

Artículos

■ Comparación de la inyección de toxina botulínica o la aplicación tópica de mononitrato de isosorbide como tratamiento de primera línea de la fisura anal crónica

- Introducción
- Pacientes y métodos
- Resultados
- Discusión
- Referencias

Manuel De Guglielmo

Especialista en Cirugía General.
Unidad de Coloproctología del
Instituto Autónomo Hospital
Universitario de Caracas.

Carlos Sardiñas

carlooseduardosardinas@gmail.com
Coordinador General y Director del
curso de Especialización en
Coloproctología. Cirujano General y
Coloproctólogo. Unidad de
Coloproctología del Instituto
Autónomo Hospital Universitario de
Caracas.

Cirugía

Comparación de la inyección de toxina botulínica o la aplicación tópica de mononitrato de isosorbide como tratamiento de primera línea de la fisura anal crónica

Fecha de recepción: 30/10/2015
Fecha de aceptación: 16/12/2015

Introducción: La hipertonia del esfínter anal interno (EAI) se ha reconocido como la etiología de la fisura anal. La esfinterotomía lateral interna (ELI) es el tratamiento usual de esta patología, y está asociada a incontinencia anal. El tratamiento con nitratos tópicos y la toxina botulínica presentan resultados comparables con la ELI, sin incontinencia asociada. En este estudio se compara la efectividad de estas dos terapéuticas en cuanto a disminución del dolor, tiempo de cicatrización y efecto sobre el tono del EAI. **Pacientes y métodos:** Se estudiaron 21 pacientes, los cuales fueron distribuidos en 2 grupos, para recibir 25Uds de toxina botulínica a cada lado del EAI o mononitrato de isosorbide al 2%. Se determinó después del tratamiento, el tono del EAI y el comportamiento del dolor según una escala visual análoga. **Resultados:** Después 1 semana de aplicar los medicamentos, se evidenció una reducción del dolor en promedio de 30,4% en pacientes tratados con crema nitrada y de 76% en pacientes tratados con toxina botulínica ($p=0,0033$). El tiempo de cicatrización de las lesiones fue menor con la toxina botulínica ($1,5 \pm 0,52$ meses) que con la crema nitrada ($3,50 \pm 0,6$ meses) ($p=0,0003$). La reducción del tono EAI fue de 26,5%. El porcentaje de reducción obtenido con la toxina botulínica fue del 31,2% en contraste con 21% logrado con el mononitrato de isosorbide ($p<0,05$). **Conclusión:** El uso tanto de toxina botulínica, como de mononitrato de isosorbide tópico, son efectivos como tratamiento de primera línea para la fisura anal, siendo la toxina botulínica más eficaz.

Palabras Claves: Fisura anal; esfínter anal interno; toxina botulínica; mononitrato de isosorbide

Title

Comparison between injected botulin toxin and topical isosorbide mononitrate for the treatment of chronic anal fissure

Abstract

Introduction: Internal anal sphincter (IAS) hypertonia has been recognized as the etiology of anal fissure. Internal lateral sphincterotomy (ILS) is the usual treatment of this pathology and is associated with anal incontinence. Treatment with topic nitrates and botulinum toxin have similar results to ILS without the associated incontinence. In this study the effectiveness of these treatments are compared in relation to pain reduction, time of healing and effect on IAS tone. Patients and methods: 21 patients were studied; they were distributed in 2 groups to receive either 25Uds of botulinum toxin at each side of the IAS or topic 2% isosorbide monitrate. After treatment the IAS tone was determined and pain behavior was assessed according to a pain analog visual scale. Results: After 1 week of treatment an average pain reduction was seen in 30,4% of patients treated with topic nitrate and in 76% in patients treated with botulinum toxin ($p=0,0033$). The healing time of the fissures was lower with botulinum toxin ($1,5 \pm 0,52$ months) than with topic mononitrate ($3,50 \pm 0,6$ months) ($p=0,0003$). IAS tone reduction was 26,5%. The percentage of reduction obtained with botulinum toxin was 31,2% in contrast with 21% achieved with mononitrate ($p<0,05$). Conclusion: Both the use of botulinum toxin and topic isosorbide mononitrate are effective as first line treatment for anal fissure, being botulinum toxin more efficient.

