FISURBOT

AECP
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE COLOPROCTOLOGÍA

1. TÍTULO DESCRIPTIVO Y VERSIÓN DEL PROTOCOLO.

Título: Estudio prospectivo observacional multicéntrico sobre la eficacia de la toxina botulínica dentro del protocolo terapéutico habitual de la fisura anal crónica. Estudio FISURBOT-GECO6.

Versión: 1.0. 2 de julio de 2024.

2. PROMOTOR DEL ESTUDIO:

Asociación Española de Coloproctología (AECP).

3. RESPONSABLES DEL ESTUDIO.

Jorge Arredondo Chaves. Md. PhD. Licenciado Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo. Departamento de Cirugía General. Clínica Universidad de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008. Pamplona.

4. RESUMEN.

a) **Título:** Estudio prospectivo observacional multicéntrico sobre la eficacia de la toxina botulínica dentro del protocolo terapéutico habitual de la fisura anal crónica. Estudio FISURBOT-GECO6.

b) **Justificación y contexto:** Existe una amplia variabilidad y una limitada homogeneidad en la aplicación de la toxina botulínica en el tratamiento de la fisura anal crónica. Se ha propuesto el presente estudio de carácter pragmático, para valorar la eficacia de la toxina dentro de la práctica clínica habitual de nuestro entorno.

c) **Hipótesis y objetivos de la investigación:**

La toxina botulínica permite una elevada tasa de curación de la fisura anal crónica resistente a tratamientos tópicos relajantes del esfínter anal interno, con escaso riesgo de incontinencia anal y mínima morbilidad.

El objetivo principal es estimar la tasa global de curación al mes, tercer mes y al año con toxina botulínica de la fisura anal crónica en tres escenarios clínicos dentro del algoritmo terapéutico de práctica clínica habitual.

d) **Diseño del estudio.** Estudio observacional, prospectivo, pragmático y multicéntrico a nivel nacional.

e) **Población.** Pacientes que, de acuerdo con la práctica clínica habitual, se les haya indicado la administración de toxina botulínica para tratar una fisura anal crónica.

f) **Variables.** Incluirán datos demográficos, datos del centro hospitalario, datos de la fisura anal, datos de los tratamientos tópicos relajantes del esfínter anal interno administrados previamente y los datos relativos a las visitas médicas realizadas al mes, tres meses y año de la administración de la toxina.

g) **Fuentes de los datos.** Historia clínica.

h) **Tamaño del estudio.** Se ha realizado una estimación de 330 pacientes.

i) **Análisis de los datos.** Los datos de cada paciente serán introducidos por el Investigador principal de cada centro participante en una base de datos pseudonimizada.

Se emplearán la media, la desviación estándar y la distribución de frecuencias relativas para describir las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se estimará la proporción de curación y su intervalo de confianza al 95% mediante el método de Wald. Se utilizarán modelos de regresión logística binaria para la evaluación de la eficacia. La significación estadística se establece en un valor $p<0.05$. Los análisis estadísticos se realizarán mediante el programa Stata (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.9).

j) **Etapas y calendario.**

- Diciembre 2023 – Enero 2024: Redacción del protocolo.
- Mayo de 2024: Presentación del protocolo en el Congreso Nacional de la AECP.
- Julio de 2024: Evaluación del protocolo por el Comité Científico de la AECP.
- Julio 2024: Valoración del protocolo por el CEIm de Navarra.
- Agosto-Septiembre de 2024: Difusión del estudio por diversos medios de comunicación.
- Agosto de 2024 – Febrero de 2026: Reclutamiento de pacientes (18 meses).
- Noviembre – Diciembre de 2024: Publicación del protocolo en revista científica.
- Junio de 2026: Análisis preliminar de los datos con seguimiento a 3 meses.
- Marzo de 2027: Análisis definitivo de los datos con seguimiento a un año.
- Mayo de 2027: Presentación de los resultados del estudio en el Congreso Nacional de la AECP.
- Junio de 2027: Publicación de resultados definitivos en revista científica.

