

11230
700
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado

Facultad de Medicina

Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI

México D. F.

**“Uso local de Nifedipina en el tratamiento médico de la
fisura anal crónica”**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título en la especialidad de:

COLOPROCTOLOGIA

PRESENTA

DR. RODOLFO MARTINEZ JUAREZ

ASESORES

DR. MARCO ANTONIO PULIDO MUÑOZ

DR. FRANCISCO CUEVAS MONTES DE OCA

DR. FIDEL RODRIGUEZ ROCHA



Nº 02916454

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Jesús Arenas Osuna.
Hosp. Esp. C. M. N. La Raza.

Firmas

Divisiones de Educación e Investigación Médicas.

Dr. Niels H. Wachter Rodarte.
Hosp. Esp. C. M. N. SXXI .

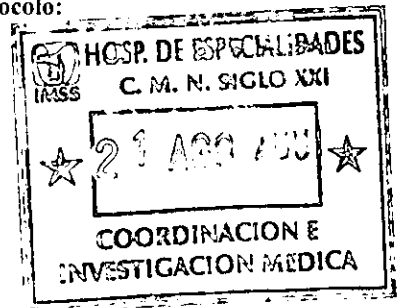
Dr. Marco Antonio Pulido Muñoz.
Jefe del servicio de Coloproctología
Hosp.. Esp. C.M.N. La Raza

Dr. Eduardo Villanueva Sáenz
Profesor titular del curso de
Coloproctología. H.E. C.M.N. SXXI

Dr. Rodolfo Martínez Juárez

Número definitivo de protocolo:

2001-690-0043



Agradecimientos

Con todo mi amor

A Cristina Aideé

A mi hijo Jorge Iván

Por su fé en mi

Por su apoyo incondicional

Por su amor que me motiva a lograr todas mis metas

Con toda mi gratitud

A mis maestros

Dr. Marco Antonio Pulido Muñoz

Dr. Francisco Cuevas Montes de Oca

Dr. Fidel Rodríguez Rocha

Por su enseñanza diaria.

Por compartir sin egoísmo sus conocimientos y experiencia.

CONTENIDO	PAG
RESUMEN ESTRUCTURADO EN ESPAÑOL	1
RESUMEN ESTRUCTURADO EN INGLES	2
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
MATERIAL Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
ANEXOS	15

Resumen estructurado.

Título. Uso local de nifedipina en el tratamiento médico de la fisura anal crónica.

Objetivo. Determinar que porcentaje de pacientes con fisura anal crónica curan con nifedipina en gel al 1%, comparado con pacientes tratados con fluocinolona.

Material y métodos. Estudiamos 34 pacientes adultos de ambos sexos. Formamos 2 grupos; 1.- Gel de nifedipina 1%, 2.- crema de fluocinolona. Se aplicó medicamento localmente, tres veces al día con controles cada 15 días en consulta externa, registramos los cambios en una hoja recolectora.

Resultados. Estudiamos en total 34 pacientes, 17 en el grupo 1 y 17 en el grupo 2. En el 1er grupo fueron 8 hombres edad promedio 43 años y 9 mujeres, edad promedio 41.3, ningún paciente presentó manifestaciones sistémicas, uno presentó manifestaciones locales como ardor, 1 hombre. El tratamiento promedio fue 8.8 semanas, la evolución fue buena en 13 pacientes, 76.4%, y falló en 4 (23.6%).

En el 2º. Grupo fueron 17 pacientes, 7 hombres edad promedio 37 años, 10 mujeres edad promedio 41.9 años, Ninguno presentó manifestación sistémica o local, el tratamiento promedio fue 7 semanas, la evolución fue buena en 8 pacientes, (47 %) y falló en 9, 53%.

Conclusiones. El tratamiento médico de la fisura anal crónica con gel de nifedipina al 1% comparado con la fluocinolona fue mejor en un 30% de la población estudiada (76.4% vs 47%), con una X² de 0.078 presentando como efectos colaterales síntomas menores que no provocaron la suspensión del tratamiento.

Palabras clave. fisura anal crónica, nifedipina.