Key Word

Anal fissure; internal lateral sphincter; botulinum toxin; isosorbide mononitrate

Introducción

La fisura anal se define como una laceración, grieta o desgarro del anodermo, que se encuentra situada en el canal anal, desde la línea dentada hasta la margen del ano, sobre una banda hipertrófica que constituye el esfínter interno^(1,2). Por lo general se presenta en adultos jóvenes y con la misma frecuencia en ambos sexos.

Afecta aproximadamente al 10% de la población de pacientes que acuden a consultas de proctología⁽³⁾, siendo una de las causas más frecuentes de dolor anal crónico y de rectorragia postevacuatoria, que conlleva a una alteración en la vida laboral del paciente junto con alarma y preocupación personal, lo que produce a su vez estados de ansiedad y depresión que

disminuyen la calidad de vida del afectado ⁽⁴⁾

Desde su introducción por Eisenhammer en 1951 ⁽⁵⁾, la esfinterotomía lateral interna (ELI) ha sido el patrón de oro en el tratamiento de esta patología, siendo su principal y mayor desventaja la probabilidad de producir incontinencia permanente a gases, moco o heces en porcentajes que varían según la literatura desde 8 a 30% ⁽⁶⁾.

En la búsqueda de terapéuticas que ofrezcan altos niveles de efectividad con menores tasas de complicaciones, se han descrito distintas modalidades de tratamiento que van, desde cambios en la dieta e higiene personal (alto consumo de fibra, sediluvios calientes), agentes tópicos (liberadores de óxido nítrico, bloqueantes de canales de calcio, anestésicos locales), hasta esfinterotomía química con toxina botulínica, evidenciando niveles de éxito satisfactorios ^(7,8).

Estos estudios demuestran que, de los agentes antes mencionados, los más efectivos parecen ser los nitratos tópicos y la toxina botulínica (TB), con tasas de éxito de hasta 85 y 93% respectivamente ⁽⁸⁾, resultados comparables con la ELI, lo que podría justificar su uso sistemático como tratamiento de primera línea para la fisura anal ⁽⁹⁾.

Por las consideraciones anteriores, se decidió comparar la efectividad de los tratamientos con toxina botulínica y con mononitrato de isosorbide tópico, en relación a sus efectos sobre: disminución del dolor, tiempo de cicatrización, efecto en el tono del esfínter anal interno y complicaciones en pacientes con fisura anal que acuden a la consulta de la Unidad de Coloproctología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas durante el período de Julio 2010 a Marzo 2011.

Existen pocos estudios que comparan la efectividad de ambos tratamientos, habiendo sido generalmente comparados con placebo o la ELI. Teniendo en cuenta que los resultados hasta ahora conocidos con el uso tanto de TB como de nitratos tópicos, presentan efectividad similar a la ELI, y en la búsqueda de la mejor y más exitosa línea de tratamiento, se hace necesario comparar la efectividad, entre un agente local liberador de óxido nítrico (ungüento tópico de mononitrato) y la inyección de toxina botulínica.

Pacientes y métodos

Se trató de una investigación de tipo prospectivo, descriptivo y comparativo. La población estuvo compuesta por pacientes con fisura anal que acudieron a la consulta de la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario de Caracas durante el período de Julio 2010 a Marzo 2011

La muestra estuvo constituida por 21 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios, los cuales fueron divididos en 2 grupos de forma aleatoria para la aplicación de ambos tratamientos.

