

112382
2



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES AL SERVICIO DEL ESTADO
ISSSTE**

***"DINITRATO DE ISOSORBIDE VS PLACEBO EN EL
TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL AGUDA,
ESTUDIO DE ASIGNACION ALBATORIA"***

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN COLOPROCTOLOGIA**

P R E S E N T A E L

DR. CESAR ALBERTO CRUZ SANTIAGO



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN
DESARROLLO E INVESTIGACIÓN

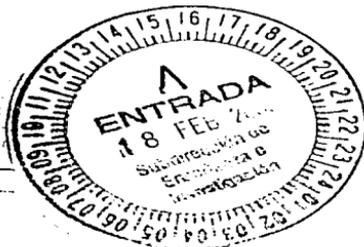

DR OSCAR COYULI GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN COLOPROCTOLOGÍA UNAM
JEFE DEL SERVICIO DE COLOPROCTOLOGIA
H.R. LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS

Envío a la Dirección General de Bibliotecas,
UNAM a ditundir en formato electrónico e impreso
antes de mi trabajo recepción

AMARE CESLY ALBERTO

CAR 447950

HA: 13 03 07



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



DR. RAMÓN CARLOS TOLEDO CABALLERO
ASESOR DE TESIS Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
COLOPROCTOLOGÍA .



DR. JOSÉ GUADALUPE SEVILLA FLORES
VOCAL DE INVESTIGACIÓN



DRA GABRIELA SALAS PÉREZ
JEFE DE CAPACITACIÓN Y DESARROLLO



DR LUIS SERAFÍN ALCAZAR ALVAREZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN

079 13 11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CON TODO CARIÑO Y AFECTO DEDICO ESTE TRABAJO

AL DOCTOR OSCAR COYOLI GARCÍA Por sus invaluable enseñanzas y la oportunidad de darme la posibilidad de ser coloproctólogo, mi gratitud, admiración y respeto estarán con usted siempre.

AL DOCTOR JOSÉ MARÍA HERREJÓN Gracias por su apoyo y compartir conmigo muchas lecciones de vida.

AL DOCTOR CARLOS TOLEDO Por su gran amistad y su valiosa participación en el desarrollo de este proyecto y de toda mi formación.

A MIS COMPAÑEROS DE HOY Y DE SIEMPRE Gracias por ser mi ejemplo y guía.

**A LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE
COLOPROCTOLOGÍA**

**NO CREO QUE LA VIDA SEA UNA
LÍNEA RECTA, CON PRINCIPIO Y FIN, CREO QUE ES UN
CÍRCULO QUE ABRE Y CIERRA CICLOS.
POR ELLO CADA ETAPA CONCLUIDA
CON SU CÚMULO DE EXPERIENCIAS
EVOCA MOMENTOS DE REFLEXIÓN Y NOSTALGIA
SIN EMBARGO, EN ESENCIA
ES SOLO UN PEQUEÑO PASO QUE
DEBE IMPULSAR EL CAMINAR INCESANTE POR
EL INTERMINABLE CICLO DEL CONOCIMIENTO**

C.C.

INDICE

- I. RESUMEN**
- II. ANTECEDENTES**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- V. OBJETIVOS**
- VI. PACIENTES Y MÉTODOS**
- VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS**
- VIII. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO**
- IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**
- X. RESULTADOS**
- XI. DISCUSIÓN**
- XII. CONCLUSIONES**
- XIII. ANEXOS**
- XIV. BIBLIOGRAFÍA**

RESUMEN

La utilización de medicamentos donadores de óxido nítrico en el tratamiento médico de la fisura anal se ha venido empleando a nivel mundial, su eficacia en relación a la utilización de placebo es motivo de controversia.

OBJETIVO: Determinar la eficacia del empleo de Dinitrato de isosorbide vs placebo en el tratamiento de la fisura anal aguda.

PACIENTES Y METODOS: Estudio prospectivo de asignación aleatoria y doble ciego que incluyó a pacientes con el diagnóstico de fisura anal aguda en el período comprendido entre el 1 de Marzo y el 30 de octubre del 2001. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, el Grupo A que recibió Dinitrato de isosorbide a dosis de 0.2 mg. cada 8 horas por 6 semanas y el Grupo B que recibió placebo durante el mismo período de tiempo, en ambos grupos se utilizó dieta alta en fibra y Psillium Plantago polvo, el tiempo promedio de seguimiento fue de 24 semanas. Se excluyó a todo paciente que no cumplió con el tratamiento. Se consideraron como variables de interés la disminución del dolor medido con escala visual, así como cicatrización clínica de la fisura, se empleó estadística descriptiva y pruebas paramétricas y no paramétricas, se consideró significancia estadística a valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se incluyeron para la realización de este estudio a 56 pacientes distribuidos en 2 grupos de 28 pacientes de acuerdo al diseño del estudio, el 62.5% pertenecían al sexo femenino y el 37.5% al sexo masculino, la edad promedio fue de 37 años. No existió diferencia estadística en cuanto a edad, sexo y tiempo de evolución entre ambos grupos de estudio.

Se registró disminución del dolor a la mitad de su intensidad inicial o más en el 92% de los pacientes del grupo A y únicamente en el 60% del grupo B $p = 0.03$, dicha diferencia se observó desde las primeras dos semanas y se mantuvo durante todo el tratamiento. Se registró cicatrización clínica de la fisura anal en el 87% de pacientes del grupo A y en el 62% de pacientes del grupo B $p = 0.004$.

Se presentó recidiva a 6 meses en el 10% de pacientes del grupo A y en el 14% de pacientes del grupo B $P = 0.08$ (NS).

Se registraron efectos adversos en el 10% de pacientes del grupo A sin motivar abandono en el tratamiento.

CONCLUSIÓN: El empleo de dinitrato de isosorbide fue superior al placebo en cuanto a disminución del dolor y cicatrización, su utilización se justifica en el manejo médico de la fisura anal

ANTECEDENTES

La fisura anal constituye una entidad clínica compleja, de relativamente fácil diagnóstico y de muy difícil tratamiento. El manejo médico de la fisura anal se conoce desde la antigua Grecia, existiendo posteriormente múltiples alusiones a lo largo de la literatura universal sobre el padecimiento.

