

Toxina botulínica vs. esfinterotomía lateral interna en el tratamiento de fisura anal crónica

Mayor M.C. Eliseo Sebastián Humberto **Rangel-Cruz,*** Mayor M.C. Enrique **Hernández-de-Anda**

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Las fisuras anales son la causa más frecuente de dolor anal y sangrado. El origen de las fisuras es desconocido.

Objetivo. Demostrar que el tratamiento de la fisura anal crónica mediante la inyección intraesfinteriana con toxina botulínica, ofrece mejores resultados clínicos que el tratamiento con esfinterotomía lateral interna.

Métodos. Estudio prospectivo, longitudinal, aleatorio y comparativo, en el Servicio de Colon y Recto del Hospital Central Militar, del 1o. de octubre del 2003 al 31 de marzo del 2004. Se asignaron en forma aleatoria pacientes adultos con fisura anal crónica para recibir tratamiento con inyección intraesfinteriana de toxina botulínica serotipo A o mediante esfinterotomía lateral interna.

Resultados. Se incluyeron 14 pacientes con FAC, 10 recibieron TB y cuatro ELI; en nueve pacientes del grupo TB curó la fisura, en uno hubo falla en la cicatrización; en los cuatro pacientes del grupo ELI hubo cicatrización de la fisura; no hubo diferencia en la cicatrización en ambos grupos; durante cinco semanas la intensidad de dolor fue mayor en el grupo de ELI; la reducción entre promedios inicial y final de la PARM fue significativa en el grupo TB. Respecto con la presencia de incontinencia a gases, líquidos o materia fecal sólida, la severidad de la incontinencia y la calidad de vida no pudo establecerse diferencia entre ambos grupos de estudio.

Conclusiones. Los datos obtenidos parecen indicar que la TB es una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de FAC con mínimos efectos adversos.

Palabras clave: toxina botulínica, esfinterotomía lateral interna, fisura anal crónica, incontinencia fecal.

Introducción

Las fisuras anales son la causa más frecuente de dolor anal y sangrado tras la defecación. La mayoría se sitúan en la línea media posterior, pero también en la línea media an-

Botulinum toxin vs. lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure

SUMMARY

Background. Anal fissures are the most frequent cause of pain and bleeding. Etiology of chronic anal fissure is unknown.

Objective. To evaluate the effect of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure and compare it with lateral internal sphincterotomy.

Methods. A prospective, randomized and comparative trial was performed in the Colon and Rectum Department of the Military Central Hospital, from October 1st, 2003 to March 31st, 2004. Patients with chronic anal fissure (CAF) were randomized to receive 20 UI of type A Botulinum toxin (BT) injection into the internal anal sphincter or underwent lateral internal sphincterotomy (LIS).

Results. Fourteen patients with CAF were included in the study, ten patients received BT and four patients underwent LIS. In the BT group single injection resulted in complete healing in nine of the 10 patients (90%) at six weeks of treatment. There was no difference in wound healing in both groups. Pain relief after five weeks of treatment was more evident in the BT group. A significant reduction of the mean resting anal pressure was demonstrated in BT group. There were no statistical differences in the complication rates (anal incontinence) and the kind of life in both groups.

Conclusions. Randomized data suggested that Botulinum toxin injection is a safe and reliable new approach in the management of chronic anal fissure with significantly less complications.

Key words: Botulinum toxin, lateral internal sphincterotomy, chronic anal fissure, anal incontinence.

terior (12% en mujeres y 7% en hombres). La incidencia es similar en ambos sexos y afecta a jóvenes y adultos de mediana edad.^{1,2} El origen de las fisuras es desconocido. La hipertonia del esfínter anal interno (EAI) ha sido considerada causa de fisuras y diversos trabajos han demostrado, ade-

* Residente de Cirugía General, Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Jefe del Servicio de Colon y Recto, Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Mayor M.C. Eliseo Sebastián Humberto Rangel-Cruz.
Felipe Carrillo Puerto No. 384 Depto. 4. Col. Anáhuac. C.P. 14440 México, D.F.

Recibido: Julio 22, 2004.