Antecedentes Científicos

Las patologías del conducto anal son muy comunes. Cerca de 30 a 40% de la población sufre alguna patología proctológica en algún momento de su vida (1). Una fisura es una úlcera lineal dolorosa, situada en el conducto anal, que se extiende inmediatamente debajo de la línea dentada hasta el margen del ano se clasifica en aguda y crónica . Una fisura anal aguda tiene la apariencia de una herida longitudinal limpia, con poco tejido inflamatorio , una fisura crónica es usualmente profunda y generalmente tiene fibras del esfínter anal interno expuestas, se asocia frecuentemente con una papila anal hipertrófica en su parte proximal y un colgajo cutáneo en su porción distal (triada de Brodie) (2). Se presenta con igual frecuencia en hombres que en mujeres, en los primeros la localización principal es la línea media posterior, las mujeres son más susceptibles a las fisuras anteriores aunque la localización posterior es más común. Sus síntomas principales son dolor y sangrado en las evacuaciones, una fisura anal aguda causa un dolor punzante y ardiente en el conducto anal durante y después de la evacuación (que dura incluso horas) y produce “hipertonía refleja del esfínter”, el sangrado es común pero no siempre se presenta, la sangre es de color rojo brillante y por lo general no es abundante, la lesión produce humedad y puede manchar la ropa interior lo que provoca prurito. Con frecuencia hay estreñimiento y este puede ser uno de los primeros síntomas, algunos pacientes incluso pueden tener trastornos de la micción como disuria, retención o polaquiuria , aunque no es un síntoma común, la dispareunia puede ser ocasionada por una fisura anal. La formación de la lesión es generalmente atribuida a un trauma local secundario una evacuación forzada, la mayoría se localiza en la comisura posterior donde las fibras del esfínter anal

Summarize structured.

Title. Local use of nifedipina in the medical treatment of the anal chronic fissure.

Objective. To determine that percentage of patient with anal chronic fissure cures with nifedipina in gel to 1%, compared with patients treated with fluocinolona.

Material and methods. We study 34 mature patients of both sexes. We form 2 groups; 1. - Gel of nifedipina 1%, 2. - it cremates of fluocinolona. Medication was applied locally, three times a day with controls every 15 days in external consultation, we register the changes in a record leaf.

Results. We study in total 34 patients, 17 in the group 1 and 17 in the group 2. In the first group they were 8 men age average 43 years and 9 women, age average 41.3, no patient presented systemic manifestations, one presented local manifestations as ardor, 1 man. The treatment average was 8.8 weeks, the evolution was good in 13 patients, 76.4%, and it failed in 4 (23.6%).

In the second group was 17 patients, 7 men age average 37 years, 10 women age average 41.9 years, none presented systemic or local manifestation, the treatment average it was 7 weeks, the evolution was good in 8 patients, (47%) and it failed in 9, 53%.

Conclusions. The medical treatment of the anal chronic fissure with nifedipina gel to 1% compared with the fluocinolona was better in the studied population's 30% (76.4% to 47%), with a X^2 of 0.078, presenting as smaller symptoms that didn't cause the suspension of the treatment.

Words key. anal chronic fissure, nifedipina.

externo se decusan en forma de Y, hay por consecuencia un incremento del tono y reducción del suplemento sanguíneo, Klosterhalfen y col estudiaron la vascularidad del conducto anal y notaron que en la mayoría de los pacientes la comisura posterior es la menos perfundida (3). La isquemia por la hipertonia del esfínter y la disminución del flujo sanguíneo puede producir disfunción endotelial, las células endoteliales producen sustancias vasoactivas con función parácrina sobre el músculo liso de los vasos, la disfunción endotelial se caracteriza por reducción de la síntesis de óxido nítrico el cuál interviene en el flujo sanguíneo local, la interrupción de la continuidad del endotelio elimina las funciones vasodilatadoras y anticoagulantes del endotelio pero también expone el subendotelio el cuál tiene varias funciones procoagulantes, de este modo la respuesta fisiológica del vaso a la lesión es vasoconstricción. Además la activación del endotelio por citocinas inflamatorias o inmunológicas puede expresar antígenos y las células endoteliales pueden actuar como células presentadoras de antígeno (4). Una hipótesis experimental sugiere que los anticuerpos contra las células endoteliales son los responsables de la amplificación del daño vascular inducido por mecanismos desconocidos (5).

