

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Uso del nifedipino oral y tópico en el tratamiento de la fisura anal crónica: estudio prospectivo, aleatorio y controlado

Drs. ANDRÉS MARÍN G, JUAN I VERGARA B, LEONARDO ESPÍNDOLA S

Servicio de Cirugía, Unidad de Coloproctología, Hospital Militar de Santiago

RESUMEN

La fisura anal crónica está asociada a una presión de reposo anal elevada. La esfinterotomía lateral interna es actualmente la terapia de elección por los buenos índices de cicatrización y factibilidad técnica. Pero existen reportes de incontinencia fecal que han llevado a la utilización de fármacos que promuevan una disminución de la presión de reposo y, por ende, a la cicatrización de la fisura. El objetivo del presente estudio es evaluar en forma prospectiva el uso del nifedipino administrado tópicamente y oralmente. Se aleatorizan 3 grupos de 25 pacientes cada uno. Un grupo control (TM), un grupo con nifedipino en gel al 0,2% (NT) y otro con nifedipino oral (NO) cada 12 horas por 2 semanas. El control del dolor fue mejor y más rápido en los grupos con nifedipino, que en el grupo control. La cicatrización completa fue de 84%, 75% y 34,8% en NT, NO y TM respectivamente. Los efectos colaterales del medicamento fueron menores en el grupo de uso tópico, 12% *vs* 41,6% del grupo oral.

PALABRAS CLAVES: **Fisura anal crónica, nifedipino**

SUMMARY

Chronic anal fissure is related to an increased anal pressure at rest. Due to its technical feasibility and adequate healing, internal lateral sphincterotomy is the treatment of choice. Nevertheless, reports of fecal incontinence have led to the use of drugs that improve fissure healing through a decrease of resting pressure. In this study, we evaluated prospectively the use of both topic and oral nifedipine in 3 groups of patients. Each group was composed of 25 patients randomized to a control group (CG), a topic nifedipine group (TN) and oral nifedipine group (ON). The latter group received nifedipine twice a day for 2 weeks. Pain control was better and faster in the treatment groups compared to the CG. Complete healing was achieved in 84%, 75% and 34,8% of the patients in the TN, ON and CG, respectively. Side effects were lower in the TN group compared to the ON group (12% *versus* 41.6%).

KEY WORDS: **Chronic anal fissure, nifedipine**

INTRODUCCIÓN

El hallazgo fundamental en los pacientes portadores de fisura anal crónica (FAC), es la elevación de la presión de reposo en el conducto anal secundaria a un aumento en la actividad del esfín-

ter interno anal (EIA). Esto conduce a una reducción de la irrigación arterial de la comisura posterior, que impide la cicatrización efectiva de ésta. El uso del Doppler confirma este hecho y demuestra un aumento del flujo sanguíneo anodérmico luego de la esfinterotomía lateral interna (ELI).¹⁻³

La tradicional esfinterotomía lateral interna cicatriza efectivamente una fisura anal crónica (FAC) en más de un 95% en al menos 3 semanas, con una incontinenencia anal encontrada de menos del 3%, aunque existen estudios de largo plazo que muestran una tasa de incontinenencia a gases y filtración mínima de deposiciones (*soiling*) de hasta 38%.¹

La esfinterotomía química (EQ) es un concepto antiguo, en la cual se han comparado una serie de terapias, las más conocidas son la toxina botulínica y el óxido nítrico en forma tópica.⁴ Nuevos estudios evaluando el uso de bloqueadores de los canales de calcio tópicos u orales han despertado grandes expectativas, debido a los buenos resultados terapéuticos, al bajo costo y los escasos efectos secundarios. La forma de actuar del nifedipino es inhibiendo la excitación del músculo liso del esfínter anal interno permitiendo un retorno del flujo sanguíneo de la zona. La reducción promedio de la presión de reposo anal, con el uso de nifedipino, es del 36% en pacientes portadores de FAC y del 35% en pacientes sanos. Esto lleva a una disminución significativa del dolor y un alto porcentaje de cicatrización.⁵

El objetivo de este estudio es comparar los resultados del uso de un bloqueador de los canales de calcio, el nifedipino, en 2 formas de aplicación, con un grupo control.

MATERIAL Y MÉTODO

Se aleatorizaron prospectivamente 3 grupos de 25 pacientes cada uno, portadores de FAC diagnosticada clínicamente por la presencia de una fisura anal profunda de más de un mes de evolución, en la que se aprecia en el fondo las fibras del EIA con papila hipertrofiada y plicoma.