Los criterios de inclusión fueron: 1) pacientes entre 18 y 60 años independientemente del sexo, 2) pacientes que presenten fisura anal crónica y única, 3) paciente que acepte y firme el

consentimiento informado

Los criterios de exclusión: 1) pacientes menores de 18 o mayores de 60 años, 2) pacientes con fisuras agudas o múltiples, 3) pacientes con cirugías anorrectales previas, 4) pacientes portadores de HIV-SIDA, Tuberculosis, Enfermedad de Crohn, Diabetes Mellitus, u otras enfermedades anorrectales como papilomas por VPH, fistulas o abscesos perianales, 5) pacientes que se rehúsen a participar en el protocolo de investigación

Procedimientos: La aplicación de toxina botulínica se realizó con el paciente en posición de litotomía modificada, se identificó el surco interesfintérico y se colocaron 25Uds de toxina botulínica A (Botox®) a cada lado del EAI (hora 3 y 9). La aplicación de ungüento tópico de mononitrato de isosorbide se le indicó al paciente la aplicación de ungüento tópico de mononitrato de isosorbide al 2% en la región perianal 2 veces al día.

La manometría anal se realizó con un sistema compuesto por un polígrafo de 8 canales, transductores extracorpóreos, bomba de perfusión hidroneumocapilar, catéter flexible de polivinilo para el estudio del perfil presivo del canal anal y otro para el estudio del reflejo rectoanal inhibitorio con balón de látex de 5x5cms en la porción distal.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos. El primero de ellos (crema nitrada) constituyó un grupo de 10 pacientes de ambos sexos tratados con ungüento tópico de mononitrato de isosorbide al 2%. El segundo grupo (toxina botulínica), estuvo conformado por 11 pacientes de ambos sexos a los cuales se les aplicó tratamiento con 25 Uds de Botox® a cada lado del esfínter anal.

Para la variables Edad, Dolor previo y Dolor posterior fue calculado su promedio y desviación estándar por sexo y tratamiento aplicado a los pacientes.

La reducción del dolor fue calculada como la diferencia entre el dolor posterior (D_{pos}) y el dolor previo (D_{pre}), y se expresó como un porcentaje del dolor previo. Un procedimiento equivalente fue aplicado para expresar en forma porcentual la reducción en el Tono del EAI (RTEAI) posterior al tratamiento medido a través de la manometría anal, relacionando el Tono del EAI previo (TEAIpre) con el Tono del EAI posterior (TEAIpos). Para determinar si los dos grupos partieron del mismo nivel de dolor previo. Fue aplicada la prueba U de Mann-Whitney ⁽²⁵⁾. La prueba U de Mann-Whitney también se utilizó para determinar: 1) si el tiempo de aparición de los síntomas fue el mismo para los pacientes sometidos a ambos tratamientos, 2) si hubo un mismo Tono inicial del EAI en pacientes de ambos tratamientos y 3) para comparar la diferencia estadística del nivel de dolor, del Tono del EAI y del Tiempo de cicatrización después de los tratamientos. Para determinar la significación estadística de la disminución del dolor dentro de un mismo tratamiento, se utilizó la prueba pareada de Wilcoxon ^(25,26). Estas pruebas fueron aplicadas para cada tratamiento por separado, considerando como un todo los pacientes femeninos y masculinos. Para determinar la significancia estadística del cambio en el Tono del EAI entre la condición previa y post tratamiento, fue utilizada la prueba t de Student pareada ⁽²⁶⁾.

Resultados

Entre el periodo comprendido de julio 2010 a marzo 2011 se registraron 21 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión de este estudio, dichos pacientes fueron divididos en 2 grupos de manera aleatoria, 10 para recibir tratamiento tópico con mononitrato de isosorbide al 2% y 11 para recibir 50uds de toxina botulínica tipo A (Botox®), 25uds a cada lado del esfínter anal.

La edad promedio de los pacientes considerados en este estudio fue de $40,5 \pm 9,8$ años, un valor muy similar para ambos tratamientos y sexos. Además, los pacientes femeninos y masculinos fueron distribuidos de modo equitativo en ambos tratamientos y también presentaron edades similares, lo que hace una distribución bastante homogénea de la muestra. (Tabla1).