Sé reconoce que Brodie en 1835 describe por primera vez la entidad patológica y sus datos clínicos fundamentales exponiendo las bases de su tratamiento. Hilton en 1836 expone que debe involucrarse al complejo esfinteriano en el tratamiento de la fisura anal, Recamier en 1836 expone la necesidad de la dilatación manual del esfínter anal con la finalidad de alcanzar alivio en la sintomatología, Eisnehamer en 1951 agrega la necesidad de realizar esfinterotomía lateral interna como punto básico en el tratamiento, Notaras en 1969 realiza esfinterotomía subcutánea como tratamiento ambulatorio.

El tratamiento de la fisura anal debe tomar en cuenta a cada paciente y sus necesidades, con la finalidad de alcanzar los objetivos establecidos, estos son fundamentalmente los siguientes:

- 1.- Tratamiento individualizado
- 2.- De fácil cumplimiento.
- 3.- Sin efectos adversos.

TRATAMIENTO MÉDICO

Numerosas medidas se han realizado a lo largo de la historia para el control del padecimiento sin necesidad de realizar algún tipo de tratamiento quirúrgico, actualmente el manejo médico de la fisura anal ha tomado nuevos bríos con el desarrollo de medidas farmacológicas para el control local de la contracción y riego sanguíneo del esfínter anal.

MEDIDAS DIETÉTICAS

Desde siempre el desarrollo de una dieta alta en fibra y residuo con pocos irritantes se ha constituido como una piedra angular en el desarrollo del manejo de

la fisura anal, existiendo numerosos reportes a lo largo de la literatura donde se expone que este manejo resulta exitoso hasta en un 40% de la totalidad de los casos, recomendándose siempre como manejo adicional a otras medidas terapéuticas.

LAXANTES Y ANTINFLAMATORIOS

El empleo de laxantes y medicamentos formadores de bolo fecal es también una práctica muy común en el manejo de la fisura anal, las medidas locales también tienen un papel importante en el manejo de la sintomatología, en numerosos estudios el empleo de estas medidas permite asociado a la dieta alcanzar mejoría únicamente en el 45 al 50 % lo que obliga a la búsqueda de otras alternativas.

ANESTÉSICOS LOCALES.

El empleo de anestésicos locales permite el alivio de la sintomatología de manera momentánea, también se pueden utilizar para permitir una adecuada exploración física de la fisura, pero no den utilizarse en el tratamiento como única medida de base.

DILATADORES ANALES

El uso de dilatadores anales de manera progresiva es aun una práctica utilizada en el Hospital de San Marcos, el empleo de dilatadores permite el aumento progresivo del diámetro del canal anal hasta alcanzar una pérdida en el tono de reposo, se emplea como mecanismo alternativo a la dilatación manual aunque en la actualidad ha caldo prácticamente en desuso.

AGENTES ESCLEROSANTES

El empleo de agentes esclerosantes fue una terapia utilizada durante la década de los setentas a la par del uso de esta alternativa para el manejo de la enfermedad Hemorroidaria.

Para la utilización de este tratamiento se requiere el empleo de una solución esclerosante que generalmente es hipertónica y que se inyecta directamente sobre la fisura para producir el efecto de la esclerosis, dicha medida produce múltiples complicaciones alcanzando únicamente un escaso porcentaje de curación ya asociado a altas tasas de recidiva, en la actualidad esta terapia se encuentra prácticamente en desuso.

AGENTES EMOLIENTES Y ESTEROIDES TÓPICOS

El empleo de agentes emolientes y esteroides es una práctica común en la actualidad funcionando como una terapia alternativa en el manejo de la sintomatología. Se ha especulado mucho en que este medicamento asociado a una adecuada dieta puede ser suficiente para el manejo de la fisura anal, a pesar de la controversia no existen suficientes evidencias que permitan sustentar dicha afirmación.

TRINITRATO DE ISOSORBIDE, DINITRATO DE ISOSORBIDE

El avance en el conocimiento de la fisiología y patogenia de la fisura anal ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos orientados específicamente a la causa del padecimiento y no tanto a sus efectos. Es en este contexto en el que se inscribe la aplicación tópica de medicamentos tendientes a mejorar el flujo sanguíneo y disminuir el tono del esfínter anal, los medicamentos que cumplen con esta característica son los nitratos cuyo mecanismo de acción se encuentra basado en la conversión metabólica en el organismo de estas sustancias a óxido nítrico.

La utilización de estos medicamentos se inicia desde 1994 aunque los primeros artículos publicados se inician en 1996, hasta la fecha se han realizado numerosos artículos al respecto, la dosis de empleo se localiza alrededor de 0.2mg cada 8 horas de manera tópica.

Con la terapéutica anteriormente descrita se alcanza un porcentaje de curación de alrededor del 70%, es importante también establecer el porcentaje de recidivas posteriores, dicho dato solo se conocerá al existir más tiempo en el empleo de dicha terapéutica.

TOXINA BOTULÍNICA

El empleo de toxina Botulínica se ha utilizado en los últimos años como medio para promover la relajación del esfínter anal mediante el bloqueo de acetilcolina, la dosis utilizada es de 2 microgramos en aplicación única mediante la inyección directa del fármaco en el esfínter anal.

Los reportes del empleo de este fármaco no han sido superiores al empleo de nitratos alcanzando un porcentaje de curación cercano al 70%.

El empleo combinado de toxina botulínica y nitratos es una terapia que en la actualidad ha funcionado en gran medida constituyéndose como la mejor alternativa actual en el manejo médico de esta enfermedad, su empleo es bien tolerado aunque las tasas de curación son cercanas al 80%.

EMPLEO DE OTROS MEDICAMENTOS

En la actualidad el tratamiento médico de la fisura anal es sujeto de investigación empleándose algunos medicamentos con efecto en el ámbito de la contracción del músculo liso. Dentro de ellos los bloqueadores de los canales del calcio son los más utilizados. El empleo de Nifedipina se conoce desde 1998 existiendo hasta la fecha reportes en la literatura sobre los efectos en la relajación del esfínter anal no existiendo superioridad en relación al empleo de Nitratos.