5. MODIFICACIONES Y ACTUALIZACIONES

Toda modificación sustancial del protocolo del estudio después del inicio de la recogida de los datos, con su justificación, la fecha y la indicación de la sección del protocolo que se ha visto afectada.

6. ETAPAS

Cuadro con el calendario previsto para, al menos, las siguientes etapas:

a) Inicio de la recogida de datos. Agosto de 2024.

b) Final de la recogida de datos. Febrero de 2026 o antes si se alcanza el tamaño muestral.

c) Informes de situación del estudio, si procede. Agosto de 2025.

d) Informes intermedios de los resultados del estudio, si procede. Junio de 2026

e) Informe final de los resultados del estudio. Marzo de 2027.

7. JUSTIFICACIÓN Y CONTEXTO.

La fisura anal es una entidad frecuente dentro de la patología benigna anorrectal, con una incidencia de 1,1 por cada 1000 personas-año [1]. En la actualidad existe una amplia variabilidad en el tratamiento de la fisura anal crónica, con diferente adherencia a los distintos protocolos terapéuticos vigentes [2-6]. Un fiel reflejo de esta situación es que en los últimos años se han publicado diferentes encuestas a nivel internacional sobre la práctica clínica en el tratamiento de la fisura, poniendo de manifiesto importantes diferencias. [7-9].

Un estudio realizado en el ámbito español se basó en 152 encuestas que incluían 71 hospitales [7]. Se observó que la mayoría de los médicos optan por iniciar el tratamiento de la fisura anal crónica con una combinación de medidas higiénico-dietéticas (MHD) y pomadas relajantes del esfínter anal interno. Una de las más empleadas es la basada en trinitrato de glicerilo 0.4% -bien en fórmula magistral o comercial- administrada cada 12 horas durante dos meses. Se objetivó una tasa de curación cercana al 40%, con una falta de cumplimentación del 27.5% y con la cefalea como principal efecto adverso. Como alternativa, una de las más utilizadas es la basada en bloqueantes de los canales de calcio, como el diltiazem o el nifedipino, con unas tasas de curación similares y menos efectos secundarios que el trinitrato de glicerilo.

En el siguiente escalón terapéutico en España se encuentra la toxina botulínica tipo A, sintetizada por el *Clostridium botulinum* y cuyo mecanismo de acción se basa en la denervación local y temporal del músculo tratado. Su lugar dentro del algoritmo terapéutico no está completamente homogeneizado. Parece obtener unos resultados similares a las pomadas en términos de eficacia, con menos efectos secundarios. En ocasiones es necesaria su reaplicación al cabo de unos meses para disminuir la tasa de recidiva a largo plazo. Además, es un medicamento con limitación en su disponibilidad

farmacéutica. Su tasa de complicaciones locales es menor al 5% y la incontinencia derivada suele ser temporal.

Como última opción terapéutica, se suele ofrecer la cirugía, fundamentalmente basada en la esfinterotomía lateral interna (ELI), con la mayor tasa de curación, pero gravada por las tasas de incontinencia para gases de un 20%, para heces del 3-10% y soiling del 20%. [7, 10, 11]

Otra encuesta internacional, con más de 500 respuestas mostraba importantes diferencias en el tratamiento en función de si era realizado por cirujanos generales o colorrectales. También se empleaba distinto número y tipo de pruebas complementarias o de tratamientos, como la toxina botulínica, en función de la subespecialización o no. [8].

