

Toxina botulínica en el manejo de la fisura anal crónica

Antonella Sanguineti Montalva^{1,a}, Paulina Paz Abara Caussade^{1,b}, Víctor Cortés Fuentes^{1,c},
Mauricio Andrés Zambra Rojas^{1,d}, Katya Carrillo González^{1,e}

Botulin toxin as management of chronic anal fissure

Introduction: Lateral internal sphincterotomy is the technique of choice for the management of chronic anal fissure. Botulinum toxin has lower complete cure rates, but with significantly lower risk of incontinence. **Aim:** To evaluate the healing rate, postoperative fecal incontinence and quality of life in patients with chronic anal fissure managed with botulinum toxin. **Materials and Methods:** Retrospective, prospective, observational and cross-sectional cohort study with consecutive patients. Patients with chronic anal fissure managed with injection of botulinum toxin at the Clinical Hospital of the University of Chile between March 2017 and September 2022 were included. **Results:** 19 patients, to whom botulinum toxin was administered. Complete healing of the fissure was achieved in all patients, with transient and exclusive fecal incontinence only to gas, which subsided during follow-up. There is a significant improvement in postoperative quality of life. **Discussion:** Botulinum toxin is a good alternative for the management of chronic anal fissure, with lower healing rates than standard treatment, but a lower proportion of fecal incontinence, generating a relevant benefit. There are no other publications that evaluate quality of life after treatment with botulinum toxin. **Conclusion:** The administration of botulinum toxin in patients with chronic anal fissure showed promising results in terms of healing, fecal incontinence and postoperative quality of life. In accordance with the recommendations of the American and British guidelines, it should be considered as a therapeutic alternative, especially in patients at high risk of permanent fecal incontinence.

Keywords: chronic anal fissure; botulinum toxin; quality of life

Resumen

Introducción: La esfinterotomía lateral interna es la técnica de elección para el manejo de la fisura anal crónica. La toxina botulínica tiene tasas de curación completa inferiores, pero con riesgo significativamente menor de incontinencia. **Objetivo:** Evaluar en pacientes con fisura anal crónica manejados con toxina botulínica la tasa de curación, incontinencia fecal posoperatoria y calidad de vida. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de cohorte prospectiva, observacional y transversal con pacientes consecutivos. Se incluyó a los pacientes con fisura anal crónica manejados con inyección de toxina botulínica en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre marzo de 2017 y septiembre de 2022. **Resultados:** se incluyeron 19 pacientes, a quienes se les administró toxina botulínica. Se logró curación completa de la fisura en todos los pacientes, con incontinencia fecal transitoria y exclusiva sólo a gases, que cede durante el seguimiento. Existe una mejoría significativa de la calidad de vida posoperatoria. **Discusión:** La toxina botulínica es una buena alternativa para el manejo de la fisura anal crónica, con tasas de curación inferiores al tratamiento estándar, pero menor proporción de incontinencia fecal, generando un beneficio relevante. No hay otras publicaciones que evalúen calidad de vida posterior al tratamiento con toxina botulínica. **Conclusión:** La administración de toxina botulínica en pacientes con fisura anal crónica mostró resultados prometedores en cuanto a curación, incontinencia fecal y calidad de vida posoperatoria. En concordancia con las recomendaciones de las guías Americanas y Británicas, debe considerarse como alternativa terapéutica, especialmente en pacientes con alto riesgo de incontinencia fecal permanente.

Palabras clave: calidad de vida; fisura anal crónica; toxina botulínica.

¹Universidad de Chile.
Santiago, Chile.

^a<https://orcid.org/0000-0002-7992-5692>

^b<https://orcid.org/0009-0002-8791-6849>

^c<https://orcid.org/0009-0002-8791-6849>

^d<https://orcid.org/0009-0000-1366-6459>

^e<https://orcid.org/0009-0003-2584-8198>

Este estudio fue aprobado por el comité ético-científico local, en su acta n°40

Recibido el 2024-02-23 y aceptado para publicación el 2024-03-15

Correspondencia a:

Dra. Antonella Sanguineti M.
asanguineti@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

