

TRATAMIENTOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Nitroglicerina tópica en el tratamiento de la fisura anal

E. Moreno-Osset y J. Ballester Fayos

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

El conocimiento de la patogenia de la fisura anal crónica (FAC) ha experimentado un notable avance en los últimos años. La fisura anal se inicia como un desgarro traumático de la piel que recubre la porción del conducto anal distal a la línea dentada, que generalmente se localiza en la comisura posterior, cuadrante del conducto anal menos protegido por el esfínter anal externo y más susceptible al traumatismo. Actualmente existe unanimidad en considerar al espasmo del esfínter anal interno (EAI) como el principal factor patogénico que determina su progresión a la cronicidad^{1,2}.

Los estudios funcionales rectoanales ponen de manifiesto que los pacientes con FAC presentan un importante incremento de la presión máxima basal del conducto anal (PMBCA)³ y una disminución del número de relajaciones diarias del EAI⁴. Por otra parte, estudios recientes que han valorado simultáneamente el flujo sanguíneo y la PMBCA en controles y en diferentes grupos de pacientes con trastornos anorrectales, han evidenciado que la perfusión de la comisura posterior es inferior a la de los restantes cuadrantes anales, que existe una correlación inversa entre la perfusión de la misma y la presión basal anal, y que esta correlación negativa es máxima en los pacientes con FAC⁵. El bajo flujo de la comisura posterior concuerda con los hallazgos de un estudio angiográfico post mortem del conducto anal que ha objetivado una menor densidad vascular en la misma en relación con los otros cuadrantes anales⁶. La evidencia actual indica, en consecuencia, que la FAC se debe al déficit de perfusión de la comisura posterior que un EAI hipertónico determinaría al comprimir los vasos que lo atraviesan, conduciendo a la formación de una ulceración isquémica en esta localización. La hipertensión del EAI, anteriormente considerada un fenómeno secundario al dolor anal, es concebida actualmente como un trastorno primario posiblemente debido al estrés^{1,2}.

El tratamiento actual de la FAC se basa en medidas quirúrgicas (dilatación anal y esfinterotomía lateral interna) dirigidas a reducir la hipertensión esfinteriana, que proporcionan resultados clínicos excelentes^{1,2}; entre ambos procedimientos, la esfinterotomía lateral interna (ELI) es el preferido⁷, ya que sus resultados son superiores a los de la dilatación anal y además consigue de una forma más controlada el restablecimiento de la fisiología anal al reducir la presión del conducto anal y aumentar el flujo sanguíneo en el lugar de la fisura⁸. Sin embargo, a pesar de sus buenos resultados el tratamiento quirúrgico de la FAC se ve cuestionado por el hecho de que ambos procedimientos conllevan una tasa no despreciable de trastornos de la continencia (dilatación anal: 0-39%; ELI: 0-36%) y de recurrencia de la fisura (dilatación anal: 2-56%; ELI: hasta un 6%)¹; adicionalmente, el tratamiento quirúrgico de la FAC supone el debilitamiento permanente del mecanismo esfinteriano, lo que podría llevar a la incontinencia cuando al mismo se añadiera el propio del envejecimiento, de la ulterior multiparidad o de cualquier reintervención quirúrgica anal. Estas razones han llevado a la búsqueda de tratamientos que propicien la «esfinterotomía química» reversible y obvien la necesidad de la cirugía.

Los intentos de tratar la FAC mediante la aplicación local de alguna preparación farmacológica datan de la primera mitad del siglo XIX en que se introdujeron los supositorios de belladona, posteriormente abandonados por sus efectos secundarios, y desde entonces se han utilizado múltiples preparaciones que contienen básicamente anestésicos locales o esteroides tópicos sin eficacia demostrada. La toxina botulínica inyectada tanto en el esfínter anal externo⁹, como en el interno¹⁰, se ha mostrado eficaz en ensayos no controlados, llevados a cabo en series limitadas de pacientes, que han sido publicados recientemente. Sin embargo, el elevado coste del tratamiento así como su capacidad de originar trombosis perianal en mujeres y el desconocimiento del lugar preciso de acción de la toxina, limitan su aplicación a gran escala en el tratamiento de la FAC^{1,2}. El tratamiento farmacológico de la FAC más prometedor ha sido introducido a raíz de la reciente identificación del óxido nítrico como mediador de la relajación no adrenérgica/no colinérgica del EAI¹¹. A partir de este hallazgo, se ha propuesto que los nitratos orgánicos aplicados tópica-

Correspondencia: Dr. E. Moreno-Osset.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset.
Gaspar Aguilar, 90. 45017 Valencia.

Recibido el 2-12-97; aceptado para su publicación el 2-12-97.