Por otro lado, se realizó una encuesta en 2019 en el continente oceánico con una baja tasa de respuestas (44%). Además, de los 19 temas tratados en solo 7 de ellos se alcanzó un consenso mayor al 70% y dentro de las áreas de mayor desacuerdo algunas de ellas fueron la primera línea de tratamiento en pacientes jóvenes y las tasas de curación e incontinencia del uso de toxina botulínica y esfinterotomía entre otras. [9]

Esta alta variabilidad en el tratamiento de una entidad de elevada prevalencia, como es la fisura anal crónica, suscita interés y ha hecho que desde el Grupo Joven de la Asociación Española de Coloproctología se haya realizado una nueva encuesta para valorar el manejo actual de la fisura anal en España en 2023. Ha sido contestada por 68 cirujanos con especial dedicación a la patología colorrectal. Destaca el consenso existente en comenzar el tratamiento con MHD y pomadas durante 6-8 semanas. La gran mayoría de los cirujanos modifican su tratamiento de segunda línea en función del sexo del paciente y de su riesgo de incontinencia. Al analizar específicamente la administración de toxina botulínica, se observa que se realiza ante el fracaso de una o dos pomadas en el 32% y 63% de los casos, respectivamente. Es especialmente utilizada en varones con cirugía previa, en mujeres, o en ambos sexos tras el fracaso de la ELI. **Figura 1.**

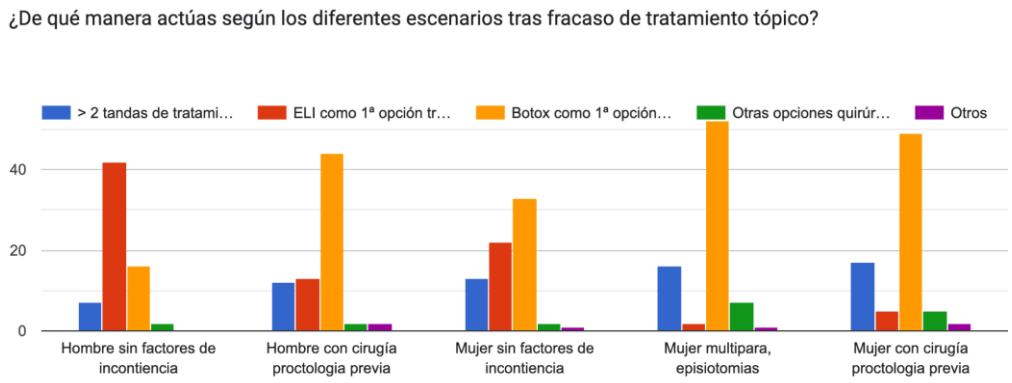

Figura 1. Preferencia de actuación por cirujanos españoles en diferentes escenarios clínicos.

Esta encuesta objetivó una gran variabilidad respecto a la indicación y protocolo de administración. En la mayor parte de las ocasiones se administra sin anestesia o con anestesia tópica, tanto en consulta como en quirófano, sin guiado por ecografía e indistintamente en los dos laterales del surco interesfintérico. Un alto porcentaje de los médicos encuestados consideraba de interés realizar un estudio sobre la eficacia

específica de la toxina botulínica dentro del algoritmo terapéutico actual de la fisura anal crónica.

Estos datos concuerdan con lo referido en la literatura, en donde se han publicado muy diferentes tasas de curación con la toxina botulínica, entre el 50 y el 80%, en atención a distintas definiciones de curación y a los distintos tiempos de seguimiento reportados [12 – 14]. Además, de igual manera que lo referido en la encuesta previamente mencionada, existe una gran heterogeneidad en la manera de administrar la toxina: unilateral o multilateral, en la base de la fisura o en sus laterales, en el esfínter anal interno, en el externo o en ambos. También es amplio el rango de dosis administrada en los diferentes estudios, lo que hace más compleja la estandarización del procedimiento.

Algunos estudios han comparado la pomada de dinitrato de isosorbide y la toxina. Se observaron ventajas de la toxina en cuanto a curación y efectos adversos, pero a expensas de un mayor riesgo de incontinencia. Ambas terapias mostraron una tasa elevada y similar de recidiva al cabo de un año. [15].