La fisura anal es el resultado de alguna noxa dependiente o no del paciente que genera trauma significativo, derivando en hipertonia del esfínter anal interno con aumento de tensión y a su vez estrechez relativa del conducto anal¹. Si bien esta condición es una patología de naturaleza benigna, genera un deterioro importante en la calidad de vida². La fisura anal aguda tiene una alta tasa de curación con el manejo médico habitual, sin embargo, en un 30-40% no se logra una adecuada cicatrización lo que determina su evolución a una fisura anal crónica (FAC). Este escenario determina una persistencia de la hipertonia y espasmo del esfínter anal interno con consecuente isquemia local¹⁻³. En la manometría anorrectal se ha demostrado que en este grupo de pacientes existe un aumento de la presión en reposo del conducto anal comparado con pacientes sanos¹⁻³.

Actualmente la cirugía es el tratamiento de preferencia en la FAC, con una tasa de curación entre 80-100%, pero con un riesgo asociado de incontinencia fecal (IF) permanente de 8-30% y recurrencia de 6%¹⁻³. La técnica quirúrgica de elección es la esfinterotomía lateral interna (ELI), propuesta en 1951 por Eisenhammer⁴⁻⁶, sin embargo, desde 1993 se ha utilizado la toxina botulínica (TB) como tratamiento de la FAC con tasas de curación completa inferiores (60-80%), pero con riesgo significativamente menor de incontinencia a largo plazo^{1-5,7}. La TB inhibe la liberación de acetilcolina en el terminal presináptico, lo que produce la relajación del esfínter anal interno, permitiendo la curación de la fisura⁸. Los resultados de la aplicación de TB son dispares en la recurrencia (varía de un 20 a un 51%), y en incontinencia transitoria (varía de un 10 a un 20%), y pudieran disminuir con el uso de tratamientos coadyuvantes como los bloqueadores de canales de calcio^{9,10}. En la actualidad no existen estudios que evalúen calidad de vida posterior a la realización de este procedimiento por lo que no existen escalas específicas para ello, sin embargo se podría realizar una aproximación a esta utilizando escalas validadas para otros fines¹¹⁻¹².

El objetivo principal de este estudio es evaluar las tasas de curación e IF posoperatoria tras la administración de TB en contexto de FAC. Como objetivo secundario se evaluará dolor, sangrado y secreción, además de la calidad de vida a quienes se les realice este tratamiento.

Material y Métodos

Realizamos un estudio de carácter retrospectivo de una cohorte prospectiva, observacional y

transversal con pacientes consecutivos. Se incluyó a todos los pacientes con FAC, definida como la persistencia de la fisura después del manejo médico adecuado con bloqueadores de canales de calcio tópicos, asociado a medidas higiénico-dietéticas por al menos dos meses, y que optaron por el manejo con inyección de TB. No se excluyeron pacientes. El estudio fue realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre marzo 2017 y septiembre 2022.

Se definió como curación la epitelización completa de la fisura evaluada al examen físico. Para la evaluación de IF se utilizó la escala de incontinencia de Wexner (*Cleveland Clinic Fecal Incontinence Score*) pre y posoperatoria, aplicada en controles médicos y registrada en ficha clínica mensualmente. Se analizaron los datos clínico-demográficos como edad, sexo, antecedentes mórbidos, cirugía anorrectal previa, duración de sintomatología preoperatoria (dolor y/o sangrado) en meses, entre otros. Se recolectaron datos posoperatorios como dolor objetivado con escala visual análoga (EVA) al mes de posoperatorio, presencia de secreción, sangrado, urgencia, tonicidad esfinteriana subjetiva al tacto rectal, presencia de constipación, necesidad de otra cirugía proctológica posterior y la necesidad de rehabilitación de piso pélvico. Se registró la necesidad de otro procedimiento quirúrgico asociado. Para la evaluación de calidad de vida se realizaron encuestas telefónicas o vía e-mail con la medición de la escala EQ-D5 aplicada una única vez de forma retrospectiva, considerando su estado preoperatorio y posoperatorio al mes para identificar cambios en las 5 dimensiones que evalúa. Esta encuesta se correlaciona con un puntaje final el cual se encuentra estudiado, validado y adaptado a Chile por Zarate et al¹². Todos los pacientes de la serie contestaron la encuesta.