(*Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 257-259)

mente podrían ser útiles como agentes relajantes del EAI, dado que son absorbidos por difusión pasiva a través de la piel y que actúan como donantes exógenos de óxido nítrico al ser degradados por el metabolismo celular¹²; de hecho, en un estudio preliminar efectuado en un grupo heterogéneo de sujetos normales y pacientes con diferentes trastornos rectoanales, Loder et al¹³ pusieron de manifiesto que la aplicación de un ungüento de nitroglicerina al 0,2% en la piel perianal era capaz de reducir la PMBCA en un 27% durante, al menos, las 9 h siguientes a la aplicación del ungüento.

La eficacia clínica de la aplicación tópica de nitratos orgánicos en el tratamiento de la FAC ha sido constatada en varios estudios observacionales y no controlados efectuados en series limitadas de pacientes. Gorfine¹⁴ trató un grupo de 15 pacientes con fisuras anales agudas y crónicas mediante la aplicación tópica de 0,5-1 g de ungüento de nitroglicerina al 0,5%, cuatro o más veces al día; en todos los pacientes se produjo una mejoría significativa del dolor dentro de los 3-4 min de la aplicación del ungüento, que se mantuvo durante 2-6 h, y sólo 5 pacientes (33%) refirieron cefalea leve y transitoria como efecto secundario de la nitroglicerina. Watson et al¹⁵ trataron un grupo de 19 pacientes con FAC mediante dos aplicaciones diarias de 200 mg de ungüento de nitroglicerina durante 6 semanas; el estudio utilizó un rango de concentraciones de nitroglicerina variable, entre 0,2 y 0,8%, seleccionando en cada paciente aquella concentración capaz de originar un descenso de la PMBCA superior al 25%. De los 19 pacientes, seis fueron excluidos por diferentes razones y de los 13 pacientes restantes en nueve (69%) la fisura anal había curado a las 6 semanas y de ellos, sólo un paciente lo hizo con una concentración de nitroglicerina del 0,2%. Adicionalmente, en este estudio se constató que la duración de acción de la nitroglicerina fue inferior a 12 h y que la taquifilaxia (disminución progresiva de la respuesta al tratamiento) ocurrió en 3 pacientes que necesitaron concentraciones de ungüento mayores para conseguir la curación de la fisura. En su estudio, inicialmente llevado a cabo en 21 pacientes con FAC¹⁶ y posteriormente ampliado a 39 pacientes¹⁷, Lund et al observaron que la aplicación tópica de 0,5 g de ungüento de nitroglicerina al 0,2% dos veces al día consiguió la curación de la fisura a las 6 semanas de tratamiento en el 85% de los pacientes (incluyendo 7 pacientes con fisura recurrente tras cirugía); todos los pacientes refirieron la desaparición completa del dolor a las 2 semanas de iniciar el mismo. La nitroglicerina disminuyó la PMBCA en todos los pacientes en los que la fisura curó, pero no en aquellos en los que no lo hizo. En este estudio, la recurrencia de la fisura se produjo en 5 pacientes al suspender el tratamiento y respondió a un curso terapéutico adicional en 4 de ellos; el 20% de los pacientes refirieron cefalea leve.

En otro estudio abierto y prospectivo, 35 pacientes con fisuras anales agudas y crónicas se distribuyeron aleatoriamente para ser tratados con ungüento de nitroglicerina al 0,2% o un gel anestésico¹⁸. La nitroglicerina se mostró superior al anestésico tanto para mejorar el dolor como para inducir la curación de las fisuras, cuya tasa fue a las 4 se-

manas del 92% en las fisuras agudas y del 62% en las crónicas; en este estudio, la nitroglicerina disminuyó en un 20% la PMBCA en todos los pacientes cuyas fisuras curaron a los 14 días de tratamiento pero, sorprendentemente, no en aquellos con FAC en los que la curación se produjo a los 28 días. El 20% de los pacientes tratados con nitroglicerina refirió cefalea leve y transitoria. Por último, Schouten et al¹⁹ han valorado la eficacia de 5 aplicaciones tópicas diarias de 1 g de ungüento con 10 mg (1%) de dinitrato de isosorbide, otro nitrato orgánico, en 34 pacientes afectados de FAC constatando la desaparición del dolor a los 10 días de tratamiento en todos los pacientes y la curación de la fisura en el 88% de los mismos a las 12 semanas. Este nitrato determinó una disminución de la PMBCA y un aumento simultáneo del flujo sanguíneo anal. En este estudio, la fisura recurrió en 2 pacientes a las 8 y 10 semanas de finalizar el tratamiento y todos los pacientes refirieron cefalea leve y transitoria en los primeros dos días de la aplicación del ungüento.