Los bloqueadores de los canales lentos de calcio con acción más selectiva a nivel del músculo liso intestinal también han sido motivo de evaluación en el tratamiento de la fisura, hasta el momento el medicamento conocido como Bromuro de Pinaverio en dosificación tópica ha presentado efectos a escala experimental y Manométrica sobre el esfínter y su funcionamiento, sin embargo, su significancia clínica es aun motivo de evaluación.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la fisura anal es aun el estándar de oro para la terapéutica de este padecimiento.

Siendo el dolor y la persistencia de la sintomatología el principal monitor del fracaso de la terapia no quirúrgica, dicho factor se constituye como la principal y fundamental indicación.

El objetivo del tratamiento quirúrgico se establece fundamentalmente hacia dos puntos cardinales.

1 Modificar la presión en reposo del esfínter anal, lo cual se consigue básicamente a partir del empleo de algún procedimiento sobre el esfínter.

2 Ampliar el canal anal para poder conseguir disminuir el traumatismo producido ante el paso de las heces fecales.

DILATACIÓN MANUAL DEL CANAL ANAL

La dilatación manual del canal anal fue realizada por primera vez por Recamier, hasta el momento aun se emplea en la escuela Europea. Se realiza en la sala de quirófano sometiendo al paciente a anestesia regional y se introducen de manera progresiva los dedos en el interior del canal anal y se procede a la dilatación hasta sentir una disminución del tono del esfínter, se acepta la producción con este procedimiento de un desgarró a nivel del esfínter anal.

Tiene como ventajas el ofrecer un procedimiento rápido y seguro permitiendo la rápida integración del paciente a sus actividades cotidianas, representa como inconveniente el hecho de no ser un proceso controlado pudiendo producir daño permanente al esfínter e incontinencia. En la escuela americana este procedimiento prácticamente no es utilizado y recibe fuertes críticas debido a la alta posibilidad de presencia de complicaciones.

FISURECTOMÍA

La excisión de la fisura es también un tratamiento utilizado en la actualidad, consiste en la resección de la lesión mediante la realización de un triángulo con vértice interno y la excisión de la mucosa. Procediendo a afrontar los bordes de la herida con puntos de sutura.

Este solo procedimiento no resulta efectivo en pacientes jóvenes en quienes además se requiere el complemento mediante la realización de esfinterotomía pero se constituye como una alternativa adecuada en pacientes mayores de 60 años.

ANOPLASTÍA EN V-Y

La anoplastia en V-Y puede ser utilizada como un procedimiento alternativo en el manejo de la fisura anal, permite la excisión de la lesión y la cobertura de la misma mediante la realización de un colgajo de piel, como inconvenientes al empleo de esta técnica se mencionan el tiempo quirúrgico prolongado y la demora en la cicatrización lo que ocasiona notorias molestias para el paciente.

ESFINTEROTOMÍA

La esfinterotomía es en la actualidad es estándar de oro en el manejo de la fisura anal, Propuesta inicialmente por Hilton y posteriormente modificada por Eisenhamer, Parks y Notaras, ha sobrepasado la prueba del tiempo para manifestarse como un método seguro y muy eficaz. Consiste en el corte parcial del esfinter interno al cual se accede mediante la disección de la mucosa.

En un principio la esfinterotomía era realizada en la comisura posterior produciendo a largo plazo la deformidad conocida como ojo de cerradura y resultando en incontinencia.

Parks propuso la realización de esfinterotomía lateral interna situándose en la actualidad como el mejor mecanismo de manejo, agregándose además al procedimiento la realización de fisurectomía en el mismo tiempo quirúrgico.

La esfinterotomía lateral interna consiste en la introducción del separador, la disección de la mucosa en la región lateral derecha o izquierda y la separación del esfinter interno para posteriormente proceder al corte parcial del mismo hasta observar la relajación. Se procede además al afrontamiento de mucosa y piel. La esfinterotomía ha sido evaluada a través del tiempo por múltiples autores en diversas series.

La presencia de incontinencia posterior a la realización de esfinterotomía tiene una causa multifactorial siendo el espesor y la magnitud del corte las variables principales.

La incontinencia secundaria a este procedimiento requiere solo en un porcentaje menor al 5% la necesidad de reoperación.

Notarás en 1969 diseñó la esfinterotomía interna mediante la incisión subcutánea del mismo pudiéndose realizar de manera ambulatoria con mínimas molestias para el paciente, presenta como inconveniente el hecho de no permitir la visualización directa de la zona de corte y al no tener control sobre la misma poder producir alteraciones relativas a la incontinencia.

CIRUGÍA DE LA FISURA ANAL RECURRENTE

La presencia de recidiva posterior al tratamiento quirúrgico constituye un problema que debe ser evaluado de manera individual, generalmente la corrección del proceso se indicará en función de los hallazgos establecidos y se fundamenta en los siguientes elementos.

- A) Realizar esfinterotomía lateral interna en los casos en los que no se hubiese realizado.
- B) En caso de haberse llevado a cabo, realizar esfinterotomía contralateral
- C) Descartar cualquier tipo de padecimiento de base que pudiese condicionar algún defecto en la cicatrización en la presencia de fisura de manera permanente

JUSTIFICACIÓN

La fisura anal aguda constituye uno de los principales motivos de consulta dentro del servicio de coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, situándose solo por debajo de la enfermedad hemorroidal.

El tratamiento que se emplea como estandar es la realización del fisurectomía y esfinterotomía lateral interna parcial cuyo inconveniente es la presencia de efectos colaterales que pueden llegar incluso a afectar a más del 15% de los pacientes, es por ello que la búsqueda de un tratamiento médico eficaz para este padecimiento es motivo de preocupación a nivel mundial.

Existen hasta el momento diversas opciones en el manejo del padecimiento en su fase aguda, sin existir evidencia contundente que oriente hacia la realización de determinado procedimiento.