Para el análisis estadístico se aplicó estadística descriptiva, con medidas de resumen (tendencia central y dispersión), frecuencia absoluta y relativa. Para la comparación de variables cuantitativas se aplicó la prueba de U-Mann-Whitney para datos pareados, además del test de Wilcoxon, mientras que para las variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi-cuadrado. Se consideró una significancia estadística con valor de $p < 0,05$. El análisis de datos se realizó mediante el programa estadístico STATA V17.0

Este estudio fue aprobado por el comité ético-científico local, en su acta n°40, y los procedimientos realizados respetaron normas éticas concordante con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000).

Técnica quirúrgica

Los pacientes fueron sometidos a anestesia espinal lumbar entre L2-L3 o L3-L4, con bupivacaina 0,75% y Fentanyl 20 ugr. Luego sitúa al paciente en posición de litotomía y se preparan los campos con técnica aséptica.

Preparación de la solución a inyectar

En la ampolla de BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable, se agregan 2 ml de solución fisiológica, y se aspiran con una jeringa de 3 ml. Aparte se deja en una jeringa de 3 ml solución fisiológica con aguja de 23 Gx1 ½. Luego se realiza endosonografía anal con equipo Flex Focus 400, 3d. Al ultrasonido se observa el esfínter anal interno a nivel de conducto anal medio.

Procedimiento

Bajo endosonografía se punciona con la jeringa y aguja que contiene solución fisiológica a las 3 horario, se identifica la punta de aguja a nivel del esfínter anal interno y se inyectan 0,5 ml de solución fisiológica para confirmar el correcto sitio de infiltración, se cambia a la jeringa con TB y se infiltra 1 cc. El mismo procedimiento se realiza a las 9 horario. En los pacientes que lo requirieron se realizó fisurectomía con resección de plicoma centinela y papila hipertrófica según correspondiera.

Posoperatorio

Las indicaciones en el posoperatorio incluyeron, dieta alta en fibra, 1 litro de agua al día y sin comidas picantes. Baños de asiento caliente mínimo 3 veces al día y algodón local. Respecto a medicamentos vía oral se indicó, etoricoxib 120 mg al día por 10 días, paracetamol 1 gr cada 8 hrs por 14 días, ketorolaco sublingual 30 mg al día en caso de dolor por máximo 5 días, omeprazol 20 mg al día por 10 días, PEG 3350 (polietilenglicol) 17 grs al día o la frecuencia necesaria para lograr deposiciones blandas.

Resultados

Se estudiaron 19 pacientes, a quienes se les administró tratamiento con TB. Se resumen los datos clínicos y demográficos en la Tabla 1. El seguimiento promedio fue de 15,7 meses, con un rango de 4 a 30 meses.

Durante la cirugía, 63% (12 pacientes) requirió un procedimiento asociado a la infiltración de la TB. Se realizó resección de plicoma centinela en 9 pacientes, ligadura hemorroidal interna en 2 pacientes y hemorroidectomía externa en 2 pacientes. No hubo complicaciones intraoperatorias.

Se logró curación completa de la fisura en todos los pacientes dentro de los primeros 12 meses (Figura 1), con el 52,6% de curación lograda a los 2 meses, un 84,2% a los 6 meses y el 15,8% restante después de los 6 meses. Todos los pacientes tenían Wexner preoperatorio en 0 puntos. La tasa de IF (Wexner > 0 puntos) al mes fue de 36,8% (7 pacientes), siendo esta exclusiva a gases. La tasa de incontinencia a los 6 meses fue de 5,2% (1 paciente), que cede al décimo mes de seguimiento (Figura 2). El score de Wexner posoperatorio tuvo un promedio

Tabla 1. Antecedentes y datos clínico-demográficos

	N° de pacientes	
Sexo		
Femenino	15	78,9%
Masculino	4	21,1%
Edad (años)		
Promedio	44,6 ± 14,2	
Antecedentes Mórbidos		
Hipertensión arterial	4	21%
Hipotiroidismo	3	15,8%
Cirugía anorrectal previa	5	26,3%
Duración de la sintomatología (meses)		
Mediana (meses)	10	Rango: 2-36