Al comparar la toxina con la esfinterotomía, se observa una mayor tasa de recidiva de la toxina (riesgo relativo: 5.83; IC 95%: 2.96-11.49), con menor proporción de incontinencia (riesgo relativo: 0.08; IC 95%: 0.01-0.59) y una mayor facilidad de administración [16].

Dada la amplia variabilidad en los resultados publicados acerca de la toxina botulínica y la limitada homogeneidad en su aplicación, se ha propuesto el presente estudio de carácter pragmático, enmarcado en la práctica clínica habitual de nuestro entorno.

8. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

HIPÓTESIS

La toxina botulínica permite una elevada tasa de curación de la fisura anal crónica resistente a tratamientos tópicos relajantes del esfínter anal interno, con escaso riesgo de incontinencia anal y mínima morbilidad.

OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS.

- Estimar la tasa global de curación al mes, tercer mes y al año con toxina botulínica de la fisura anal crónica en tres escenarios clínicos dentro del algoritmo terapéutico de práctica clínica habitual.

Objetivos Secundarios:

- Analizar la tasa y severidad de incontinencia anal tras la administración de toxina botulínica al mes, tercer mes y al año, medida según escala validada.

- Describir la morbilidad derivada de la administración de la toxina al mes, tercer mes y al año.
- Cuantificar la necesidad de cirugía como tratamiento definitivo al año ante el fracaso de la administración de toxina botulínica.
- Comparar el perfil de eficacia entre administrar 50 y 100 UI de toxina botulínica al mes, tercer mes y al año.
- Comparar la tasa y severidad de incontinencia anal entre administrar 50 y 100 UI de toxina botulínica al mes, tercer mes y al año.
- Realizar un análisis por subgrupos de las variables previas al mes, tercer mes y al año en función del escenario clínico.

9. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

a) Diseño del estudio:

Estudio observacional, prospectivo, pragmático y multicéntrico a nivel nacional.

Se ha realizado de acuerdo a las recomendaciones STROBE para estudios observacionales.

La participación en el estudio no modifica la indicación del tratamiento administrado, puesto que esa será una decisión tomada independientemente de la participación o no en el estudio.

b) Entorno:

Criterios de selección:

Se incluirán consecutivamente aquellos pacientes que, de acuerdo con la práctica clínica habitual, se les haya indicado la administración de toxina botulínica para tratar una fisura anal crónica. Se define la fisura anal crónica como la úlcera lineal desde la línea pectínea al margen anal que muestra signos y síntomas de cronicidad, como la duración de más de seis semanas, la exposición de las fibras del esfínter anal interno, que presenta bordes fibrosos y engrosados, con posible presencia de hemorroide centinela o papila hipertrófica. El diagnóstico será clínico y basado en la anamnesis y exploración física, si bien se puede complementar con pruebas como la manometría o ecografía, según criterio médico. Se clasificarán en tres subgrupos diferentes, según el tratamiento previo y los factores de riesgo, definiéndose tres escenarios clínicos diferentes:

Escenario 1: Fisura anal crónica con hipertonía esfintérica y sin factores de riesgo de incontinencia, tras el fracaso terapéutico de la combinación de MDH y tratamiento tópico con pomada.

- ***Escenario 2:*** Fisura anal crónica con factores de riesgo de incontinencia, tras el fracaso terapéutico de la combinación de MDH y tratamiento tópico con pomada.
- ***Escenario 3:*** Fisura anal crónica tras 12 semanas de la realización de ELI.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos con edad comprendida entre los 18 y 75 años.
- Firma de consentimiento informado para la participación en el estudio.
- Pacientes a los que se les ha indicado tratamiento con toxina botulínica por presentar fisura anal crónica y que se encuentren en cualquiera de los escenarios clínicos previamente descritos.

Criterios de exclusión:

- Individuos con hipersensibilidad conocida a toxina botulínica tipo A.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con diagnóstico previo de incontinencia anal.
- Pacientes con patología oncológica en tratamiento activo o que presenten inmunosupresión.
- Pacientes que hayan sido tratados previamente con toxina botulínica.

c) Variables:

Se rellenará con datos numéricos las variables cuantitativas y con sí/no o menú multielección las cualitativas.