El óxido nítrico es un radical débil sintetizado de la L-Arginina por la enzima sintetasa del óxido nítrico (NOS) y puede virtualmente ser sintetizada por todas las células de los mamíferos, incluyendo las capas endoteliales de los vasos, neuronas del sistema nervioso central y entérico y células del sistema inmune. Es producido por dos distintas enzimas: Una se presenta normalmente en la capa endotelial de los vasos (eNOS) y una sintetasa del óxido nítrico asociada a las neuronas del cerebro y sistema nervioso entérico (nNOS). La enzima eNOS parece ser un regulador

homeostático de numerosas funciones cardiovasculares esenciales. El óxido nítrico producido por el eNOS mantiene una adecuada perfusión, regula la permeabilidad microvascular, modula la agregación y adhesión plaquetaria y regula las interacciones de los leucocitos a las células endoteliales. La inhibición del óxido nítrico de este modo causa muchos de los rasgos característicos de la inflamación intestinal, incluyendo reclutamiento de neutrófilos, incremento del estrés oxidativo, degranulación de células cebadas e incremento en la permeabilidad microvascular y epitelial (6).

La terapia de la fisura anal puede ser conservadora o quirúrgica. Evitar el estreñimiento es un aspecto muy importante del tratamiento conservador, el objetivo del tratamiento de una fisura anal aguda es romper el ciclo de dolor, espasmo reflejo, evacuaciones duras, esto se logra con medidas sencillas como baños de agua tibia para aliviar el espasmo del esfínter, los alimentos que favorecen la formación de bolo fecal voluminoso son útiles, administración de analgésicos y aplicación tópica de un antiinflamatorio esteroideo, como la Fluocinolona. La Cirugía ha sido el tratamiento tradicional en la fisura anal crónica, la esfinterotomía lateral interna descrita inicialmente por Eisenhammer alivia los síntomas de la fisura anal crónica en 96%, ocurriendo incontinencia hasta en 30% (7). Este problema ha motivado la investigación de fármacos para propiciar la relajación del esfínter anal y aumentando por consiguiente el flujo sanguíneo solo hasta que la fisura sane. Diversas preparaciones tópicas de nitratos se han utilizado en pacientes con fisura anal crónica como el trinitrato de Glicerol, el cuál tiene como principal inconveniente la cefalea (8) y el gel de Nifedipina. Otro agente utilizado es la toxina del botulismo con buenos resultados según varios estudios (9).

La nifedipina es un agente bloqueador de los canales de calcio utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial . Actúa relajando el músculo liso arteriolar y disminuyendo la resistencia vascular periférica, se absorbe en forma rápida después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de los 30 a 60 min. Se metaboliza completamente en el hígado y se excreta principalmente por vía renal, sus reacciones secundarias y adversas son cefalea, enrojecimiento facial, sensación de calor, palpitaciones, y vértigo. Se encuentra contraindicado durante el embarazo (10). No se han reportado efectos colaterales durante la administración tópica del medicamento (1)

Se ha observado recientemente que la nifedipina tiene un efecto sobre la función muscular del esófago, disminuyendo tanto la amplitud de las contracciones como la presión del esfínter esofágico inferior , se ha observado también una reducción en la motilidad del intestino grueso y la presión intraluminal del sigmoides, debido a esto es razonable especular que acciones similares pueden ocurrir en el músculo liso de otras áreas del trayecto gastrointestinal. Recientes estudios han mostrado que la nifedipina produce una disminución de la presión anal en reposo del esfínter anal interno del 35% en voluntarios sanos(11).

Material y métodos.

El estudio se desarrolló en el servicio de Coloproctología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza en el periodo comprendido del 1º. De Enero 2001 al 31 de Junio 2001.

Es un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y observacional.

El estudio consta de dos grupos, Un grupo de estudio y un grupo control.