El avance en los conocimientos y una mejor comprensión de la fisiopatología del padecimiento obligan a explorar nuevas alternativas de tratamiento que permitan al ser comparadas con un placebo el establecer conclusiones que puedan dar validez al empleo de medicamentos donadores de óxido nítrico e incidir de manera positiva en la historia natural de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad del dinitrato de isosorbide comparado con placebo en el manejo de la fisura anal aguda? ¿ Existe disminución del dolor en pacientes con fisura anal aguda tratados con dinitrato de isosorbide en comparación con placebo? ¿ Existe diferencia en cuanto a cicatrización en pacientes con fisura anal aguda empleando dinitrato de isosorbide en comparación con placebo? ¿ Existe diferencia en la recidiva en pacientes con fisura anal aguda tratados con Dinitrato de isosorbide comparados con placebo?, ¿ Se observan efectos colaterales importantes en el empleo de dinitrato de isosorbide en comparación con placebo?.

HIPÓTESIS

El empleo de Dinitrato de isosorbide será superior al placebo en el tratamiento de la fisura anal aguda, produciendo disminución del dolor al menos a la mitad así como una mayor rapidez en la cicatrización.

El empleo de Dinitrato de isosorbide será bien tolerado sin efectos colaterales y además será inferior al placebo en la presencia de recidiva.

OBJETIVO

GENERAL

Determinar la eficacia del empleo de Dinitrato de Isosorbide Vs Placebo en el tratamiento de la fisura anal aguda

ESPECIFICOS

- Determinar la existencia de disminución del dolor en pacientes con fisura anal aguda tratada con Dinitrato de Isosorbide en comparación con placebo
- Determinar la duración del proceso de cicatrización en pacientes con fisura anal aguda tratados con Dinitrato de Isosorbide en comparación con placebo.
- Determinar la presencia de recidiva del padecimiento en pacientes con fisura anal tratados con Dinitrato de isosorbide en comparación con placebo.
- Determinar la presencia de efectos colaterales asociados al tratamiento con Dinitrato de isosorbide en pacientes con fisura anal aguda

PACIENTES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio experimental de asignación aleatoria y doble ciego.
- Universo de trabajo.- Todos los pacientes con el diagnóstico de fisura anal aguda en el período de estudio del primero de marzo al 30 de octubre del 2001 que aceptaron su inclusión dentro del presente estudio.

VARIABLES: Según metodología

VARIABLE DEPENDIENTE

- Disminución del dolor
- Presencia de cicatrización
- Presencia de recidiva

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Empleo de Dinitrato de Isosorbide

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Disminución del dolor.- registro del dolor con un valor inferior al del inicio del tratamiento medido con la escala visual análoga.

Presencia de cicatrización.- Observación clínica de cicatrización y cierre de la fisura anal a juicio del observador

Presencia de recidiva.- reincidencia en la presencia del dolor y aparición de fisura anal.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

A) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes con el diagnóstico de fisura anal aguda que acudieron al servicio de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el período de estudio comprendido entre el 1 de Marzo y el 31 de Octubre del 2001

B) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión.- Todos los pacientes con el diagnóstico de fisura anal aguda que acudieron al servicio de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en el período de estudio comprendido entre el 1 de Marzo del 2001 y el 31 de Octubre del 2001. Con edad mayor de 16 años y menor de 85 años.

No inclusión.- Pacientes con hipersensibilidad al isosorbide. Pacientes que no acepten el ser incluidos en el protocolo, pacientes inicialmente tratados en otra unidad hospitalaria con algún medicamento donador de óxido nítrico.

Exclusión.- Pacientes que abandonen el tratamiento, pacientes en quienes no sea posible integrar la información, pacientes en quienes se extravíe el expediente.

PROCEDIMIENTOS

Prevía integración del diagnóstico, explicación y aceptación a participar los pacientes fueron asignados de acuerdo a una tabla de números aleatorios simples en dos grupos, el grupo A que recibió Dinitrato de isosorbide a dosis de 0.2 mg cada 8 horas por 6 semanas y el grupo B que recibió placebo, ambos medicamentos fueron elaborados por una persona ajena a la investigación y utilizaron como vehículo cold cream, siendo empacados en un recipiente igual tanto para el que contenía la sustancia activa como el placebo, ignorándose tanto por el médico como el paciente el tipo de sustancia recibida, situación que permite desde el punto de vista metodológico ser considerado como un estudio doble ciego.

En ambos grupos se utilizó dieta alta en fibra y Psillium Plantago polvo a dosis de 2 cucharadas cada 24 horas. Los pacientes fueron evaluados cada 2 semanas hasta completar 6 semanas de seguimiento, se consideraron como variables de interés la disminución del dolor medido a partir de la escala visual análoga, la

presencia de cicatrización de la fisura anal, la presencia de recidiva y la presencia de efectos colaterales que obligaran al abandono del tratamiento. La información requerida se registró en la hoja previamente diseñada ex profeso hasta obtener la información concerniente a cada una de las variables en estudio. Se realizó el análisis y la interpretación estadística de donde se obtuvieron las conclusiones que resultaron del estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleará estadística inferencial, para las variables cuantitativas promedio y desviación estándar, para las variables cualitativas frecuencias y porcentajes.

Se utilizarán pruebas paramétricas para la medición de variables cuantitativas, Pruebas no paramétricas para comparación entre variables cualitativas

Se consideró significancia estadística a valores de $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ETICAS

En este estudio se cumplen con los criterios de la declaración de Helsinki modificada en 1983 y la Ley General de Salud de la República Mexicana.

La información obtenida será totalmente confidencial, la participación en este protocolo se realizará previo conocimiento y aceptación explícita del paciente. El análisis de los resultados pretende servir de base para futuras evaluaciones del problema y para el diseño de alternativas de solución que permitan desembocar en consecuencia en un beneficio para los pacientes.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos Humanos: Médicos adscritos y residentes del servicio y Enfermera adscrita al servicio de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos quienes figuran como autores del presente estudio.

Recursos Materiales: Utilización de Dinitrato de isosorbide y cold cream.

Recursos financieros:

No se requieren recursos financieros para apoyar la realización del presente estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO	ABR-MAY	JUN -AGO	SEP-OCT	NOV-ENE
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO	xxx				
RECOLECCIÓN DE DATOS	xxx	xxx	xxx	xxx	
ELABORACIÓN DE TABLAS DE PRESENTACIÓN				xxx	xxx
REDACCIÓN DE INFORME FINAL				xxx	xxx
CONCLUSIONES				xxx	xxx

RESULTADOS

Se incluyeron para la realización de este estudio 64 pacientes, siendo eliminados de acuerdo a los criterios expuestos 8 quedando una cifra final de 56 pacientes los cuales fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos de 28 pacientes cada uno según el diseño del estudio.