El grupo control o de tratamiento médico exclusivo (TM), recibió reblandecedores de las deposiciones (Euromucil) 2 veces al día, baños de asiento con ácido bórico 3 veces diarias y un régimen rico en fibras sin condimentos o aliños. Este grupo fue comparado con 2 grupos, uno al que se le agregó al tratamiento básico nifedipino oral 20 mg c/12 horas y otro en que se aplicó tópicamente nifedipino en gel al 0,2% cada 12 horas. Todos los grupos fueron tratados por 2 semanas. Se evaluó en cada grupo, la intensidad del dolor, la presencia de síntomas como sangrado, constipación y prurito anal, tanto al momento de la consulta inicial y luego de 7 y 14 días de iniciado el tratamiento, así como los efectos secundarios del nifedipino, el estado de cicatrización y la recidiva.

Se estimó la intensidad del dolor anal con una escala visual análoga del dolor de 0 a 10. Además

se determinó la presencia del estado de cicatrización mediante el examen físico por parte de un especialista. Aquellos pacientes que luego de 2 semanas de tratados, la cicatrización no era completa o existía persistencia de la sintomatología, fueron catalogados como falla del tratamiento y operados efectuándose una ELI.

Los pacientes en que la terapia fue considerada exitosa (cicatrización completa y ausencia de síntomas), fueron controlados al mes, 3 meses, 6 meses y finalmente al año luego de conseguida la cicatrización. Aquellos en que el cuadro clínico recurría, se consignaba el tiempo transcurrido y eran sometidos a cirugía.

Se excluyeron los pacientes con tratamientos previos de la FAC o fallas de tratamientos, así como aquellos que presentaban otras patologías anales que requerían de cirugía por sí solas, al igual que el antecedente de hipersensibilidad al nifedipino.

El análisis estadístico se efectuó aplicando el test chi cuadrado y de Fischer, considerando una significancia de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Entre enero 2000 y agosto 2001, 75 pacientes fueron incluidos en el estudio. Del total de 25 pacientes en cada grupo analizado se logró obtener la información completa en 23 individuos del grupo con tratamiento médico o control (TM), 24 en el grupo tratados con nifedipino oral (NO) y en la totalidad del grupo con nifedipino tópico al 0,2% (NT).

Participaron 38 mujeres y 34 varones con una edad promedio de 42,3 años (16-77), sin diferencias en la aleatorización de cada grupo analizado.

En la Tabla 1 se puede observar que en los grupos en que se utilizó el nifedipino hubo un importante número de pacientes que revirtieron la sintomatología de la FAC ya en el transcurso de la primera semana de tratamiento. En el grupo con nifedipino tópico más del 50% de los individuos no presentaba dolor anal defecatorio a la semana de haber iniciado el tratamiento, a diferencia de sólo el 23% en el grupo control y del 37,5% del grupo con nifedipino oral. Esta diferencia se acentúa más al completar el plazo del estudio, habiendo un 16% de pacientes que expresaron presentar dolor en el grupo con NT ($p < 0,001$), 20% en el grupo NO ($p < 0,001$), en comparación con el 68% del grupo con TM. Pero la diferencia, una vez finalizadas las 2 semanas, entre los dos grupos con nifedipino no es significativa ($p = 0,95$).

En relación con los otros síntomas de presentación, el sangrado rectal al defecar fue el que

Tabla 1
EVOLUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA EN LOS GRUPOS EN ESTUDIO

	NO (n= 24)	NT (n= 25)	TM (n= 23)
Previo al tratamiento			
- Dolor	24	25	22
- Sangrado	21	24	19
- Constipación	13	16	15
- Prurito	7	12	9
7º día tratamiento			
- Dolor	15	12	17
- Sangrado	6	7	9
- Constipación	6	4	6
- Prurito	6	5	6
14º día tratamiento			
- Dolor	5	4	15*
- Sangrado	4	2	7
- Constipación	4	1	5
- Prurito	4	1	2

*p < 0,001 para NO y NT.

experimentó los cambios más significativos, desapareciendo, luego de completar el tratamiento, en 92, 83 y 70% en los grupos NT, NO y TM respectivamente.