A todos los pacientes con fisura anal crónica se les realizó un examen clínico completo, se obtuvo consentimiento informado a cada paciente, se aplicó la escala visual análoga para evaluar el dolor, los pacientes fueron revisados a los días 15, 30, 45 y 60. Al grupo de pacientes en estudio se les realizó la aplicación local de una preparación de 30 gr de gel de Nifedipina 1%, aplicándose cada 8hs dentro del conducto anal con la utilización de un hisopo, (se instruyó a los pacientes del método de aplicación) durante un periodo de 6 a 8 semanas. El gel de Nifedipina se prepara en un recipiente agregando 1 cápsula de Nifedipina (10 mg) por cada mililitro de jalea lubricante. Además se utilizó la terapia conservadora tradicional basada en dieta y formadores de bolo, así como sediluvios con agua tibia y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. El grupo control recibió la terapia conservadora tradicional basada en dieta y formadores de bolo, así como sediluvios con agua tibia, AINES y la aplicación local de fluocinolona. Los pacientes recibieron la terapia médica según un proceso periódico es decir, se tomaron a los individuos en una forma alterna, un paciente recibió manejo médico con gel de nifedipina, y al siguiente se le realizó manejo médico convencional. En caso de falla al manejo médico, los pacientes en ambos grupos se les realizó cirugía.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva, en una computadora Pentium III, con un paquete estadístico SPSS versión 10, para determinar la tasa de éxito. Una vez obtenidos, se realizó la interpretación de los resultados y se expresan a continuación comentarios y comparaciones con otros estudios.

Resultados.

Se estudiaron un total de 34 pacientes, 17 en el grupo de gel de Nifedipina al 1% y 17 en el grupo de fluocinolona crema al 0.01%.

En el grupo de la nifedipina se incluyeron 8 hombres de edad promedio 43 años y 9 mujeres de edad promedio 41.3 años, 13 pacientes en este grupo (76.5%) presentaron la fisura anal en el sector posterior, (6 hombres y 7 mujeres), y 4 pacientes (23.5%) presentaron fisura en el sector anterior (2 hombres y 2 mujeres). El promedio de tratamiento fue 8.8 semanas en este grupo, la evolución fue buena en 13 pacientes (76.4%), siendo dados de alta por curación, (7 hombres y 6 mujeres). Un paciente presentó recurrencia debido a estreñimiento crónico, pero no fue manejado quirúrgicamente por presentar riesgo preoperatorio elevado por cardiopatía isquémica. El promedio del dolor en la escala visual análoga a su ingreso fue de 8 y posterior al manejo médico de 1.8. En cuanto a los efectos colaterales, descritos como sistémicos (taquicardia, sudoración, hipotensión y cefalea), y locales (ardor), ningún paciente presentó efectos sistémicos, y solo un paciente presentó ardor durante la aplicación de la Nifedipina, pero no tan importante que impidiera continuar con el manejo. 4 pacientes (23.5%) requirieron manejo quirúrgico (1 hombre, 3 mujeres).

En el Grupo de Fluocinolona crema 0.01% fueron 17 pacientes, 7 hombres edad promedio de 37 años (41.2%), y 10 mujeres edad promedio 41.9 años (58.8%). En 15 pacientes (88.2%) la fisura se localizó en el sector posterior (6 hombres y 9 mujeres), un hombre presentó la fisura en el sector anterior (5.8%) y una mujer (5.8%) presentó una doble fisura (en el sector anterior y posterior). El promedio de tratamiento fue de 7 semanas, la evolución fue buena en 8 pacientes, 47% (4 hombres y 4 mujeres), y 9

requirieron cirugía, 53% (3 hombres y 6 mujeres). El promedio del dolor en la escala visual análoga en este grupo fue de 7.9 a su ingreso y 2 posterior al manejo médico.

Ningún paciente tratado con fluocinolona presentó manifestaciones sistémicas o locales.

Las estadísticas fueron realizadas mediante una computadora Pentium III con un paquete estadístico SPSS versión 10, obteniendo una prueba de χ^2 de .078 y una prueba exacta de Fisher de .079