La edad promedio fue de 37 años siendo de 36.5 en el grupo A y de 38.2 en el grupo B. El 65.5% de los pacientes pertenecían al sexo femenino y el 37.5% al sexo masculino siendo dentro del grupo A el 61.3% del sexo femenino y el 38.7 del sexo masculino y en el grupo B el 63.5% del sexo femenino y el 36.5% del sexo masculino.

El tiempo de evolución fue de 10.6 meses en promedio siendo de 10 meses en el grupo A y de 11.2 meses en el grupo B, en cuanto a la localización de la fisura esta se encontró en la comisura posterior en el 72.25% en la comisura anterior en el 22.3% y en ambas comisuras en 5.4% de los casos.

No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos en cuanto a edad, sexo, tiempo de evolución y localización de la fisura, las condiciones epidemiológicas de ambos grupos se resumen en la siguiente tabla

	GRUPO A	GRUPO B
EDAD	36.5	38.2
SEXO FEMENINO	61.3%	63.5%
SEXO MASCULINO	38.7%	36.5%
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	10 MESES	11.2 MESES
COMISURA POSTERIOR	73%	71.5%

DISMINUCIÓN DEL DOLOR

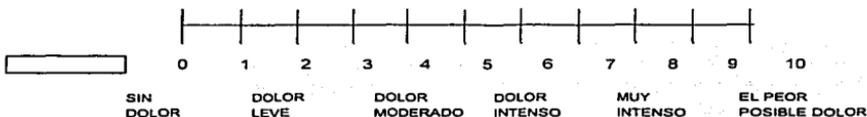
Se realizó al momento de inclusión al presente estudio una medición del dolor en función de la aplicación de la escala visual análoga, considerando valores numéricos para la sensación dolorosa, Siendo el valor de 10 (diez) el más alto y considerando a 0 (cero) como la ausencia de dolor.

La apreciación del dolor mediante la escala visual análoga arrojó la presencia de un valor inicial en promedio de 3.73 siendo de 3.72 en el grupo A y de 3.69 en el grupo B, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Posterior a la aplicación del medicamento y durante la evaluación a las primeras dos semanas se observó una disminución de la intensidad del dolor a la mitad o menos en el 92% de los pacientes del grupo A y únicamente en el 62% de los pacientes del grupo B.

Dicha diferencia se mantuvo conservando un rango esencialmente igual durante la evaluación a la cuarta semana y a la sexta semana siendo de 91% en el grupo A contra 60 % del grupo B a las cuatro semanas y del 92.3% en pacientes del grupo A y de 63% en pacientes del grupo B al término del tratamiento. Estos valores alcanzan significancia estadística con un valor de $P = 0.03$ mediante el empleo de la t de student por ser una prueba estadística paramétrica al ser el dolor una variable cuantitativa que puede alcanzar valores numéricos.

La escala visual análoga se expresa en el siguiente cuadro anexo.



CICATRIZACIÓN DE LA FISURA

Se realizó un seguimiento subjetivo de la cicatrización de la fisura la cual consistió en la apreciación del cierre de la misma, considerándose como una variable cualitativa y nominal, siendo su determinación en el terreno de su presencia o ausencia, de esta forma se realizaron evaluaciones con la periodicidad descrita en los métodos utilizados dentro de la realización del presente estudio.

A las primeras dos semanas se observó cicatrización en el 42% de la totalidad de pacientes del grupo A y en 30% de pacientes del grupo B.

Durante la segunda evaluación a las cuatro semanas del tratamiento se observó cicatrización en el 65% de los pacientes del grupo A y en el 50% de los pacientes del grupo B.

Al final del período de estudio se observó cicatrización en el 87% de los pacientes del grupo A y únicamente en el 62% de los pacientes del grupo B, dicho resultado alcanza significancia estadística para un valor de P de 0.004 mediante el empleo de un cuadro de doble entrada y estadística no paramétrica (Chi cuadrada).

EFFECTOS ADVERSOS

Se registró la presencia de efectos adversos en 3 pacientes pertenecientes al grupo A y en ningún paciente del grupo B, el principal efecto adverso observado fue la presencia de dolor de cabeza , el cual cedió de manera espontánea en un paciente, en otro paciente el dolor cedió ante el empleo de paracetamol en dosis habituales, únicamente un paciente requirió además de paracetamol el empleo de ergotamina con cafeína a dosis habituales.

Ningún paciente abandonó el tratamiento como resultado de los efectos colaterales del mismo.

PRESENCIA DE RECIDIVA

Se efectuó en tiempo promedio de seguimiento de 168 días que corresponde a 24 semanas durante este período se presentó la aparición de recidiva en 3 pacientes del grupo A y en 4 pacientes del grupo B, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Los pacientes que presentaron recidiva fueron sometidos a la realización de tratamiento quirúrgico tan pronto como fue posible.

DISCUSIÓN

*Y DESPUÉS:
LLEGAR A CÍRCULOS MÁS AMPLIOS*

El tratamiento médico de la fisura anal agua es motivo de controversia, los avances en el entendimiento de su fisiopatología y del papel del Óxido Nítrico han hecho posible el surgimiento de nuevos fármacos que permitan el manejo de la fisura anal.

Numerosos autores aun ponen en controversia la necesidad de algún tipo de tratamiento específico abogando por el empleo de únicamente medidas generales.

El empleo de dinitrato de isosorbide como medicamento donador de óxido nítrico se ha utilizado desde hace 7 años a nivel internacional, sin embargo dentro de nuestro país no existe suficiente evidencia sobre su utilidad.

Dentro del estudio realizado se cuenta con 56 pacientes con predominancia en el sexo femenino 62.5% situación que se encuentra en convergencia con lo reportado por diversos autores como Altomare (3).

El tiempo de evolución, localización de la fisura y la edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, situación que los hace comparables entre sí.

