patel CA, Rattan S. Cellular regulation of basal tone in internal anal sphincter smooth muscle by RhoA/ROCK. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1747-G1756.
277. Essler M, Linder S, Schell B, Hüfner K, Wiedemann A, Randhahn K, Staddon JM, Aepfelbacher M. Cytotoxic necrotizing factor 1 of *Escherichia coli* stimulates Rho/Rho-kinase dependent myosin light-chain phosphorylation

- without inactivating myosin light-chain phosphatase in endothelial cells. *Infect Immun* 2003; 71: 5188-5193.
278. Cheong Ho Lim, Hyeon Keun Shin, Wook Ho Kang, Seung Kyu Jeong, and Hyung Kyu Yang. Is There Any Relationship between the Chronicity of Chronic Anal Fissure and Endothelin-1? *Korean Soc Coloproctol*. 2011 October; 27(5): 237–240.
279. Watts EJ, Rose MT. Platelet-derived growth factor acts via both the Rho-kinase and p38 signaling enzymes to stimulate contraction in an in vitro model of equine wound healing. *Domest Anim Endocrinol* 2010; 38: 253-2591114.
280. Jie-Hyun Kim, MD, PhD .How to Interpret Conventional Anorectal manometry. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 October; 16(4): 437–439.
281. Madalinski, Adrich Z, Kryszewski A. Why can topical Glyceryl Trinitrate and Botulinum toxin be ineffective in the treatment of chronic anal fissure? *Gut* 1999; 45: A304.
282. Durai R, Razvi A, Hin PN. Novel use of povidone iodine in fissure-in-ano. *Singapore Med J* 2010; 51: 837-838.
283. Felt-Bersma R, Gort G, Meuwissen S: Normal values in anal manometry and rectal sensation: a problem of range. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 444–449.
284. Rao S, Hatfield R, Soffer E, et al: Manometric tests in anorectal function in healthy adults: *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 773–783.
285. Laurberg S, Swash M: Effects of aging on the anorectal sphincters and their innervations. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 737–742.
286. F. Gundling H. Seidl N. Scalercio T. Schmidt W. Schepp C. Pehl Influence of Gender and Age on Anorectal. *Digestion*. 2010;81(4):207-13
287. Poos R, Bittner R, Frank J, et al: Results of anorectal manometry for the determination of age- and sex-dependent pressure differences. *Z Gastroenterol* 1984; 22: 592–597.
288. Speakman C, Hoyle C, Kamm M, et al: Abnormal internal anal sphincter fibrosis and elasticity in fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 407–410.
289. Enck P, Kuhlbusch R, Lübke H, et al: Age and sex and anorectal manometry in incontinence. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 1026– 1030.
290. Mínguez M, Tomás-Ridocci M, Moreno E y cols. Estudio de la motilidad anorrectal y su utilidad clínica. *Gastroent y Hepatol*.1987; 10: 191-211.

291. Sultan A, Kamm M, Hudson C: Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 22–28.
292. Tetzschner T, Sørensen M, Jønsson L, et al: Delivery and pudendal nerve function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 324–331.
293. Naeem Raza & Klaus Bielefeldt Discriminative Value of Anorectal Manometry in Clinical Practice. *Dig Dis Sci* (2009) 54:2503–2511.
294. Jensen SL. Diet and other risk factors for fissure-in-ano. Prospective case control study. *Dis Colon Rectum*. 1988 Oct;31(10):770-3.
295. Herman RM, Richter P, Walega P, Popiela T. Anorectal sphincter function and rectal barostat study in patients following transanal endoscopic microsurgery. *Int J Colorectal Dis*. 2001 Nov;16(6):370-6.
296. Jin Z, Yin L, Xue L, Lin M, Zheng Q. Anorectal functional results after transanal endoscopic microsurgery in benign and early malignant tumors. *World J Surg*. 2010 May;34(5):1128-32.
297. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN et al. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med* 1993; 329: 1905–1911.
298. Rieger N, Schloithe A, Saccone G et al. A prospective study of anal sphincter injury due to childbirth. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 950–955.
299. McKinnie V, Swift SE, Wang W et al. The effect of pregnancy and mode of delivery on the prevalence of urinary and fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 512–518
300. Corby et al . Anal canal pressures are low in women with postpartum anal fissure. *British Journal of Surgery* 1997, 84,86-88
301. Wynne JM, Myles JL, Jones I et al. Disturbed anal sphincter function following vaginal delivery. *Gut* 1996;39: 120–124
302. Eamonn M.M. Quigley. Impact of pregnancy and parturition on the anal sphincters and pelvic floor. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 21, No. 5, pp. 879–891, 2007 doi:10.1016/j.bpg.2007.06.001
303. Williams AB, Bartram CI, Halligan S et al. Alteration of anal sphincter morphology following vaginal delivery revealed by multiplanar anal endosonography. *BJOG* 2002; 109: 942–946
304. Kement M, Karabulut M, Gezen FC, Demirbas S, Vural S, Oncel M. Mild and severe anal incontinence after lateral internal sphincterotomy: risk factors,

- postoperative anatomical findings and quality of life. *Eur Surg Res.* 2011;47(1):26-31.
305. Nicholls et al. Fissure in ano and anorectal sepsis. *Verh Dtsh Ges In Med* 1988;9:425-30
306. Brisinda G, Cadeddu F, Brandara F, Brisinda D, Maria G. Treating chronic anal fissure with botulinum neurotoxin. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2004;1:82-89.
307. Gibbon CP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986;73:443-5.
308. Read MG, Read NW, Haynes WG, Donnelly TC y Johnson AG. A prospective study of the effect of haemorrhoidectomy on sphincter function and faecal continence. *Br J Surg* 1982;69:396-398.
309. Raza N, K Bielefeldt .Discriminative value of anorectal manometry in clinical practice *Dig Dis Sci* 2009 Nov; 54 (11) :2503-11.
310. Cataldo P, Ellis CN, Gregorcyk S, Hyman N, Buie WD, Church J, et-al. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised). *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:189-94.
311. Mazza L, Formento E, Fonda G. Anorectal and perineal pain: new pathophysiological hypothesis. *Tech Coloproctol.* 2004; 8:77-83.
312. Tejirian T, Abbas M.A. Sitz bath: where is the evidence? Scientific basis of a common practice. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:2336-40.
313. Mínguez, M.; Tomás-Ridocci, M.; García, A., y Benages, A Pressures studies of the anal canal in patients with hemorrhoids or anal fissure. Effects of a topical anesthetic preparation. *Rev Esp Enf Digest,* 1992, 81, 103-107.