Aceptado: Noviembre 30, 2004.

más, una baja vascularización en la línea media posterior del EAI.

El origen de la fisura anal crónica (FAC) estaría condicionado por la existencia de ambas: la hipertonia genera aumento de la presión anal de reposo máxima (PARM) y junto a la pobre vascularización de esta zona produce un descenso en la perfusión que induce la lesión e impide la curación.³⁻⁵

El manejo inicial es conservador durante al menos cuatro semanas mediante fibra, laxantes reblanecedores, sediluvios y tratamiento tópico con pomada de hidrocortisona y anestésico local. Para los pacientes que no mejoran con el tratamiento conservador, la esfinterotomía lateral interna (ELI) se ha considerado el tratamiento quirúrgico de elección, puede realizarse con técnica abierta o cerrada, ambas producen disminución de la presión anal. La ELI induce la curación de la fisura en 90% en 1-2 meses, con tasa de recidivas menor al 10%, produciendo una reducción de la PARM de 35% y aumento del flujo sanguíneo local de 65%; esta reducción es permanente y está asociada con asimetrías esfinterianas y deformidades del EAI condicionando incontinencia a gases, líquidos o heces sólidas hasta en 35%.^{6,7}

La inyección intraesfinteriana de toxina botulínica (TB) serotipo A es un tratamiento alternativo para de la FAC; su efecto tiene mayor duración y eficacia que otros serotipos, además de buena tolerancia a la inyección y baja antigenicidad. El rango terapéutico es amplio, llegando a utilizarse hasta 500 UI en algunos casos. Actúa por bloqueo sináptico de la liberación de acetilcolina a nivel de la placa motora; el efecto farmacológico es transitorio y tras un periodo de varias semanas de bloqueo se regeneran estructuras terminales de axones motores y se produce reinervación progresiva hasta la total recuperación de la actividad muscular. El efecto relajador ha sido reportado de hasta cuatro meses, la posibilidad de incontinencia en todo caso es temporal, así como la relajación.⁸⁻¹¹

Se ha reportado un descenso de la PARM bajo el efecto de TB y de los valores en contracción voluntaria. Nunca se han comunicado alteraciones graves y los escasos episodios de incontinencia han sido transitorios en las semanas posteriores a la inyección; tampoco se han observado complicaciones locales graves asociadas con el procedimiento de inyección y únicamente se han producido en algunos casos un discreto flemón o hematoma localizado.^{12,13}

La tasa de éxito medida como cicatrización de la lesión y desaparición de la sintomatología asociada oscila entre 80-90% a lo largo de los primeros seis meses, y la tasa de recidiva se reporta hasta de 40%, con elevada necesidad de reinyección. En nuestro medio no existía experiencia en el uso de esta alternativa terapéutica novedosa ni ningún estudio prospectivo que comparara su empleo contra la ELI.¹⁴⁻¹⁶

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorio y comparativo. Incluimos a todos los pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Colon y Recto del

Hospital Central Militar, en el periodo comprendido del 10. de octubre del 2003 al 31 de marzo del 2004. Fueron considerados dentro del estudio un total de 14 pacientes, de ambos sexos, con edades entre los 20 y 54 años, y una edad media de 36.42, con diagnóstico de fisura anal crónica que no habían respondido a tratamiento conservador.

Se les dividió en forma aleatoria en dos grupos por medio de una tabla de números aleatorios, planeando obtener al menos 18 pacientes (cálculo del tamaño de la muestra).¹⁷

El primer grupo, formado por 10, se le inyectó en el esfínter anal interno 20 UI de toxina botulínica serotipo A, y al segundo grupo formado por cuatro pacientes, se operó de esfinterotomía lateral interna. Se excluyeron a pacientes con cirugía anorrectal previa, con historia de enfermedad inflamatoria intestinal, con ingesta reciente de bloqueadores del calcio, donadores de óxido nítrico, con lesión de EAI documentada previamente y a todos aquellos que no aceptaran participar en el estudio.