Datos demográficos: Edad, sexo, diabetes, inmunodeficiencia, número de embarazos, número de partos vaginales, episiotomía, cirugía perianal previa, incontinencia para gases, incontinencia para heces líquidas, incontinencia para heces sólidas, soiling, incontinencia pasiva, incontinencia de urgencia, estreñimiento, diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, radioterapia previa, traumatismo anal previo, enfermedad de transmisión sexual, más de una fisura anal.

Datos del Centro: Tipo de hospital (privado, público), Unidad acreditada AECP (no, básica, avanzada), grado de subespecialización (cirujano general o coloproctólogo).

Datos de la fisura: Tiempo de síntomas, tipo de síntomas (dolor, VAS, sangrado, incontinencia, otros), hipertonía clínica en la exploración física (sí/no), ecografía (sí/no, defecto esfintérico, otra), manometría (sí/no, presión de reposo de esfínter anal interno en mmHg.), administración previa de pomadas relajantes del esfínter (una o dos), anismo, uso de laxantes, empleo de supositorios.

Datos del primer tratamiento médico tópico relajante del esfínter anal interno previo: Fármaco, dosis, posología, tiempo de administración, efectos secundarios, intolerancia, cumplimentación.

Datos del segundo tratamiento médico tópico relajante del esfínter anal interno previo, en caso de existir: Fármaco, dosis, posología, tiempo de administración, efectos secundarios, intolerancia, cumplimentación.

Datos de la administración de la toxina botulínica: Tiempo desde el último tratamiento hasta la administración de la toxina, dosis administrada (50 ó 100 UI), dilución, ecoguiado,

anestesia (no, local, sedación, regional, general), lugar de realización (consulta, gabinete, sala de endoscopia, quirófano).

Visita al mes: Curación, incontinencia (incontinencia para gases, incontinencia para heces líquidas, incontinencia para heces sólidas, soiling, incontinencia pasiva, incontinencia de urgencia, Cleveland Clinic Incontinence Score y RAFIS), complicaciones locales (infección, hematoma, otra), grado de satisfacción con la toxina (de nada satisfecho -0- a muy satisfecho -10-).

Visita al tercer mes: Curación, incontinencia (incontinencia para gases, incontinencia para heces líquidas, incontinencia para heces sólidas, soiling, incontinencia pasiva, incontinencia de urgencia, Cleveland Clinic Incontinence Score y RAFIS), complicaciones locales (infección, hematoma, otra), necesidad de indicar nueva administración de toxina, necesidad de indicar ELI, grado de satisfacción con la toxina (de nada satisfecho -0- a muy satisfecho -10-).

Visita al año: Curación, incontinencia (incontinencia para gases, incontinencia para heces líquidas, incontinencia para heces sólidas, soiling, incontinencia pasiva, incontinencia de urgencia, Cleveland Clinic Incontinence Score y RAFIS), necesidad de indicar nueva administración de toxina, necesidad de indicar ELI, grado de satisfacción con la toxina (de nada satisfecho -0- a muy satisfecho -10-).

Definiciones:

Curación: Ausencia de síntomas fisurarios (no dolor, no sangrado y no prurito –los tres-). No es precisa la cicatrización completa para ser considerada curación, siempre y cuando no tenga síntomas. Se evaluará al mes, al tercer mes y al año.

Persistencia: Continuación de los síntomas a pesar de tratamiento bien cumplimentado.

Intolerancia: Imposibilidad de completar el tratamiento por sus efectos secundarios.

Recidiva: Reaparición de síntomas tras haber sido diagnosticada la curación.

Fracaso terapéutico: Término que engloba la persistencia y la recidiva.