El tiempo de aparición de los síntomas fue en promedio $6,9 \pm 2,0$ meses, para los pacientes tratados con crema nitrada, mientras que para los pacientes tratados con toxina botulínica, fue de $6,3 \pm 2,7$ meses, este tiempo no difirió significativamente entre pacientes de ambos tratamientos ($p=0,6149$).

El dolor previo en los pacientes de ambos tratamientos fue estadísticamente similar ($p=0,7248$) al aplicar la prueba U de Mann-Whitney, lo que evidencia que ambos grupos de pacientes partieron de un mismo nivel promedio de dolor inicial, que fue elevado, y categorizado como "horrible" (9,10). Después de aplicar los medicamentos, el dolor posterior fue en promedio de 4,2; lo cual según la escala, es considerado "molestia" y constituye una reducción de aproximadamente 54% en el nivel de dolor. El bajo número de muestras dificulta la comparación estadística dentro de cada sexo (como grupos separados) sin embargo, las tendencias muestran que tanto pacientes masculinos como femeninos tuvieron comportamiento similar dentro de un mismo tratamiento.

Al aplicar la prueba de Wilcoxon, la reducción del dolor fue estadísticamente significativa desde la primera semana de tratamiento. Esta prueba arrojó una probabilidad $p=0,0109$ para los pacientes tratados con crema nitrada y una probabilidad $p=0,0033$ para los pacientes tratados con toxina botulínica (Tabla 1), lo que indica que en ambos casos la reducción del dolor fue significativa y ambos tratamientos fueron eficientes, sin embargo, se observó una reducción del dolor aún mayor en pacientes tratados con toxina botulínica. Esto es consistente con el porcentaje de reducción de dolor observado (Tabla 1), donde en promedio se obtuvo un valor de 30,4% para pacientes tratados con crema nitrada y de 76% para pacientes tratados con toxina botulínica.

A medida que transcurrió el tiempo una vez aplicado el tratamiento, los pacientes de ambos grupos experimentaron una mejoría progresiva, hasta que a partir de la semana 8, los pacientes ya no presentaban dolor (nivel 1 en esta variable). Esta mejoría progresiva se refleja en el aumento en la significancia estadística en las comparaciones entre el dolor que inicialmente presentaron los pacientes y el que tienen al finalizar el tratamiento (Tabla 1), y como son más significativas, los valores de p son más pequeños.

Tabla 1

Tratamiento	Crema Nitrata			Toxina Botulínica			Total		
	F	M	T	F	M	T	F	M	T
Sexo	4	6	10	6	5	11	10	11	21
Dolor Previo	9,0±0,8	9,3±0,8	9,2±0,8	9,2±0,8	9,0±0,7	9,1±0,7	9,1±0,7	9,2±0,8	9,1±0,7
Dolor posterior Semana 1	6,3±1,0	6,5±3,1	6,4±2,4	2,3±0,5	2,0±0,0	2,2±0,4	3,9±2,1	4,5±3,2	4,2±2,7
Dolor Posterior Semana 4	2,5±0,5	4,3±2,9	3,6±2,4	2,3±2,3	1,0±0,0	1,7±1,7	2,4±1,7	2,8±2,7	2,6±2,2
Dolor posterior Semana 8	1,5±0,5	3,6±3,3	2,8±2,7	1,8±2,0	1,0±0,0	1,4±1,5	1,7±1,5	2,4±2,7	1,8±2,0
Reducción del Dolor Previo	2,8	2,8	2,8	6,8	7,0	6,9	5,2	4,7	5,0
% Reducción del Dolor Previo	30,6	30,4	30,6	74,5	77,8	76	57,1	51,5	54,2

Promedios de la intensidad del dolor percibido antes y su reducción después del tratamiento (1, 4 y 8 semanas)

Al comparar resultados finales entre tratamientos, la primera semana la toxina botulínica resulta más eficiente que la crema nitrata ($p=0,00002$), lo mismo que a la semana 4 ($p=0,0021$). Pero a la semana 8, ya ambos tratamientos son igualmente eficientes y sus resultados no difieren estadísticamente ($p=0,0610$). (Figura 1).