A todos los pacientes les fue realizado, previo a cualquiera de los dos tratamientos y posterior a los mismos, USG endoanal y manometría anorrectal, con el fin de valorar la integridad del EAI y realizar mediciones de la PARM, evaluándose la respuesta con ambos tratamientos y la disminución de la hipertonia del EAI; a cada uno de los pacientes les fue solicitado su consentimiento para la participación en el estudio mediante la firma de un formato de consentimiento válidamente informado.

La inyección de 20 UI de TB serotipo A fue realizada por el Jefe del Servicio de Colon y Recto, para lo cual se colocó al paciente en posición de navaja sevillana, previa asepsia de región perianal y colocación de campos quirúrgicos, inspección de región anal, localización de sitio de la fisura, identificación por palpación de EAI e inyección intraesfinteriana en ambos lados de la fisura con jeringa y aguja para inyección de insulina y compresión momentánea posterior del sitio de aplicación.

La realización de ELI se llevó a cabo en el Quirófano de Colon y Recto, previa colocación del paciente en posición de navaja sevillana, bloqueo peridural, asepsia de región perianal, vestido quirúrgico, inspección de región anal y tacto rectal, identificación por palpación de EAI, introducción de explorador de Pfanzler y colocación en cuadrante lateral izquierdo, incisión con electrocauterio de 1.5 a 2 cm hasta el plano esfinteriano, disección roma con pinza Kelly de EAI y corte sobre el dorso de la pinza de aproximadamente 30% de la longitud del EAI, retiro de pinza, cierre de plano muscular en surgete anclado con vicryl 3-0 y anodermo con surgete continuo con vicryl del 4-0.

En una hoja de recolección de datos, diseñada para tal fin se registraron los datos de identificación de cada paciente y los resultados de los estudios previos y posteriores al tratamiento. Se realizó control y seguimiento de los pacientes mediante su asistencia semanal a la Consulta Externa por seis semanas, con evaluación de cicatrización de la fisura; el alivio del dolor se evaluó mediante una escala visual análoga del dolor; se evaluó, además, la presencia de incontinen-

cia mediante escalas de la severidad de la incontinencia fecal de Vaizey y la calidad de vida relacionada con incontinencia de Rockwood.

La severidad de la incontinencia fue evaluada mediante la escala de Vaizey y fue graduada como: nunca (ningún episodio en las últimas cuatro semanas), raramente (un episodio en las pasadas cuatro semanas), algunas veces (> 1 episodio en las pasadas cuatro semanas, pero < 1 por semana), semanalmente (uno o más episodios por semana, pero < 1 por día), diariamente (uno o más episodios por día); el score mínimo 0 puntos = continencia perfecta; score máximo 21 puntos = incontinencia total.

La calidad de vida fue evaluada mediante la escala de Rockwood, analizándose el estilo de vida, el comportamiento, depresión y vergüenza relacionado con la incontinencia, los rangos de la escala van del uno al cinco, siendo uno un bajo estado funcional de la calidad de vida y cinco una excelente calidad de vida. Para la calificación de esta escala se utiliza la siguiente fórmula:

Escala 1. Estilo de vida:

Q2aQ2bQ2cQ2dQ2eQ2gQ2hQ3bQ3lQ3m

Escala 2. Comportamiento:

Q2fQ2iQ2jQ2kQ2mQ3dQ3hQ3jQ3n

Escala 3. Depresión:

Q1Q3dQ3fQ3gQ3iQ3kQ4

Escala 4. Vergüenza:

Q2lQ3aQ3e

Se suma la puntuación de las cuatro escalas y redivide entre el número de escalas.

El análisis estadístico de los resultados se realizó aplicando a las variables paramétricas una prueba t de Student y a las variables no paramétricas una prueba de χ^2 ; el análisis de los datos manométricos se realizó mediante prueba de t de Student pareada, con un valor de $p < 0.05$ que se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se estudiaron un total de 14 pacientes con fisura anal crónica detectados en el Servicio de Colon y Recto del Hospital Central Militar en el periodo comprendido entre el 10. de octubre del 2003 al 31 de marzo del 2004. De los 14 pacientes en estudio, 10 fueron tratados con TB y cuatro con ELI. Observamos que hubo cicatrización de la fisura en nueve de 10 de estos pacientes y sólo hubo un caso de falla en la cicatrización. En el caso de los cuatro pacientes tratados con ELI, todos presentaron cicatrización de la fisura. Con estos datos no se consiguió demostrar diferencia en ambos grupos de estudio ($p = 0.623$) (*Cuadro 1*).