Se observa al momento de evaluar la presencia de reducción del dolor con escala visual análoga que ocurre desde la primera evaluación del tratamiento reducción significativa del dolor en el grupo de pacientes que fueron tratados con dinitrato de isosorbide, situación que se mantiene hasta el final y que alcanza significancia estadística, este hecho se encuentra en concordancia con numerosos autores quienes sostienen la ventaja de este medicamento en función de lo observado únicamente con el empleo de placebo. (4,6,7).

En ambos grupos se empleo una dieta rica en fibra y psillium plantago, lo cual se encuentra sustentado en la literatura internacional con la finalidad de resguardar la integridad del grupo placebo al ofrecer una alternativa de curación de acuerdo a las consideraciones éticas internacionales. (6,7)

La duración del tratamiento y el seguimiento de nuestro trabajo fue de 6 semanas y 24 semanas, situación que se encuentra de conformidad por lo expuesto por Gorfone (11) y Otéele (20), además de mantener en un lapso permisible dentro de un padecimiento doloroso y en el que no se encuentra justificado el prolongar la presencia de síntomas.

La dosis empleada fue de 0.2 mg utilizando un vehículo para su aplicación que correspondía al empleo de cold cream en una cantidad aproximada de 50 gramos, dosis similares han sido empleados en los trabajos de Lund y Schoutten (10 y 12), con mínima presencia de efectos colaterales.

La presencia de cicatrización de la fisura anal es un factor importante dentro de nuestro estudio, se observa un incremento en el cierre de la fisura conforme avanza en tiempo el empleo del medicamento propuesto, alcanzando una significancia estadística al término del estudio con valores contundentes a favor del grupo experimental, situación ya observada por Otéele (20) y Hyman (22) pero en discrepancia a lo reportado por Altomare (3) y Jost (23), quienes no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio, no obstante el diseño similar y las condiciones semejantes.

Se observó la presencia de efectos colaterales en el 10% de la totalidad de pacientes que pertenecían al grupo A y en ningún paciente del grupo B, situación que muestra una cifra baja de pacientes de acuerdo a lo reportado por Shub (18), donde la cifra de efectos colaterales es mayor, es importante resaltar que la presencia de efectos colaterales dentro de nuestra población en estudio no motivó la necesidad de abandono del mismo, lo que se encuentra en discrepancia contra lo reportado en estudios previos en donde la presencia de efectos colaterales obliga al abandono del tratamiento. Jensen (19).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 24 semanas lo que lo coloca dentro del marco de los estudios realizados al respecto, (3,5,6), se observó la presencia de recidiva en el 10% de los pacientes del grupo experimental y en el 14% de los pacientes que formaban parte del grupo control, situación que es muy importante pues el empleo del dinitrato de isosorbide se encuentra con iguales posibilidades de recurrir que otros métodos no quirúrgicos, pero presentándose efectos significativos a nivel de la percepción del dolor y la cicatrización.

Nuestro estudio carece de la oportunidad de medición de las presiones del esfínter anal interno mediante el empleo de manometría, evento trascendente pues permitiría la evaluación directa de los efectos de un medicamento donador de óxido nítrico sobre la presión del esfínter y con ello inclusive realizar de ser necesario un ajuste en las dosis. Ya que la mayoría de los artículos a nivel internacional cuentan con la medición de estas presiones.

Finalmente el estudio cumple con los objetivos para los cuales fue diseñado y alcanza a demostrar significancia estadística a favor del grupo experimental en cuanto a la disminución del dolor medido con la escala visual análoga y la presencia de cicatrización, no mostrando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de recidiva de la lesión así como la presencia de efectos colaterales, situación que se encuentra en concordancia con algunos autores . (2,3,16,24)

Por ello se justifica su empleo como una alternativa en el manejo médico de la fisura anal aguda, con mínimos efectos colaterales y superior al empleo del placebo.

CONCLUSIONES

El empleo de dinitrato de isosorbide es superior al placebo en el tratamiento de la fisura anal aguda, por lo que su utilización se justifica en el manejo médico de la fisura anal.

El empleo de dinitrato de isosorbide fue superior al placebo en conseguir disminución en el dolor.

El empleo de dinitrato de isosorbide fue superior al placebo en la cicatrización de la fisura.

El empleo de Dinitrato de isosorbe no fue superior al placebo en cuanto a la presencia de recidivas.

El empleo de Dinitrato de isosorbide presenta efectos colaterales en el 10% de la totalidad de pacientes del grupo A sin que se presente abandono del tratamiento.

LISTA DE ASIGNACIÓN ALEATORIA DEL PROTOCOLO ISOSORBIDE VS
PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL AGUDA

PACIENTE 1	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 2	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 3	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 4	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 5	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 6	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 7	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 8	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 9	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 10	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 11	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 12	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 13	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 14	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 15	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 16	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 17	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 18	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 19	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 20	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 21	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 22	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 23	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 24	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 25	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 26	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 27	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 28	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 29	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 30	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 31	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 32	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 33	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 34	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 35	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 36	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 37	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 38	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 39	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 40	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 41	CÓDIGO 2	PLACEBO

LISTA DE ASIGNACIÓN ALEATORIA DEL PROTOCOLO ISOSORBIDE VS
PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL AGUDA

PACIENTE 42	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 43	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 44	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 45	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 46	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 47	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 48	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 49	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 50	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 51	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 53	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 54	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE
PACIENTE 55	CÓDIGO 2	PLACEBO
PACIENTE 56	CÓDIGO 1	ISOSORBIDE