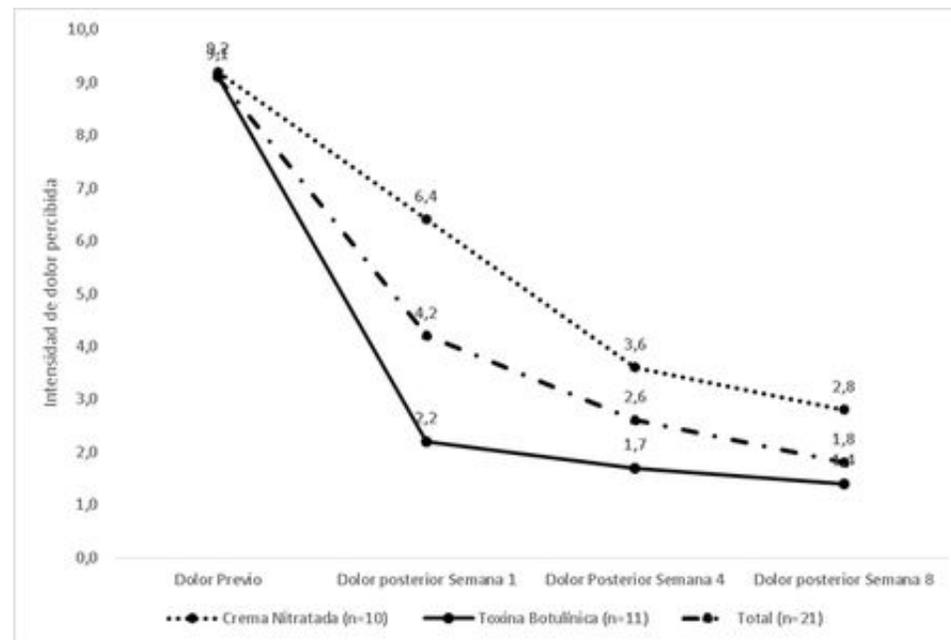


Figura 1. Evolución del reporte promedio del dolor

A partir de la semana 16, dos pacientes del grupo tratado con crema nitrata y un paciente del grupo tratado con toxina botulínica continuaban con la lesión y no experimentaban mejorías, por lo que se les cambió el tratamiento pasando a la terapéutica quirúrgica. En consecuencia, estos pacientes no fueron incorporados a los análisis estadísticos ya que no presentaban las mismas condiciones experimentales de los demás pacientes de su grupo. Por otro lado, las

comparaciones de significancia para la disminución del dolor solo pueden hacerse *hasta la semana 8*, ya que al ser eliminados estos pacientes luego de la semana 8, el promedio de dolor se reduce, dando la falsa impresión de que todos están en condición “sin dolor” cuando en realidad hay pacientes con dolor de “intenso” a “horrible”. Por esta razón, las comparaciones estadísticas se hicieron hasta la semana 8, inclusive.

El tiempo de cicatrización de las lesiones fue menor con la toxina botulínica que con la crema nitrada (Tabla 2), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0003$) de acuerdo con la prueba U de Mann-Whitney aplicada para determinar la diferencia entre ambos tratamientos. Estos cálculos no incluyeron a los tres pacientes a los que se les cambió el tratamiento.

Tabla 2
Promedio y desviación estándar del tiempo de cicatrización de las lesiones con ambos
tratamiento.