Los resultados de los anteriores estudios se han visto confirmados en un estudio controlado, de reciente publicación²⁰. En este estudio, 80 pacientes con FAC fueron distribuidos aleatoriamente para ser tratados mediante 2 aplicaciones tópicas diarias de placebo (41 pacientes) o 0,5 g de ungüento de nitroglicerina al 0,2% (39 pacientes), hasta un máximo de 8 semanas. La nitroglicerina, pero no el placebo, indujo una reducción significativa del dolor a las 2 semanas de tratamiento; a las 8 semanas, la fisura había curado en el 68% de los pacientes tratados con nitroglicerina y sólo en el 8% de los pacientes que habían recibido placebo. La cefalea fue referida por el 58% de los pacientes del grupo con tratamiento activo y por el 18% de los del grupo placebo. A excepción de un paciente del primer grupo que debió suspender el tratamiento debido a la intensidad de la cefalea, en el resto de los pacientes ésta fue breve (< 30 min) y de poca intensidad. La nitroglicerina, pero no el placebo, dio lugar a un descenso significativo de la PMBCA que se acompañó de un aumento del flujo sanguíneo a nivel de la fisura. La fisura recurrió en 3 pacientes 1, 2 y 4 meses después de suspender el tratamiento, los cuales respondieron satisfactoriamente a un curso adicional de 4-6 semanas de tratamiento con nitroglicerina.

Los datos expuestos indican que las acciones clínicas de la «esfinterotomía química» del EAI mediante la aplicación tópica de nitratos orgánicos parecen estar mediadas, como las de la esfinterotomía quirúrgica, a través de mecanismos que son coherentes con los postulados patogénicos actuales de la FAC, ya que sus efectos sobre la presión y el flujo sanguíneo del conducto anal sugieren que induce la curación de la fisura reduciendo la isquemia anal. Adicionalmente, el tratamiento de la FAC con nitratos ofrece numerosas ventajas sobre el tratamiento quirúrgico clásico: a) los nitratos tienen una eficacia similar a la cirugía consiguiendo tasas elevadas de alivio del dolor y curación de la fisura pero con efectos secundarios mínimos y limitados a cefalea, generalmente de escaso relieve clínico, y sin ocasionar trastornos de la continencia^{16,17}; b) la aplicación del tratamiento es sencilla y cómoda y, en este

aspecto, la nitroglicerina ofrece la ventaja adicional sobre el dinitrato de isosorbide, de requerir un menor número de aplicaciones diarias. La aplicación nocturna no es necesaria dado que la PMBCA se reduce durante el sueño hasta un 39%¹⁹; *c*) el efecto de los nitratos sobre el EAI es reversible, lo que permite aplicar sin problemas un nuevo ciclo terapéutico ante la recurrencia de la fisura; esta misma razón permite obviar la cirugía ante recurrencias de la fisura en pacientes previamente intervenidos, evitando así los problemas que ulteriores reintervenciones podrían ocasionar sobre los mecanismos de continencia, y *d*) la tolerancia a los nitratos (taquifilaxia) representa un problema poco frecuente de este tipo de tratamiento, eficaz en un número elevado de pacientes, que puede ser resuelto aumentando la dosis.

En definitiva, la cirugía de la FAC puede verse reemplazada en breve tiempo por el ungüento de nitroglicerina. No obstante, antes de poder recomendarlo como tratamiento de primera línea de la FAC son necesarios más estudios controlados que permitan establecer su eficacia a largo plazo y que valoren la relación dosis-respuesta y la duración de su acción al objeto de establecer la dosis más eficaz y la frecuencia de las aplicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 1.335-1.344.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, Boerma MO. Anal fissure: new concepts in pathogenesis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Supl 218): 78-81.
- Gibbons CP, Read NW. Anal hypertonia in fissure: cause or effect? *Br J Surg* 1986; 73: 443-445.
- Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DCC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 424-429.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-669.
- 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.
- Hananel N, Gordon PH. Lateral internal sphincterotomy for fissure-in-ano-revisited. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 597-602.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, De Graaf EJR. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 63-65.
- Jost WH, Schimrigk K. Therapy of anal fissure using botulinum toxin. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1.321-1.324.
- Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 1994; 344: 1.127-1.128.
- O'Kelly T, Branding A, Mortensen N. Nerve mediated relaxation of the internal anal sphincter: the role of nitric oxide. *Gut* 1993; 34: 689-693.
- Fung H-L. Clinical pharmacology of organic nitrates. *Am J Cardiol* 1993; 72: 9C-15C.
- Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RKS. «Reversible chemical sphincterotomy» by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994; 81: 1.386-1.389.
- Gorfine SR. Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 453-457.
- Watson SJ, Kamm RJ, Nicholls RJ, Phillips RKS. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 771-775.
- Lund JN, Armigate NC, Scholefield JH. Use of glyceryl trinitrate ointment in the treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 776-777.
- Lund JN, Scholefield JH. Glyceryl trinitrate is an effective treatment for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 468-470.
- Bacher H, Mischinger H-J, Werkgartner G, Cerwenka H, El-Shabrawi A, Pfeifer J et al. Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 840-845.
- Schouten WR, Briel JW, Boerma MO, Auwerda JJA, Wilms EB, Graatsma BH. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut* 1996; 39: 465-469.
- Lund J, Scholefield JH. A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-14.