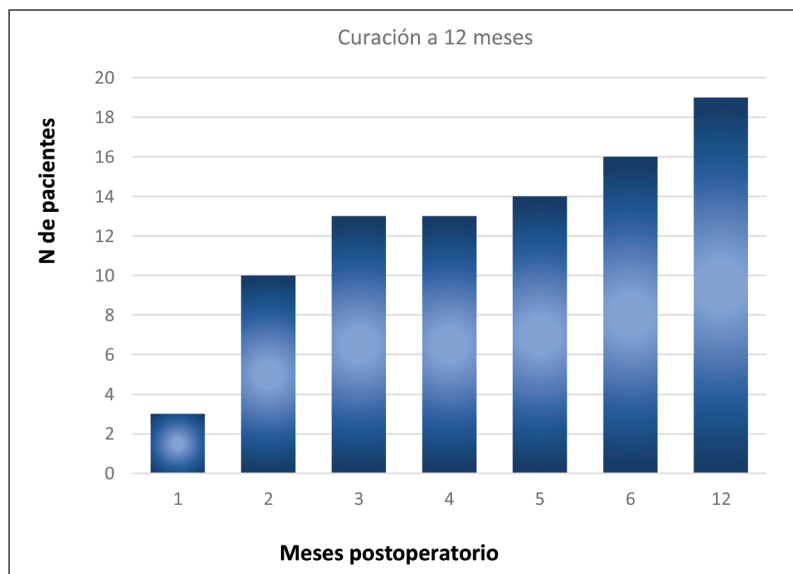


Figura 1. Tasa de curación a 12 meses.

de 1,94 puntos. Al aplicar el *test* de Fisher en el posoperatorio inicial encontramos que se alcanzó significancia estadística en cese de incontinencia a los 4 meses, con un valor $p = 0,0293$. Durante el seguimiento posoperatorio 5 pacientes requirieron rehabilitación pelviperineal después de 6 meses, 4 por antecedentes de contracción paradójica del haz puborrectal demostrado por defecorresonancia, y una por dolor persistente a pesar de la curación de la fisura.

En el control posoperatorio al mes, 7 pacientes (36,8%) presentaron dolor, con una mediana de EVA de 4 puntos, de los cuales 5 tuvieron al menos un procedimiento quirúrgico perianal asociado al momento de la inyección de Botox. Además, 3 pacientes presentaron secreción y 2 sangrado. Se evaluó la tonicidad anal subjetiva al tacto rectal al mes posterior a la administración de la toxina, encontrando hipotonía de reposo en 68,4% de los pacientes. Al solicitar la contracción voluntaria sólo 3 casos tenían hipotonía al tacto rectal.

Durante el seguimiento se reportó recidiva en 5 pacientes, de los cuales 3 lograron curación con tratamiento médico y 2 requirieron un nuevo procedimiento quirúrgico: una fistulotomía en contexto de fistula fisuraria y una ELI. Además, de los pacientes con recidiva, 4 tenían antecedentes de contracción paradójica del haz puborrectal.

Se evaluó de forma retrospectiva la escala de calidad de vida EQ-D5 pre y posoperatoria por vía te-

lefónica y correo electrónico previo consentimiento del paciente, encontrando mejorías estadísticamente significativas en las dimensiones de movilidad, dolor y angustia. Estos resultados se resumen en la Figura 3.

Discusión

Este estudio evalúa los resultados de la experiencia inicial en manejo de fisura anal crónica con administración de TB. En la actualidad el tratamiento quirúrgico sigue siendo la primera línea, con mayores tasas de curación y menores tasas de recurrencia, no obstante, el uso de TB cada vez tiene un rol más importante y se considera como alternativa ante el fracaso del manejo médico, alcanzando una tasa de curación de hasta 80%^{5,6,13,14}. En nuestra serie la tasa de curación fue de un 100%, sin embargo, dos requirieron una segunda cirugía por recidiva, siendo uno (5,2%) tributario a ELI. Distintas series reportan necesidad de esfinterotomías posterior al tratamiento con TB con tasas que varían entre un 3,8% hasta un 26% en otras publicaciones^{9,15-17}. En 9 casos además de la aplicación de TB se realizó la resección del plicoma centinela con un tiempo promedio de curación de 14,7 semanas, lo que es compatible con lo descrito en la literatura al igual que las tasas de curación, sin embargo, la realización de procedimientos adicionales podría haber afectado