Tratamiento	Crema nitrada	Toxina Botulínica
Promedio (meses)	3,50	0,60 ($p=0,0003$)
Desviación estándar (meses)	1,40	0,52

El tono previo en ambos tratamientos fue el mismo ($p=0,5968$), lo que significa que no hay diferencias entre el tono de EAI de los pacientes que iban a ser tratados con crema nitrada y el de los pacientes que iban a ser tratados con toxina botulínica, por lo que el estudio considera un mismo punto de partida en cuanto al Tono del EAI de ambos grupos de pacientes. Al aplicar los medicamentos, ambos tratamientos mostraron una disminución en el tono del EAI, y esta disminución fue altamente significativa (Tabla 3) al aplicar la prueba t de Student para muestras relacionadas. La muy elevada significancia de esta prueba obedece a que el Tono del EAI se redujo en absolutamente todos los pacientes de este estudio. El Tono posterior del EAI fue significativamente menor en los pacientes tratados con toxina botulínica ($p=0,0482$), lo que evidencia una mayor efectividad de este tratamiento. La reducción del Tono EAI posterior al tratamiento fue en promedio del 26,5%; evidenciando una tendencia similar entre pacientes femeninos y masculinos. El porcentaje de reducción obtenido con la toxina botulínica es del 31,2% en contraste con 21% logrado con la crema nitrada ($p<0,05$).

Tabla 3

Promedio por grupo del Tono EAI previo al tratamiento, Tono EAI posterior al tratamiento, reducción del Tono EAI y % de reducción del Tono EAI posterior al tratamiento.

Tratamiento	Crema Nitratada			Toxina Botulínica			Total		
	F	M	T	F	M	T	F	M	T
Tono Previo EAI	95	82,8	87,7	91,7	93,4	92,5	93,0	87,6	90,2
Tono posterior EAI	73,8	66,3	69,3	62,7	64,8	63,6 (p=0,0482)	67,1	65,6	66,3
Reducción de tono previo EAI	21,3	16,5	18,4	29,0	28,6	28,8	25,9	22,0	23,9
% Reducción de tono previo EAI	22,4	19,9	21,0	31,6	30,6	31,2 (p<0,05)	27,8	25,1	26,5

Solamente se detectaron 3 casos con cefalea en el grupo de pacientes tratados con crema nitratada. En el grupo de pacientes tratados con toxina botulínica, no se observaron efectos colaterales.

Discusión

Existen evidencias que indican que el óxido nítrico es el principal neurotransmisor inhibitorio que interviene en la relajación del EAI, hecho que ha conducido al empleo de los nitratos como fuente exógena de óxido nítrico, pues su degradación en las células de la musculatura lisa del EAI produce liberación del mismo ⁽²²⁾, con porcentajes de reducción de presión basal del esfínter anal entre 14 y 28%, y tasas de éxito reportadas de hasta 85% ^(13,14,30-32). En este estudio la presión basal en reposo del esfínter anal, en el grupo tratado con mononitrato de isosorbide tóxico, fue 21% menor a la presión basal previa al tratamiento, lo que concuerda con resultados obtenidos en otros estudios ^(13,16,31).

La tasa de éxito del tratamiento con mononitrato tóxico, traducida en disminución del dolor y cicatrización de la fisura anal, en este estudio fue de 80%, evidenciando mejoría sintomática desde la primera semana de tratamiento y desaparición del dolor a partir de las semanas 4-8 y un tiempo promedio de cicatrización de 3,5 meses, resultados similares a los obtenidos en estudios previos ^(13,14,16,33).

El principal inconveniente con el uso de nitratos tóxicos consiste en el desarrollo de cefalea, que se describe en general como transitoria, leve y de respuesta a analgésicos comunes ⁽⁷⁻⁹⁾. En este estudio dicho efecto adverso tuvo una incidencia de 30%, con desaparición tras la administración de analgésicos orales, lo cual coincide con lo reportado en otros estudios ^(13,14,30).

Por otro lado, la toxina botulínica actúa inhibiendo la liberación de acetilcolina por parte de las

terminaciones presinápticas y produce un bloqueo de la placa motora. La denervación química inducida por la toxina provoca parálisis temporal esfinteriana que permite la reducción de la presión del esfínter anal en tasas reportadas entre 20 y 40% y a su vez curación temprana de la fisura anal hasta en el 93% de los casos (6,10,12,16,34).