Eficacia terapéutica: Se considera equivalente a la curación.

d) Fuentes de datos:

Los datos se obtendrán de las historias clínicas.

No se utilizarán muestras biológicas.

e) Tamaño muestral:

El tamaño de muestra requerido para la realización del estudio se estimó en un total de 330 pacientes, asumiendo una proporción esperada de éxito del 70% al tercer mes de la administración de la toxina botulínica [13-15], un nivel de confianza del 95%, una precisión del 5% y unas pérdidas potenciales del 2%.

f) Gestión de los datos.

Sólo tendrán acceso a los datos de la historia clínica necesarios para alcanzar los objetivos del proyecto las personas designadas por el promotor, el monitor, el investigador y su equipo de colaboradores y las autoridades sanitarias pertinentes.

El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido en la ley 3/2018, de protección de datos de carácter personal y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

g) Análisis de los datos.

Los datos de cada paciente serán introducidos por el Investigador principal de cada centro participante en una base de datos pseudonimizada.

Se emplearán la media, la desviación estándar y la distribución de frecuencias relativas para describir las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se estimará la proporción de curación y su intervalo de confianza al 95% mediante el método de Wald. Se utilizarán modelos de regresión logística binaria para la evaluación de la eficacia. La significación estadística se establece en un valor $p<0.05$. Los análisis estadísticos se realizarán mediante el programa Stata (StataCorp. 2023. Stata Statistical Software: Release 18. College Station, TX: StataCorp LLC.9).

h) Control de calidad.

El investigador principal se encargará de la monitorización de al menos el 10% de los pacientes incluidos en el estudio. En caso de discrepancia con los datos introducidos, éstos se subsanarán con la participación del investigador responsable de cada centro.

i) Limitaciones de los métodos de investigación.

Se trata de un estudio observacional, no de un ensayo clínico aleatorizado.

10. PROTECCIÓN DE LAS PERSONAS SOMETIDAS AL ESTUDIO

Salvaguardias que permitan cumplir los requisitos nacionales y de la Unión Europea para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos participantes en estudios observacionales con medicamentos:

a) Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación, en su caso.

La participación en el estudio no supone un riesgo para los participantes.

b) Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado.

Una vez explicado el estudio en su totalidad al paciente, se obtendrá su consentimiento informado por escrito o bien de su tutor o representante legal antes de hacer efectiva su participación en el estudio.

El investigador (o persona delegada) firmará y fechará también el formulario de consentimiento. El investigador archivará el Formulario de Consentimiento original firmado en el Archivo del Investigador del centro.

El paciente recibirá el Formulario de Consentimiento Informado y se le informará de que la participación en el estudio es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin perjuicio de su asistencia médica posterior. Ni la Hoja de Información del Paciente ni el Consentimiento Informado pueden modificarse sin el acuerdo del Comité de Ética de la investigación con medicamentos y del promotor.

Un ejemplar del Formulario de Consentimiento Informado debe estar en poder del paciente.

El Formulario de Consentimiento incluye la información relativa a la necesidad de acceder las Historias Clínicas.

c) Confidencialidad de los datos:

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos; se identificará a los pacientes del estudio con un número, de forma correlativa según el orden de inclusión. Los cuadernos de recogida de datos (CRD), informes y comunicaciones del estudio irán identificados con dicho número. Sólo tendrán acceso al material identificado necesario para alcanzar los objetivos del estudio el promotor, el monitor, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos que tutela el estudio y las autoridades sanitarias pertinentes, según autorización del paciente.

El contenido de los CRD así como los documentos generados durante el estudio serán custodiados de usos no permitidos por personas ajenas al estudio, y por tanto, serán considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto los especificados en el párrafo anterior.

El promotor y los investigadores del estudio deben garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido en la ley 3/2018, de protección de datos de carácter personal y el reglamento europeo (UE) 2016/679.

d) Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

La participación en el estudio no modifica la indicación del tratamiento administrado, puesto que esa será una decisión tomada independientemente de la participación o no en el estudio.

11. GESTIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS y demás eventos relevantes que aparezcan durante el estudio

Los casos de sospechas de reacciones adversas a la medicación se comunican por los cauces oficiales, tal como está estipulado en la legislación. El equipo investigador recogerá información de tolerancia de interés para el estudio.

DEFINICIONES

Acontecimiento adverso se define como cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de un estudio clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Acontecimiento adverso grave se define como cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa que, a cualquier dosis:

- Provoque la muerte del paciente.
- Amenace la vida del paciente (en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA está en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso).
- Requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente
- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita

Reacción adversa se considera a cualquier reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada. A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio deberá realizarse de acuerdo con las siguientes definiciones:

- NO RELACIONADO: No hay evidencia de ninguna relación causal.
- IMPROBABLE: Existe poca evidencia que sugiera una relación causal (p.ej. el acontecimiento no se presentó en un período de tiempo razonable después de la administración del medicamento/procedimiento del estudio). Hay otra explicación razonable para el acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).

- POSIBLE: Existen evidencias que sugieren una posible relación causal (p.ej. porque el acontecimiento ocurrió en un tiempo razonable después de la administración del medicamento del estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).
- PROBABLE: Existen evidencias que sugieren una relación causal y la influencia de otros factores es poco probable.
- DEFINITIVO: Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.

Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI). Cualquier reacción adversa grave cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento.

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

COMUNICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Los casos de reacciones adversas a los medicamentos deben se registrados sistemáticamente por el profesional sanitario y transmitidos a las autoridades por los cauces habituales. Este estudio no modifica la pauta terapéutica de los participantes, lo cual incluye las obligaciones inherentes a la administración de medicamentos y la detección y comunicación de los mismos a los sistemas de farmacovigilancia.

El profesional responsable del tratamiento será el encargado de comunicar las sospechas de reacciones adversas a través de los cauces habituales al centro de farmacovigilancia de la Comunidad Foral de Navarra.

12. PLAN DE TRABAJO

- Diciembre 2023 – Enero 2024: Redacción del protocolo.
- Mayo de 2024: Presentación del protocolo en el Congreso Nacional de la AECP.
- Julio de 2024: Evaluación del protocolo por el Comité Científico de la AECP.
- Julio 2024: Valoración del protocolo por el CEIm de Navarra.
- Agosto-Septiembre de 2024: Difusión del estudio por diversos medios de comunicación.
- Agosto de 2024 – Febrero de 2026: Reclutamiento de pacientes (18 meses).
- Noviembre – Diciembre de 2024: Publicación del protocolo en revista científica.
- Junio de 2026: Análisis preliminar de los datos con seguimiento a 3 meses.
- Marzo de 2027: Análisis definitivo de los datos con seguimiento a un año.
- Mayo de 2027: Presentación de los resultados del estudio en el Congreso Nacional de la AECP.
- Junio de 2027: Publicación de resultados definitivos en revista científica.

13. PLANES DE DIFUSIÓN Y COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

En la publicación científica derivada del análisis definitivo de los datos figurará el investigador principal seguido del resto de investigadores colaboradores hasta alcanzar el número máximo de coautores permitidos por la revista.

El orden de los autores dentro del manuscrito vendrá definido por el número de pacientes incluidos en cada hospital y en los que se hayan rellenado completamente todas las variables del cuaderno de recogida de datos hasta finalizar el seguimiento al año.

El resto de investigadores colaboradores figurarán como miembros del Grupo colaborativo FISURBOT-GECO6.