Discusión

En este estudio prospectivo se demostró que el manejo médico de la fisura anal crónica, con una preparación de 30 gr. de gel de nifedipina al 1%, aplicado localmente en el conducto anal, dio mejores resultados en la cicatrización que la aplicación tradicional de crema de fluocinolona, en un porcentaje de 76.4% vs. 47% respectivamente. Ninguno de los pacientes tratados con el gel de nifedipina al 1% presentó las manifestaciones sistémicas ya mencionadas y solo un paciente presentó efectos locales caracterizados por ardor durante la aplicación, pero esto no impidió continuar con el manejo médico y presentó remisión una vez suspendida la aplicación del medicamento al presentar cicatrización. Pudimos comprobar de este modo, que la terapia médica con la aplicación de la nifedipina gel 1% es mejor tolerada que la utilización de otros nitratos como el trinitrato de nitroglicerina, el cuál está reportado que produce reacciones secundarias como taquicardia, sudoración (11) y cefalea (12). Se observó además disminución importante del dolor en los pacientes tratados con nifedipina gel a partir de la 2ª. semana de tratamiento, con promedio a su ingreso de 7.9 en la escala visual análoga, hasta 2 puntos a partir de la 2ª. semana, incluso algunos pacientes presentaron cicatrización en la 2ª y 3ª consulta. En este estudio obtuvimos resultados de un 76.4% de pacientes cicatrizados, mientras que en la literatura se describen resultados positivos hasta en un 95%, logrando la cicatrización de la fisura después de 21 días de terapia.

Se obtuvo un resultado estadístico con una p 0.07, lo cuál puede ser mejorado con el estudio de un grupo más grande de pacientes, sin embargo, este resultado es alentador para continuar estudiando el efecto de medicamentos bloqueadores de los canales del calcio en el manejo conservador de la fisura anal crónica.

Conclusiones

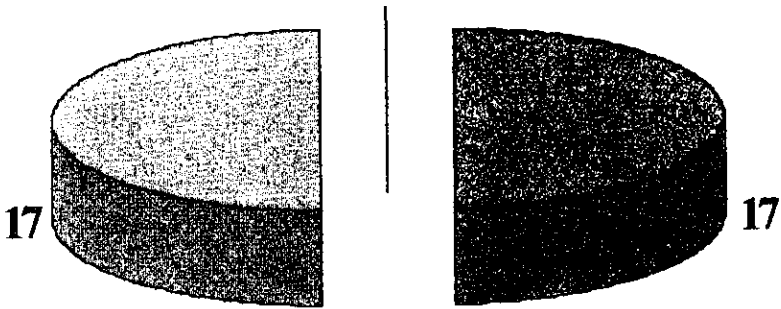
Los resultados obtenidos nos indican que la terapia conservadora en el manejo de la fisura anal crónica, mediante la aplicación de una preparación de 30gr de nifedipina en gel al 1%, más la dieta con abundante fibra, sediluvios con agua tibia, analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos, así como un formador de bolo fecal tipo psyllium plántago, ofrecen una buena alternativa para el manejo de estos pacientes, evitando así la necesidad de tratamiento quirúrgico en algunos casos.

Así mismo, concluimos que el manejo con nifedipina gel al 1% dio mejores resultados que el manejo con la crema de fluocinolona 0.01%, con una $p < 0.07$.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Antropoli C, Perrotti P. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1990, 42: 1011-1015.
2. Goldberg SM. *Fundamentos de Cirugia anorectal. 1a. Reimpresión México: Limusa, 1996: 123-124.*
3. W. Patrick Mazier. *Surgery of the Colon, rectum and anus. By W.B. Saunders Company. 1995: 255-268.*
4. Giorgio M, Giuseppe BD. Nonoperative Management of Chronic anal Fissure. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 721-725.
5. Brisinda MG, Ruggieri D. Civello IM. Identification of anti-endothelial cel antibodies in patients with chronic anal fissure. *Surgery* 1999; 126: 535-40
6. Kubes P, McCaffety DM. Nitric Oxide and intestinal inflammation. *The American Journal of Medicine* 2000;109:150-158.
7. Lund JN. Scholefield JH. Internal sphincter spasm in anal fissure. *The British Journal of Surgery* 1997; 84: 1723-24.
8. Madoff RD. Pharmacologic Therapy for anal fissure. *The New England Journal of Medicine* 1998; 338: 257-259.