**HOPITAL ADOLFO LOPEZ MATEOS
SERVICIO DE COLOPROCTOLOGIA**

FECHA

Nº DE EXPEDIENTE

NOMBRE

EDAD

SEXO

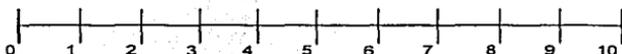
DIAGNOSTICO

LOCALIZACIÓN

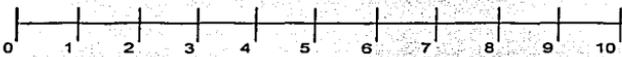
INICIO DE TX

EFEKTOS COLATERALES

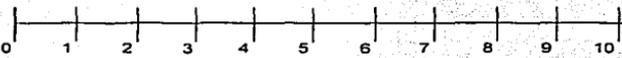
CUALES



SIN DOLOR DOLOR LEVE DOLOR MODERADO DOLOR INTENSO MUY INTENSO EL PEOR POSIBLE DOLOR



SIN DOLOR DOLOR LEVE DOLOR MODERADO DOLOR INTENSO MUY INTENSO EL PEOR POSIBLE DOLOR



SIN DOLOR DOLOR LEVE DOLOR MODERADO DOLOR INTENSO MUY INTENSO EL PEOR POSIBLE DOLOR

PRIMERA VISITA _____

SEGUNDA VISITA _____

TERCERA VISITA _____

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
SERVICIO DE COLOPROCTOLOGIA

HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

A través de la presente certifico conocer los objetivos del protocolo ISOSORBIDE VS PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL AGUDA, ESTUDIO DE ASIGNACIÓN ALEATORIA. Que se lleva a cabo en el servicio de Coloproctología y acepto ser incluido en el mismo.

Hé sido informado de los riesgos y beneficios de este estudio, así como que puedo interrumpir en todo momento mi participación en el mismo si así lo considero necesario.

Nombre y firma de aceptación del
paciente

Firma del médico

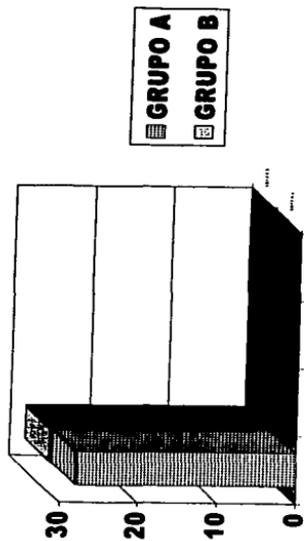
Firma del testigo I

Firma del testigo II

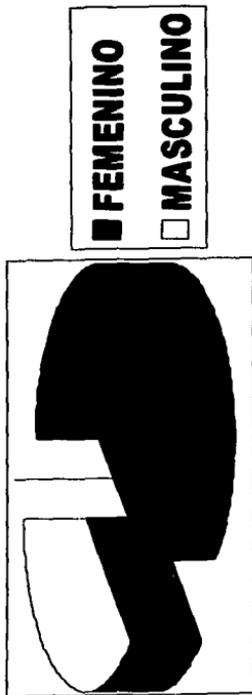
ISOSORBIDE VS PLACEBO

RESULTADOS

GRUPO A 28 GRUPO B 28



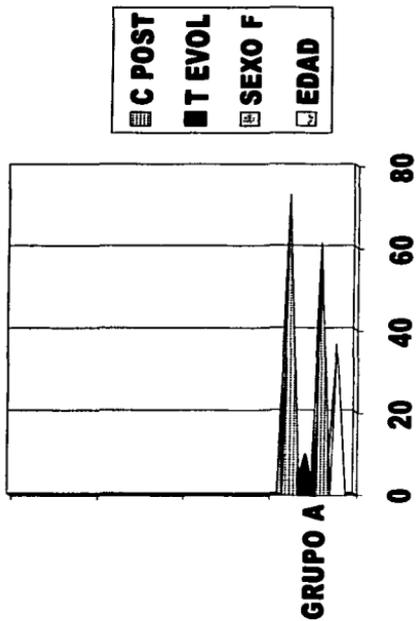
ISOSORBIDE VS PLACEBO



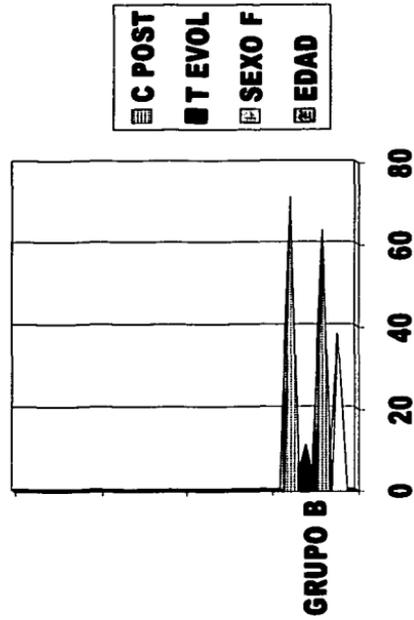
62.5% SEXO FEMENINO

37.5% SEXO MASCULINO

ISOSORBIDE VS PLACEBO



ISOSORBIDE VS PLACEBO



ISOSORBIDE VS PLACEBO

RESULTADOS

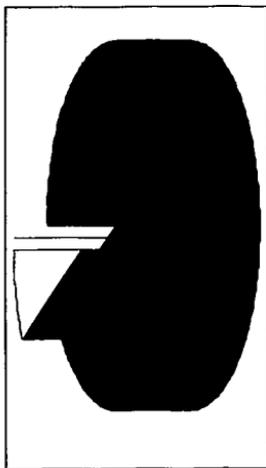
NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN CUANTO A