El dolor anal (Tabla 2) como síntoma más frecuente e importante de la FAC fue evaluado en los tres grupos analizados, reduciendo el promedio de 6,28 a 0,72 en el grupo NT de 5,92 a 0,75 en el grupo NO y de 6,13 a 3,3 en los controles. La diferencia de ambos grupos con nifedipino es significativa en comparación con el grupo control, pero no entre los dos.

Una vez completado el período de estudio 21 pacientes, el 84%, del grupo tratado con gel de nifedipino fueron catalogados como exitosos, únicamente 4 permanecían sintomáticos, pero 2 de esos 4 pacientes, presentaban una cicatrización completa de la fisura anal (Tabla 3). En el grupo con nifedipino oral, 18 individuos (75%) lograron la

Tabla 2
VALORES PROMEDIO DE DOLOR EN GRUPOS ESTUDIADOS SEGÚN ESCALA VISUAL ANÁLOGA

	NO (n= 24)	NT (n= 25)	TM (n= 23)
Pretratamiento	5,92	6,28	6,13
7º día tratamiento	2,5	2,3	3,7
14º día tratamiento	0,75*	0,72*	3,3

*p < 0,001.

Tabla 3
RESULTADOS TRATAMIENTO

	NO (n= 24)	NT (n= 25)	TM (n= 23)
Exito tratamiento	18 (75%)**	21 (84%)*	8 (34,8%)
Falla tratamiento	6 (25%)	4 (16%)	15 (65,2%)

*p= 0,001.

**p= 0,01.

cicatrización completa de la fisura, los restantes 6 requirieron de ELI, al fallar el tratamiento. En contraposición a estos resultados el grupo control sólo logró una cicatrización total en 8 participantes (34,8%), debiendo ser derivados los 15 pacientes, con fracaso del tratamiento, a cirugía para solucionar su problema.

En la Tabla 4 se aprecian las causas principales de fracaso al tratamiento. La falta de remisión de la FAC y la persistencia de los síntomas fueron las causas predominantes en todos los grupos analizados. Sólo un paciente del grupo con nifedipino oral debió suspender su uso por cefalea y bochornos y ser derivado a cirugía. Estos efectos colaterales, de los bloqueadores del calcio, se presentaron particularmente en los individuos tratados con nifedipino vía oral (Tabla 5). En este grupo sólo 10 pacientes (41,6%) experimentaron alguna ac-

Tabla 4
CAUSAS DE FALLA DE TRATAMIENTO

	NO (n= 6)	NT (n= 4)	TM (n= 15)
Efectos secundarios	1	0	0
Síntomas persistentes	4	4	15
Falta cicatrización	5	2	15

Tabla 5
EFFECTOS SECUNDARIOS DE NIFEDIPINO

	NO (n= 24)	NT (n= 25)
Cefalea	8	3
Mareos	5	1
Bochornos	1	0
Suspensión tratamiento	1 (4,1%)	0
Total de pacientes	10 (41,6%)	3 (12%)*

*p= 0,043.

ción adversa secundaria del fármaco principalmente cefalea, pero que en la gran mayoría de los casos fue descrita como leve y no fue causa de suspensión de tratamiento. Los efectos indeseables no se observaron con tanta frecuencia en aquellas personas del grupo con nifedipino tópico ($p=0,043$), a la vez que todos completaron el tratamiento.

Los grupos de pacientes analizados, NO y NT, presentaron una mediana de seguimiento de 13 y 11 meses, alcanzando un índice de recidiva de 5,5% (un paciente) y 0%, respectivamente.

DISCUSIÓN

La esfinterotomía lateral interna como tratamiento definitivo de la fisura anal crónica es un método sencillo de realizar de escasa morbilidad y nula mortalidad, pero se han reportado cifras de incontinencia fecal que varían entre el 0 y 30%. El uso de la dilatación anal forzada o procedimiento de Lord conlleva, también, un elevado riesgo de incontinencia que asciende hasta el 35%. El daño no controlado de ambos esfínteres anales con esta maniobra hace prohibitivo su uso en la práctica médica actual. Por lo tanto, terapias no quirúrgicas han sido sugeridas en su reemplazo.¹⁻⁵