En relación con la intensidad del dolor evaluada posterior a cualquiera de los dos tratamientos, es decir, la aplicación de TB o la realización de ELI, se encontró que durante cinco semanas la intensidad del dolor fue mayor en el grupo de ELI, ya que refirieron las intensidades de dolor

más altas, lo que representó diferencia a favor de TB ($p < 0.05$). Sin embargo, en la sexta semana en el grupo de TB la intensidad del dolor se encontraba en cero en 90% y en un caso (10%) se encontraba en ocho ($p < 0.05$), lo que representó diferencia a favor de ELI como se observa en el *cuadro 2*.

En cuanto a la presión anal de reposo máxima en los pacientes de ambos grupos de estudio tratados con TB o ELI, los pacientes tratados con TB al inicio presentaron un promedio de 74.44 mm Hg con una DE de 10.31, y al final del tratamiento la presión promedio se redujo a 59.85 mm Hg con una DE de 9.567; mediante el uso de t Student pareada se estableció diferencia entre los promedios antes y después del tratamiento ($p < 0.05$), como se muestra en el *cuadro 3*. Asimismo, se analizó la presión anal de reposo máxima al inicio y al final en pacientes tratados con ELI y mediante la técnica estadística t Student pareada se encontró que entre los promedios iniciales y finales no hubo diferencia ($p = 0.062$), como se muestra en el *cuadro 4*.

Respecto con la presencia de incontinencia a gases, líquidos o materia fecal sólida no pudo establecerse diferencia entre ambos grupos de estudio ($p = 0.400$, $p = 0.623$, $p = 1.00$, respectivamente), como se aprecia en el *cuadro 5*. Con

Cuadro 1. Cicatrización en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica y esfinterotomía lateral interna. Servicio de Colon y Recto del Hospital Central Militar. 10. de octubre 2003-31 de marzo 2004.

Grupo	Cicatrización		
	Sí	No	Total
Botox	9	1	10
ELI	4	0	4
Total	13	1	14

Fuente: Directa. $\chi^2 = 0.242$; 1 gL; $p = 0.623$. Prueba exacta de Fisher $p = 1.00$

Cuadro 2. Intensidad de dolor en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica y esfinterotomía lateral interna.

Semanas	TB	ELI	Valor p
1	4.5	8	< 0.05
2	2.8	5.75	< 0.05
3	1.2	4	< 0.05
4	0.7	2.5	< 0.05
5	0.7	1.5	< 0.05
6	0.8	0	< 0.05

Fuente: Directa.

Cuadro 3. Presión anal de reposo máxima inicial y final en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica.

	Inicial	PosTX
Media	74.44	59.85
DE	10.31	9.56
T paired test	T = 3.946	p = 0.003

Fuente: Directa

Cuadro 4. Presión anal de reposo máxima inicial y final en pacientes con fisura anal crónica tratados con esfinterotomía lateral interna.

	Inicial	PosTX
Media	82.56	61.12
DE	14.28	4.66
T paired test	T = 2.918	p = 0.062

Fuente: Directa

Cuadro 5. Incontinencia a gases, líquidos y sólidos en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica y esfinterotomía lateral interna.

	TB	ELI	Valor p
Gases	4 (40%)	0%	0.400
Líquidos	1 (10%)	0%	0.623
Sólidos	0%	0%	1.00

Fuente: Directa

Cuadro 6. Severidad de la incontinencia en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica y esfinterotomía lateral interna.

	TB	ELI
Media	0.8	0
DE	1.31	0
T paired test	T = 0.242	p = 0.623

Fuente: Directa

Cuadro 7. Calidad de vida en relación con la incontinencia en pacientes con fisura anal crónica tratados con toxina botulínica y esfinterotomía lateral interna.