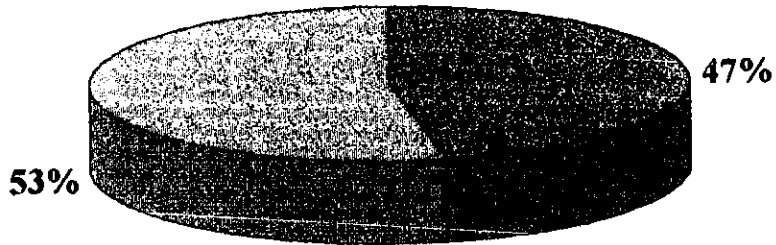
PACIENTES



■ NIFEDIPINA ■ FLUOCINOLONA

GRUPO DE NIFEDIPINA

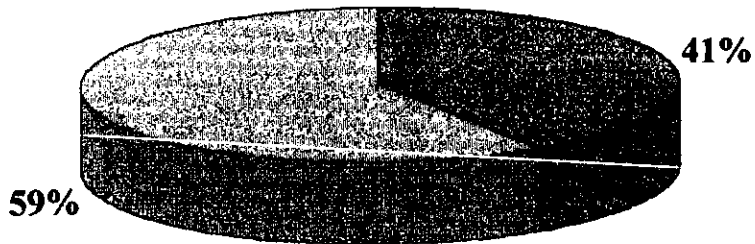
DISTRIBUCION POR SEXO



HOMBRES MUJERES

GRUPO DE FLUOCINOLONA

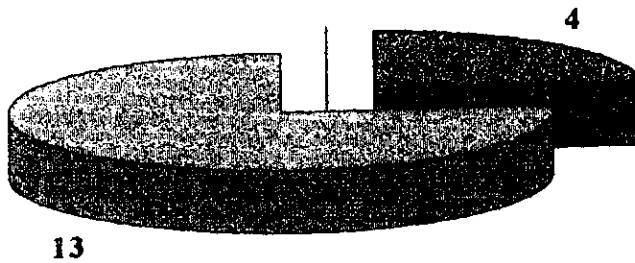
DISTRIBUCION POR SEXO



HOMBRES MUJERES

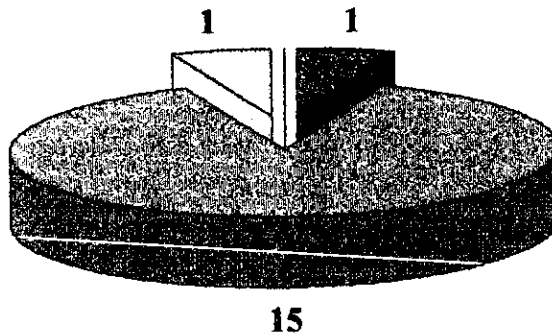
LOCALIZACIÓN ANATOMICA DE LA FISURA

GRUPO DE NIFEDIPINA



■ ANTERIOR ■ POSTERIOR

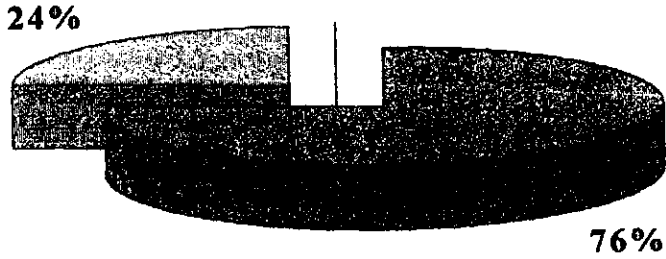
GRUPO DE FLUOCINOLONA



■ ANTERIOR ■ POSTERIOR □ MIXTA

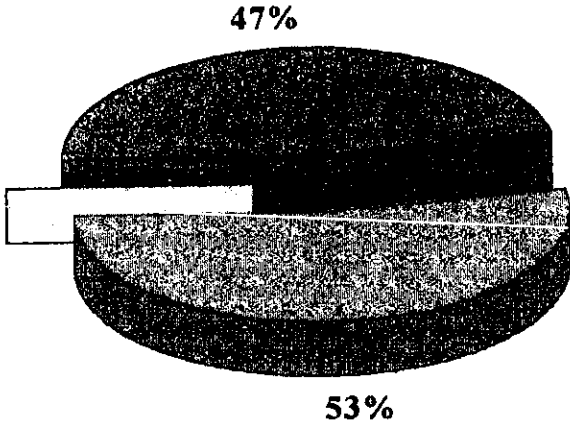
EVOLUCION

GRUPO DE NIFEDIPINA



■ CICATRIZACION ■ FALLA

GRUPO DE FLUOCINOLONA



■ CICATRIZACION ■ FALLA