- EDAD
- SEXO
- LOCALIZACIÓN
- TIEMPO DE EVOLUCIÓN

ISOSORBIDE VS PLACEBO

DISMINUCIÓN DEL DOLOR

A LA MITAD O MENOS GRUPO A 92%

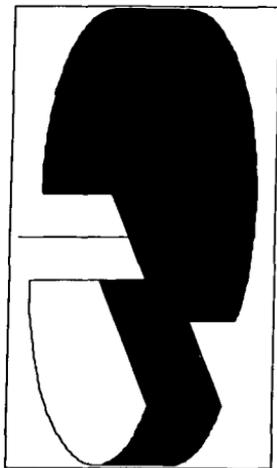


■ SI
□ NO

ISOSORBIDE VS PLACEBO

DISMINUCIÓN DEL DOLOR

A LA MITAD O MENOS GRUPO B 60%



SI
 NO

ISOSORBIDE VS PLACEBO

RESULTADOS

DISMINUCIÓN DEL DOLOR

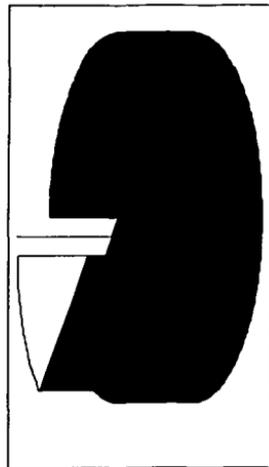
- GRUPO A 92%
- GRUPO B 60%

P= 0.03

ISOSORBIDE VS PLACEBO

CICATRIZACIÓN CLÍNICA

GRUPO A 87%

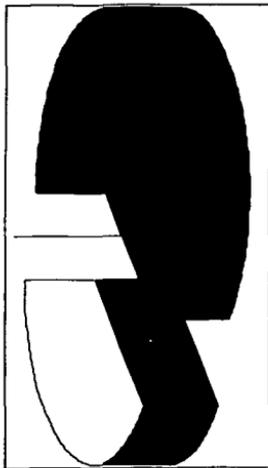


<input checked="" type="checkbox"/>	SI
<input type="checkbox"/>	NO

ISOSORBIDE VS PLACEBO

CICATRIZACIÓN CLÍNICA

GRUPO B 62%



<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
--	-----------------------------

47
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ISOSORBIDE VS PLACEBO

RESULTADOS

CICATRIZACIÓN CLÍNICA

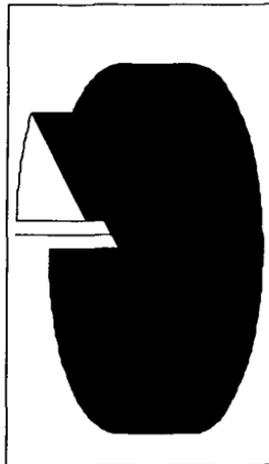
- GRUPO A 87%
- GRUPO B 62%

P= 0.004

ISOSORBIDE VS PLACEBO

RECIDIVA

GRUPO A 10%

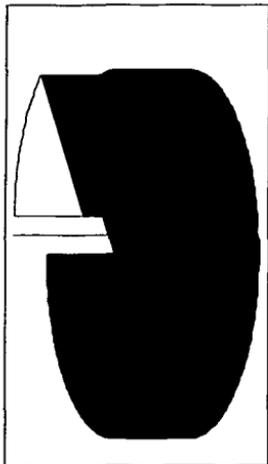


SI
 NO

ISOSORBIDE VS PLACEBO

RECIDIVA

GRUPO B 14%



SI
 NO

ISOSORBIDE VS PLACEBO

RESULTADOS

RECIDIVA

- GRUPO A 10%
- GRUPO B 14%

P= 0.08 (NS)

ISOSORBIDE VS PLACEBO



RESULTADOS

EFECTOS ADVERSOS

•GRUPO A 10%

BIBLIOGRAFÍA

1. Corman M. Et al. **Anal fissure in Colon and rectal surgery**. Fourth edition. Philadelphia, EUA p 144-170. 1998.
2. Gordon P. Nivatgons S. **Anal Fissure in Colon, Rectum and Anus**. Second edition. Mc Lippincot. EUA 165-191. 1999.
3. Altomare d, Rinaldi M, Militto G. **Glyceryl Trinitrate for anal fissure Healing or headache**. Dis Colon Rectum. 2000; 43:174-179
4. Gibbons C, Reaed N. **Anal hypertonia in fissures: cause or effect**. Br J Surg 1996;73:443-5.
5. Khubchandani T, Reed J. **Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano**. Br J Surg 1999; 45:431-4.
6. Lewis TH, Corman M, Prager E. **Long term results of open and closed sphincterotomy for anal fissure**. Dis Colon Rectum 1998; 41:368-71
7. Loder P, Kamm M, Nicholls R. **Reversible Chemical sphincterotomy by local application of glyceryl trinitrate**. Br J Surg 1994;81:1386-9
8. Schouten WR, Briel JW, Auweda J. **Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissures**. Dis Colon Rectum 1994;37:664-9.
9. Hechtman H, Barlow C. **Moderation of anal sphincter tone with nitric oxide agonits**. Arch Surg 1999; 136:775-8.
10. Watson S, Kamm M, Philips R. **Topical glyceyl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure**. Br J Surg 1996; 83: 776-9.
11. Lund JN, Armitage N. **Use of glyceryl trinitrate ointment in the treatment of anal fissure**. Br J Surg 1996; 83: 780-5.

12. Gorfire S. **Treatment of benign anal disease with topical nitroglycerin.** Dis Colon Rectum 1995; 38: 453-7.
13. Schouten W, Briel J. **Ischemic nature of anal fissure.** Br J Surg 1996; 83:63-5.
14. Simons A, Beart R. **Isosorbide dinitrate for anal fissure.** Lancet 2001; 117: 491-2.
15. Soybel D. **What causes anal fissure.** Gastroenterology 2000; 114: 1154-65.
16. Lund J, Scholefield J. **A randomized prospective double-blind placebo controlled trial of isosorbide dinitrate ointment in treatment of anal fissure.** Lancet 1999; 351:11-6.
17. Gough M, Lewis A. **The conservative treatment of fissure in ano.** Br J Surg 2001; 88:175-80.
18. Shub H, Salvati E, Rubin R. **Conservative treatment of anal fissure; an Unselected, retrospective and continuous study.** Dis Colon Rectum 1998;41:582-4.
19. Jensen SL. **Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomized study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz bath plus bran.** BMJ 1996; 302: 1167-9.
20. Oettle G. **Glyceryl trinitrate vs sphincterotomy for treatment of chronic fissure in ano; a randomized, controlled trial.** Dis Colon Rectum 1997;40:1318-20.
21. Bacher H, Mischinger H. **Local isosorbide dinitrate for the treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy.** Dis Colon Rectum 1997; 40:840-5.

22. Hyman N, Cataldo P. **Nyroglycerin ointment for anal fissures: Effective treatment or just a headache.** Dis Colon Rectum 1998;41:131-7.
23. Needleman P, Corr P, Johnson E. **Drugs used for the treatment of angina: Organic nitrates, calcium channel blockers and b-adrenergic antagonists in: Gilman AG, Goodman L. The pharmacology basis of therapeutics.** New York. Macmillan Publishig 2000: 806-26.