	TB	ELI
Media	4.08	4.00
DE	0.32	0.00
T paired test	T = 0.488	p = 0.64

Fuente: Directa

respecto a la severidad de la incontinencia evaluada mediante la escala de Vaisey, el análisis de la misma entre ambos grupos no mostró diferencia significativa ($p = 0.623$), como se muestra en el *cuadro 6*.

Respecto con el índice de la calidad de vida en relación con la incontinencia, calculado en cada paciente mediante la escala de Rockwood y con el uso de la técnica “t” de Student para muestras independientes, se encontró que la calidad de vida en ambos grupos de estudio fue muy semejante y sin demostrarse una diferencia entre ambos grupos, como se observa en el *cuadro 7*.

Discusión

La esfinterotomía lateral interna ha sido por muchos años el tratamiento más exitoso para la fisura anal crónica; sin

embargo, las complicaciones inherentes a la misma, como la incontinencia fecal, han condicionado los esfuerzos para desarrollar recientemente otras modalidades de tratamiento que sean eficaces y posean bajo riesgo de incontinencia.⁷

Los nuevos tratamientos desarrollados incluyen la aplicación tópica de donadores de óxido nítrico como nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, trinitrato de gliceril, así como el empleo de bloqueadores del calcio, como nifedipino y diltiazem y la inyección intraesfinteriana de toxina botulínica.²⁵

Estas modalidades de tratamiento condicionan relajación temporal del esfínter anal interno rompiendo el espasmo, permitiendo la cicatrización de la fisura y evitando el daño permanente en el mecanismo de continencia anal. La literatura publicada respecto con la TB, reporta hasta 80-90% de tasas de cicatrización de la fisura.¹⁴⁻¹⁶

En nuestro medio observamos que en el grupo tratado con TB, 90% de los pacientes presentó cicatrización de la fisura y sólo un paciente no cicatrizó; sin embargo, al compararlo con el grupo de ELI no se logró establecer diferencia entre ambas modalidades de tratamiento ($p = 0.623$), lo que difiere de los resultados encontrados recientemente por Bulent Mentes y cols., aunque pudiera ser atribuible al tamaño de la población de nuestro estudio.¹⁰

El pronto alivio del dolor referido por los pacientes en otros estudios ha sido atribuible al empleo de altas dosis, en un rango que va desde las 20-500 UI del serotipo A y probablemente al número de sitios de inyección; en nuestro medio se utilizaron 20 UI de TB encontrando que fueron suficientes para condicionar la cicatrización de la fisura, observando que los pacientes del grupo TB refirieron menos dolor durante cinco semanas de tratamiento en comparación con el grupo de ELI, estableciéndose diferencia entre ambos grupos ($p < 0.05$). También encontramos que a la sexta semana de tratamiento, un paciente del grupo TB (que no cicatrizó), presentó en este momento una intensidad del dolor graduada en ocho, en tanto que en el grupo de ELI, para este momento 100% de ellos habían referido una intensidad de dolor en cero, lo que también representó una diferencia entre ambas modalidades de tratamiento a favor de la ELI ($p < 0.05$), lo primero atribuible a que la cicatrización de la herida condicionada por la ELI puede llevar entre 3-4 semanas, ya que el efecto de la TB para condicionar relajación del esfínter anal interno ocurre en pocas horas postinyección.⁵

Diversos estudios han documentado posterior a ELI y a la inyección de TB una reducción de la PARM, condicionando la cicatrización de la fisura.^{7,10,11,14} En nuestro estudio encontramos que en el grupo de TB la PARM inicial y final mostró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.05$); asimismo, en el grupo de ELI, aunque también observamos una disminución de la PARM inicial y final, no pudo establecerse diferencia ($p = 0.062$), esto quizás atribuible al tamaño del grupo de pacientes de ELI (4).