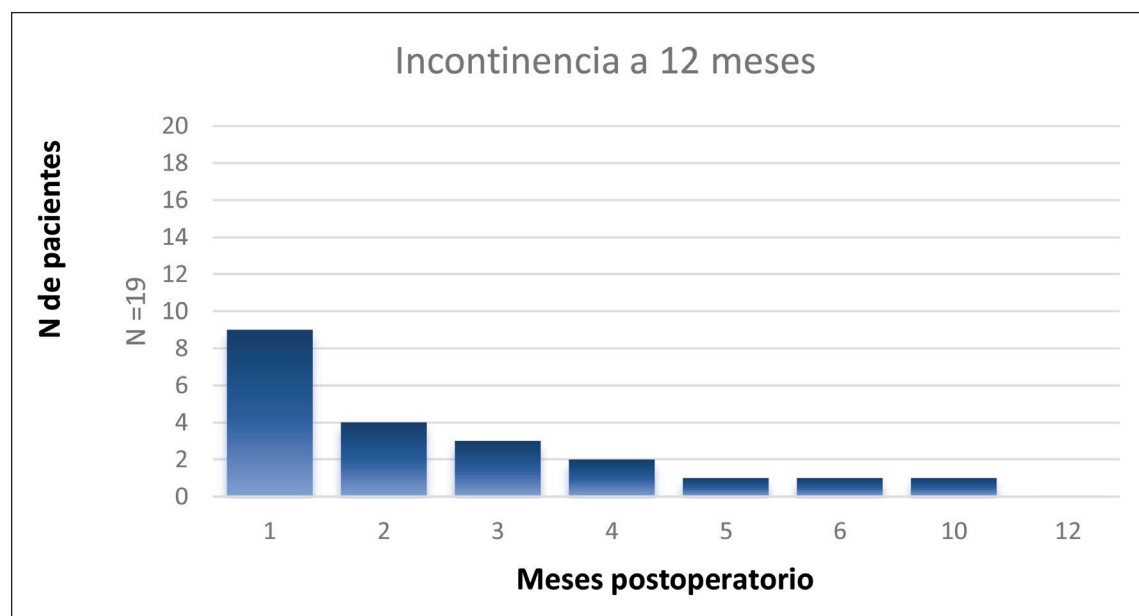


Figura 2. Tasa de incontinencia fecal a 12 meses.