En este estudio la presión basal en reposo del esfínter anal, en el grupo tratado con toxina botulínica, fue 31,2% menor a la presión basal previa al tratamiento, lo que concuerda con resultados obtenidos en otros estudios (6,12,16). La tasa de éxito del tratamiento con TB, en este estudio fue de 91%, evidenciando disminución del 76% del nivel de dolor luego de la primera semana de tratamiento y desaparición del dolor entre las semanas 4-8 y un tiempo promedio de cicatrización de 1,4 meses, resultados similares a los reportados por otros autores (6,10,12,16,34).

Al comparar ambos tratamientos, evidenciamos que la toxina botulínica fue más efectiva en cuanto a tiempo de reducción de dolor (semana 1 $p=0,00002$, lo mismo que a la semana 4 $p=0,0021$), tiempo de cicatrización (1,4 Vs 3,5 meses $p=0,0003$) y en cuanto a reducción de la presión basal del EAI (31,2% Vs 21% $p<0,05$).

En los 3 pacientes en quienes no funciono la terapia propuesta de primera línea, se les indico la terapia del grupo contrario, obteniendo respuestas satisfactorias en cuanto a disminución del dolor y cicatrización de la fisura, lo que concuerda con lo propuesto por Lysy y colaboradores al implicar que la acción combinada de los nitratos tópicos y la toxina botulínica es más efectiva que cualquiera de los 2 solos (35).

Con base a los resultados obtenidos en el presente estudio, el uso tanto de toxina botulínica, como de mononitrato de isosorbide tópico, como tratamiento de primera línea para la fisura anal son efectivos y comparables a la ELI, sin generar incontinencia indeseada. Ambos tratamientos producen reducción significativa del dolor desde la primera semana, siendo la toxina botulínica más efectiva en este punto. El uso tanto de toxina botulínica, como de mononitrato tópico, producen reducción de la presión basal del esfínter anal, evidenciándose mayor reducción con la toxina botulínica. La fisura anal cicatriza más rápido al ser tratada con toxina botulínica en comparación con mononitrato tópico. Se recomienda el uso de cualquiera de estas modalidades de tratamiento, con preferencia por la toxina botulínica, como terapéutica inicial para la fisura anal y se recomienda continuar esta línea de investigación de manera multicéntrica y protocolizada, de forma que permita la extrapolación de los resultados a la población general.

Referencias

1. Goligher J, Duthie H, Nixon H. Fisura anal. In: Cirugía del ano, colon y recto. 2 ed. Barcelona: Salvat; 1987. p. 143-158.
2. Lowney J, Fleshman J. Benign disorders of the anorectum (pelvic floor, fissures, hemorrhoids, and fistulas). In: Ashley S, Zinner M, editores. Maingot's abdominal operations. 11ed. United States of America: McGraw-Hill; 2007. p. 663-691.

3. McCallion K, Gardiner K. Progress in the understanding and treatment of chronic anal fissure. *Postgrad Med J* 2001; 77: 753-758.
4. Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P, DeMiguel M, Blasi M. 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* 2005; 77(2): 91-95.
5. Eisenhammer, S. The surgical correction of chronic internal anal (sphincteric) contracture. *S Afr Med J*, 1951; 25: 486-489.
6. Giral A, Memisoğlu K, Gültekin Y, İmeryüz N, Kalaycı C, Ulusoy N et al. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non-randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol*, 2004; 22: 4-7.
7. Garcia-Granero E, Muñoz-Fomer E, Mínguez M, Ballester C, García-Botello S, Lledó S. Tratamientos de la fisura anal crónica. *Cir. Esp*, 2005; 78(3): 24-27.
8. Steele S, Madoff R. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24: 247-257.
9. P, Gupta. Treatment of fissure in ano-revisited. *African Health Sciences*, 2004; 4(1): 58-62.
10. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio A, Giorgio M, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet*, 1994; 344: 1127-1128.
11. Briceño H, Vitale M. Comparación del tratamiento de la fisura anal con toxina botulinica y esfinterotomía lateral interna abierta (tesis de especialización). Caracas: UCV, 2003.
12. Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F, Bentivoglio A, Mabisombi A, Marniga G, et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized „Botox vs. Dysport” controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004; 19: 695–701.
13. Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M, Kadyan H, Draganov V. Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002; 16: 101-103.
14. Novell F, Novell-Costa F, Novell J. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of anal fissure. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96(4): 255-258. 17
15. Gonzalez C, Orsini O. Fisura anal cronica: tratamiento con nitroglicerina tópica Vs esfinterotomía lateral interna (tesis de especialización). Caracas: UCV, 2004.
16. Brisinda G, Giorgio M, Bentivoglio A, Cassetta E, Gui D, Albanese A. A comparison of injections of botulinum toxin vs. topical nitroglycerin ointment for chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999; 341: 65-69.
17. Sardiñas C. Fisura anal. In: *Proctología para cirujanos generales*. Caracas: Disinlimed; 2002. p. 93-107.