En relación con las secuelas atribuibles a la ELI, diversos estudios publicados han referido que la incontinencia puede encontrarse hasta en 35% de los pacientes, llegando a ser incapacitante para esta población de pacientes condicionan-

do una pobre calidad de vida; respecto con la TB la mayoría de los estudios han reportado que los episodios de incontinencia son transitorios y dado que el efecto del medicamento sólo dura 3-4 meses, es poco probable que las condiciones de secuelas sean permanentes.^{7,18-20}

En nuestro estudio, los pacientes del grupo de ELI no presentaron ningún tipo de incontinencia, mientras que en el grupo de TB se observó que cuatro pacientes presentaron episodios transitorios de incontinencia a gases únicamente, y un paciente a gases y líquidos en una ocasión; sin embargo, no se encontró diferencia al comparar ambos grupos de estudio ($p = 400$, $p = 0.623$, $p = 1$); respecto a la calidad de vida relacionada con la incontinencia en ambos grupos de estudio, mostraron promedios muy semejantes, no encontrando diferencia en la calidad de vida entre ambos grupos de estudio ($p = 0.64$), esto atribuible a que los episodios de incontinencia fueron transitorios y no permanentes.

Conclusiones

Los datos obtenidos en el presente estudio parecen indicar que la toxina botulínica es una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento de la fisura anal crónica con mínimos efectos adversos. En relación con la cicatrización de la fisura no se observaron diferencias entre ambos grupos de estudio. La intensidad del dolor fue menor en el grupo de TB durante las cinco semanas posteriores al procedimiento que en el grupo de ELI.

La inyección intraesfinteriana de TB en pacientes con FAC produjo una disminución significativa en la PARM, en comparación con el grupo de ELI. En relación con la severidad de la incontinencia no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. La calidad de vida en relación con la presencia de incontinencia fue igual en ambos grupos de estudio.

Referencias

1. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 229-33.
2. Banerjee AK. Treating anal fissure. *Br Med J* 1997; 314: 1638.
3. Farouk R, Duthie GS, McGregor AB, Bartolo DC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 424-9.
4. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-9.
5. Lund JN, Scholefield JH. An etiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 1335-44.
6. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure in ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1424-8.
7. Nyam DCNK, Pemberton JH. Long term results of lateral sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to incidence of fecal Incontinence. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1306-10.
8. Hallet M. One man's poison. Clinical applications of botulinum toxin. *New Engl J Med* 1999; 341: 118-20.
9. Minguez M, Melo F, Espí A, García-Granero E, Mora F, Lledó S, Benages A. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1016-21.
10. Giorgio M, Giuseppe B, Bentivoglio AR, Casetta E, Gui D, Albanese A. Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 2000; 179: 46-50.
11. Giorgio M, Giuseppe B, Bentivoglio AR, Casetta E, Gui D, Albanese A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure. *Ann Surg* 1998; 228: 664-9.
12. Jost WH. One hundred cases of anal fissure treated with botulinum toxin; early and long term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(9): 1029-32.
13. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Casetta E, Gui D, Albanese A. *Am J Surg* 2000; 179(1): 46-50.
14. Brisinda G, Maria G, Sganga G, Bentivoglio AR, Albaneses A, Cadstagneto M. Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures. *Surgery* 2002; 131(2): 179-84.
15. Minguez M, Herreros B, Espí A, García-Granero E, Sanchiz V, Mora F, Lledó S, Benages A. Healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 2002; 123(1): 112-7.
16. Brisinda G, Bentivoglio AR, Casetta E, Gui D, Albaneses A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long-term results after two different dosage regimens. *Ann Surg* 1998; 228: 664-9.
17. Daniel WW. Bioestadística, base para el análisis de las ciencias de la salud. 49a. Ed. México, D.F.: Editorial Noriega; 1999, p. 183.
18. Bulent Mentes B, Irkorucu O, Akin M, Leventoglu S, Tatlicioğlu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 232-7.
19. Minguez M, Melo F, Espí A, García GE, Mora F, Lledó S, Benages A. Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1016-21.
20. Jost Wh. One hundred cases of anal fissure treated with botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1029-32.
21. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, Wexner SD, Bliss D, Lowry AC. Fecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 9-17.
22. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999; 44: 77-80.