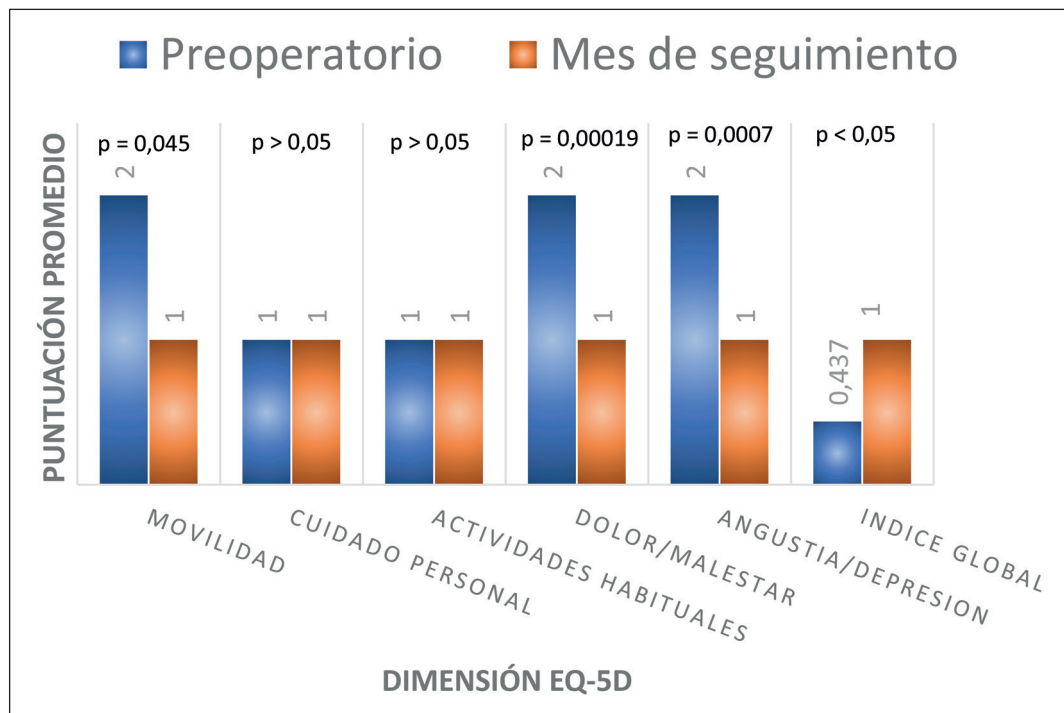


Figura 3. Resultados calidad de vida (cuestionario EQ-5D)

los resultados. El seguimiento a 5 años no muestra tasas de recurrencia diferentes a esfinterotomía¹⁵.

La indicación más relevante para la aplicación de TB es en contexto de pacientes con riesgo de daño previo del complejo esfinteriano dado que la potencial incontinencia posoperatoria que pudiera ocasionar por la denervación química es transitoria, a diferencia de la ELI^{2,5,6,13,18}. Este perfil de pacientes generalmente son mujeres, con un riesgo de incontinencia permanente tras una esfinterotomía hasta un 66%^{5,6,19}. En nuestra serie existe un predominio por el sexo femenino en la aplicación de TB, sin embargo, llama la atención que se incluyeran 4 hombres por el bajo riesgo de incontinencia que usualmente tiene el manejo quirúrgico. Al indagar en los antecedentes, 3 de ellos habían tenido cirugía anorrectal previa con riesgo de lesión esfintérica, y sólo 1 de ellos se incluyó por elección propia. En esta serie hubo IF solo a gases que fue transitoria, lo cual coincide con la literatura^{8,17}.

Con respecto a las dosis de TB empleada, tasa de IF, y sitio de punción, no se encontró diferencias significativas en la literatura^{18,20}. Sin embargo, en nuestra serie las tasas de incontinencia fueron menores, y las tasas de curación fueron mayores a lo reportado en la literatura. Creemos que el uso de endosonografía para guiar la aplicación de TB po-

dría haber influido en mejorar los resultados ya que ayuda a la precisión en la infiltración el esfínter anal interno, evitando la infiltración accidental del esfínter externo, y además permite evaluar la anatomía e indemnidad del complejo esfintérico para guiar futuros tratamientos. A la fecha no existen trabajos similares en los cuales se utilice la endosonografía para la infiltración, por lo que sería necesario realizar estudios de mayor tamaño para ver si estos resultados son reproducibles.

En cuanto a dolor posoperatorio, objetivado con EVA, muestra mejoría al mes. Varios estudios refieren una mejoría del dolor tras la administración de TB, correlacionándose con mediciones manométricas del tono del esfínter anal interno, y que se ve disminuido de forma significativa hacia el día 40 posoperatorio¹⁵. Algo similar ocurre con la secreción y el sangrado en pacientes a los cuales se le realizó además la resección del plicoma centinela, los que tuvieron una disminución progresiva de estos síntomas en el posoperatorio, cediendo hacia la semana 5. Esta serie tiene una recurrencia de 26,3%, lo cual es comparable a lo que reporta la literatura, con una tasa de recurrencia de un 18,5% a 41,7% a los 36 meses de seguimiento, comparada con un 6,9% en el manejo con ELI^{3,20,21}. Un total de 5 pacientes requirieron rehabilitación de piso pélvico, en contexto

de disineria, factor que podría tener un rol en la recidiva y/o perpetuación del cuadro²².

Utilizando distintas bases de datos de términos *MeSh*, encontramos que no hay otras publicaciones que evalúen calidad de vida posterior al tratamiento con TB²³, lo que le entrega mayor valor a nuestra serie dado que evaluamos calidad de vida con el cuestionario EQ-5D, herramienta adaptada y validada. Nuestro trabajo muestra mejoría significativa en el posoperatorio, siendo el único estudio similar el de Kyryakakis et al¹⁶, que evalúa la calidad de vida posterior al uso de TB en el manejo de la FAC en el primer control posoperatorio pero de forma subjetiva considerando esta como “buena” ante la respuesta afirmativa del paciente respecto a la resolución del dolor y el sangrado. La limitación respecto a la aplicación de la encuesta de calidad de vida es que esta se realizó de forma retrospectiva, por lo que pudiera existir un sesgo de memoria en la recolección de la información.