18. Rakinic J. Anal Fissure. Clinics in colon and rectal surgery, 2007; 20 (2): 133-137.
19. Eisenhammer S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. Surg Gyn Obst, 1959; 109: 583-590.
20. Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley M. Anal pressures in hemorrhoids and anal fissure. Am J Surg, 1977; 134: 608-610.
21. Herzig D, Kim C. Anal fissure. Surg Clin N Am, 2010; 90: 33-44.
22. Bhardwaj R, Hoyle C, Vaizey C, Boulos P. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissures, Gut, 2000; 46: 861-868.
23. Sanchez A, Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Tomás A, et al. 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; 96(12): 856-863.
24. Arroyo A, Pérez-Vicente F, Serrano P, Candela F, Sánchez A, Pérez-Vázquez M, Calpena R. Tratamiento de la fisura anal crónica; revisión de conjunto. Cir Esp, 2005; 78(2): 68-74.
25. Siegel S, Castellan N. Estadística No Paramétrica Aplicada a la Conducta. México: Trillas; 1995. p. 437.
26. Daniel, W. Bioestadística. Base para el análisis de las Ciencias de la Salud. 4ed. México: Limusa-Wiley; 2002. p. 910.
27. Abcarian H, Lakshmanan S, Read D, Roccaforte P. The role of internal sphincter in chronic anal fissure. Dis Colon Rectum, 1982; 25:525-30.
28. Farouk R, Duthie G, MacGregor A, Bartolo D. Sustained internal anal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. Dis Colon Rectum, 1994; 37: 424-9.
29. Pascual M, Courtier R, Gil M, Puig S, Serrano A, Andreu M et al. Estudio ecográfico y manométrico del esfínter anal interno en individuos con fisura anal crónica. Cir Esp 2005; 77(1): 27-30. 18
30. Scholefield H, Bock J, Marla B, Richter H, Athanasiadis S, Pröls M, Herold A. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. Gut, 2003; 52:264-269.
31. Carapeti E, Kamm M, McDonald P, Chadwick S, Melville D, Phillips R. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. Gut, 1999; 44:727-730.
32. Kenny S, Irvine T, Driver C, Nunn A, Losty P, Jones M, et al. Double blind randomised controlled trial of topical glyceryl trinitrate in anal fissure. Arch Dis Child, 2001; 85:404-407.

33. Ahmada J, Andrabi S, Rathore M. Comparison of topical glyceryl trinitrate with lignocaine ointment for treatment of anal fissure: A randomised controlled trial. *Int J Surg*, 2007; 5:4 2 9 – 4 3 2.
34. Radwan M, Ramdan K, Abu-Azab I, Abu-Zidan F. Botulinum toxin treatment for anal fissure. *African Health Sciences*, 2007; 7(1): 14-17.
35. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin E. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut* , 2001; 48:221–224.

NOTA: Toda la información que se brinda en este artículo es de carácter investigativo y con fines académicos y de actualización para estudiantes y profesionales de la salud. En ningún caso es de carácter general ni sustituye el asesoramiento de un médico. Ante cualquier duda que pueda tener sobre su estado de salud, consulte con su médico o especialista.