14. REFERENCIAS.

1. Mapel DW, Schum M, Von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. BMC Gastroenterol. 2014 Jul 16;14:129. doi: 10.1186/1471-230X-14-129.
2. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, García-Armengol J, de-la-Portilla F. Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons. Cir Esp (Engl Ed). 2018 May;96(5):260-267. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.007.
3. Cross KLR, Brown SR, Kleijnen J, et al P. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland guideline on the management of anal fissure. Colorectal Dis. 2023 Dec;25(12):2423-2457. doi: 10.1111/codi.16762.
4. Brillantino A, Renzi A, Talento P, et al. The Italian Unitary Society of Colon-proctology (SIUCP: Società Italiana Unitaria di Colonproctologia) guidelines for the management of anal fissure. BMC Surg. 2023 Oct 13;23(1):311. doi: 10.1186/s12893-023-02223-z.
5. Davids JS, Hawkins AT, Bhama AR, et al; Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Anal Fissures. Dis Colon Rectum. 2023 Feb 1;66(2):190-199. doi: 10.1097/DCR.0000000000002664.
6. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. Clinical Guidelines Committee, Colorectal Surgeons Branch, Chinese Medical Doctor Association. [Chinese expert consensus on clinical diagnosis and treatment of anal fissure]. 2021 Dec 25;24(12):1041-1047. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20210913-00.
7. Aguilar MDM, Moya P, Alcaide MJ, Fernández A, Gómez MA, Santos J, Calpena R, Arroyo A. Results of the national survey on the treatment of chronic anal fissure in Spanish hospitals. Cir Esp. 2018 Jan;96(1):18-24. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2017.09.014.
8. Balla A, Saraceno F, Shalaby M, Gallo G, Di Saverio S, De Nardi P, et al. Surgeons' practice and preferences for the anal fissure treatment: results from an international survey. Updates Surg. (2023). doi: 10.1007/s13304-023-01661-x

9. Siddiqui J, Fowler GE, Zahid A, Brown K, Young CJ. Treatment of anal fissure: a survey of surgical practice in Australia and New Zealand. Colorectal Dis. 2019 Feb;21(2):226-233. doi: 10.1111/codi.14466. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30411476.
10. Murad-Regadas SM, Regadas FSP, Dias Mont'Alverne RE, da Silva Fernandes GO, de Souza MM, Frota NA, Ferreira DG. Impact of Internal Anal Sphincter Division on Continence Disturbance in Female Patients. Dis Colon Rectum. 2023 Dec 1;66(12):1555-1561. doi: 10.1097/DCR.0000000000002985.
11. Sutherland JM, Karimuddin A, Liu G, Crump T, Akbar H, Phang T, Redfern K, Manoharan S, Brown CJ, Raval MJ. Health and quality of life among a cohort of patients having lateral internal sphincterotomy for anal fissures. Colorectal Dis. 2020 Nov;22(11):1658-1666. doi: 10.1111/codi.15191.
12. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long-term results after two different dosageregimens. Ann Surg. 1998;228(5):664–9
13. Lund J, Nyström P-O, Herold A, Schouten WR, Arroyo A, Pescatori M. An evidence-based algotithm for anal fissure. Tech Coloproctol. 2006;10:177–80.
14. Arroyo A, Pérez-Vicente F, Serrano P, Candela F, Sánchez A, Pérez-Vázquez MT, et al. Treatment of chronic anal fissure. Cir Esp. 2005;78(2):68–74.
15. Berkel AEM, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM. Isosorbide dinitrate ointment versus botulinum toxin A (Dysport®) as primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. Colorectal Dis. 2014;16(10):360–66. DOI: 10.1111/codi.12615
16. Shao W-J, Li C-G, Zhang Z-K. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphinterotomy for chronic anal fissure. Int J colorectal Dis. 2009;24(9):995-1000
17. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fetal incontinence. Dis Colon Rectum. 1993;36(1):77–97
18. de la Portilla F, Calero-Lillo A, Jiménez-Rodríguez RM, Reyes ML, Segovia-González M, Maestre MV, García-Cabrera AM. Validation of a new scoring system: Rapid assessment faecal incontinence score. World J Gastrointest Surg. 2015 Sep 27;7(9):203-7. doi: 10.4240/wjgs.v7.i9.203.