La esfinterotomía química anal con nifedipino para el tratamiento de la fisura anal crónica es una alternativa confiable, segura y de bajo costo en el armamento terapéutico. El uso de un bloqueador de los canales del calcio del músculo liso como el nifedipino en forma tópica u oral, ha demostrado un alto índice de cicatrización de hasta un 95% luego de algunas semanas de uso. A su vez, se ha logrado establecer en aquellos pacientes que utilizaron el nifedipino gel al 0,2% en forma local, en estudios controlados con manometría anal, una importante disminución de la presión de reposo del esfínter interno de más del 30% del basal, al igual que una reducción de un 17% de la presión máxima de contracción. La reducción de la presión de reposo permite mejorar el flujo sanguíneo anodérmico en la línea media posterior, resultando en epitelización de la fisura.⁴ Estos resultados son superiores a los obtenidos en diversos estudios con el uso de nitroglicerina tópica, cuyos índices de cicatrización varían alrededor del 50 al 60% de los casos luego de más de 4 semanas de tratamiento. La recurrencia reportada con el uso de nitroglicerina se eleva hasta el 20% de los pacientes y la frecuencia de abandono de la terapia con este medicamento alcanza el 11%. Los resultados con toxina botulínica ascienden al 80% de cicatrización completa, pero luego de 3 meses de inyec-

ciones locales diarias, con una recidiva de aproximadamente un 6%.^{3,6,7}

Otros estudios que evaluaron el uso del nifedipino en forma oral (20 mg cada 12 horas), también mostraron altos porcentajes de cicatrización en pacientes portadores de FAC, con una disminución de más del 36% de la presión de reposo anal y en alrededor de un 28% en voluntarios sanos. Los registros de dolor también disminuyeron en forma significativa luego de 2 semanas de tratamiento y continuaron bajando durante el transcurso de las 8 semanas de tratamiento.⁸

Los efectos indeseables que se han reportado con otros agentes químicos utilizados en el tratamiento médico de la FAC, como la trinitina, toxina botulínica, isosorbide y diltiazem, son particularmente bajos con el uso de nifedipino en las dos formas de administración. Estos alcanzan en algunas series a sólo un 1%, elevándose cuando se utiliza por vía oral debido a que la absorción sistémica de la forma tópica alcanza niveles plasmáticos mucho menores que por vía enteral.

Además, la mantención del nifedipino es más fácil que los otros medicamentos, que pierden eficacia rápidamente y requieren almacenaje especial.¹

El presente estudio ha demostrado que tanto el nifedipino en gel al 0,2% de aplicación local durante 2 semanas, como el nifedipino oral en dosis de 20 mg 2 veces por día, son una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de la fisura anal crónica.

Esto, basado en la alta incidencia de cicatrización completa de la FAC en ambos grupos, alcanzando un 84% en el grupo con uso tópico y un 75% en el grupo de uso oral, ($p < 0,001$) con un mínimo de efectos adversos importantes atribuibles al fármaco. Además de lograr una mayor cicatrización que el grupo control, ambos grupos en estudio presentaron una más rápida resolución de la sintomatología acompañante principalmente el dolor. En este punto el grupo de individuos tratados localmente con el nifedipino obtuvieron un mejor y más rápido control del dolor, incluso a partir de la primera semana de iniciado el tratamiento. Todo esto con mejor tolerancia y menor índice de abandono de tratamiento, que con el uso de otros fármacos utilizados en el manejo de la FAC.

Por todo lo anteriormente expuesto pensamos que el uso de nifedipino al 0,2% en forma tópica y de 20 mg vía oral dos veces al día es una forma segura y eficiente de tratar a los pacientes portadores de FAC, con excelentes resultados, baja recidiva y mínimos efectos colaterales. Se recomienda especialmente el uso de la terapia local sobre la

enteral debido a la menor incidencia de cefalea y mareos del tratamiento tópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams N *et al*: Effect of lateral sphincterotomy on internal anal sfincter function. A computerized vector manometry study. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 700-4.
2. Shouten WR, Briel JW: Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-9.
3. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgarter G: Local nitroglycerin for treatment of anal fissure: an alternative to lateral sphinterotomy? *Dis Colon Rectum* 1997; 840-5.
4. Antropoli C, Perotti P, Rubino M: Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1011-5.
5. Jost WH: One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin: early and long term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1029-32.
6. Lund JN, Schofield JH: A randomized, prospective, double-blind, placebo controlled trial of glycerin trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-4.
7. Cook TA, Humphreys NM, Mortensen NK: Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 1999; 10: 1269-73.
8. Hyman NH, Cataldo P: Nitroglycerin ointment for anal fissures. Effective treatment or just an headache? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 383-5.