Además de las limitaciones ya mencionadas, otras falencias son la falta de seguimiento a largo plazo para evaluar el real porcentaje de recurrencia, el bajo número de pacientes, y su carácter retrospectivo. Por otra parte, es el primer trabajo publicado de este tipo, y es el único que incluye una descripción detallada de la técnica y dosis, lo que permite estandarizar su aplicación siendo un elemento de gran utilidad para futuros estudios prospectivos y eventualmente multicéntricos.

Conclusiones

La administración de TB es una buena alternativa para el manejo de la FAC. Si bien la literatura repor-

ta que las tasas de curación son inferiores a la ELI, todos los pacientes de nuestra serie lograron curación completa y no hubo incontinencia fecal permanente reportada. Por lo mismo, y en concordancia con las recomendaciones de las guías Americana y Británica, nos parece que este procedimiento tiene un rol relevante para el manejo de la FAC, especialmente en pacientes con cirugía anorrectal previa o con trauma esfintérico, donde la ELI tiene un riesgo aumentado de incontinencia fecal permanente. Además, el manejo con TB demostró una mejoría significativa de la calidad de vida posoperatoria, la cual fue medida con una herramienta objetiva. Si bien estos buenos resultados son prometedores, aún falta evaluar el seguimiento a largo plazo y con un número mayor de pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol

Antonella Sanguineti: Gestora y ejecutora.

Paulina Abara: Redacción del artículo.

Victor Cortés: Creación de la base de datos.

Mauricio Zambra: Creación de la base de datos.

Katya Carrillo: Apoyo estadístico.

Bibliografía

- Vitoopinyoparb K, Insin P, Thadanipon K, Rattanasiri S, Attia J, McKay G, et al. Comparison of doses and injection sites of botulinum toxin for chronic anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 104, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2022.
- Jin JZ, Bhat S, Park B, Hardy MO, Unasa H, Mauiiliu-Wallis M, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery* 2022;72:41-52.
- Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, Bolger JC, Larkin JO, Mehigan BJ, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03699-4>
- Mapel DW, Schum M, Worley A Von. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort [Internet]. 2014. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/14/129>
- Cross KLR, Brown SR, Kleijnen J, Bunce J, Paul M, Pilkington S, et al. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland guideline on the management of anal fissure. *Colorectal Disease* 2023 Dec 1;25(12):2423-57.
- Dauids JS, Hawkins AT, Bhama AR, Feinberg AE, Grieco MJ, Lightner AL, et al. 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):190-9.
- Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta 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.

8. Roelandt P, Coremans G, Wyndaele J. Injection of botulinum toxin significantly increases efficiency of fissurectomy in the treatment of chronic anal fissures. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Feb 1;37(2):309-12.
9. Brisinda G, Chiarello MM, Crocco A, Bentivoglio AR, Cariati M, Vanella S. Botulinum toxin injection for the treatment of chronic anal fissure: uni- and multivariate analysis of the factors that promote healing. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Mar 1;37(3):693-700.
10. Herreros B, Espi A, Montón Rodríguez C, Granero EG, Sanchiz V, Ferriols FL, et al. Botulinum Toxin Injection Plus Topical Diltiazem for Chronic Anal Fissure: A Randomized Double-Blind Clinical Trial and Long-term Outcome. *Dis Colon Rectum* 2021 Dec 1;64(12):1521-30.
11. Olivares P. Calidad de vida relacionada a la salud (HR-Qol) en población general. Departamento de Estudios y Desarrollo. 2005.
12. Zarate V, Kind P, Valenzuela P, Vignau A, Olivares-Tirado P, Muñoz A. Social valuation of EQ-5D health states: The Chilean case. *Value in Health.* 2011 Dec;14(8):1135-41.
13. Whatley JZ, Tang S jiang, Glover PH, Davis ED, Jex KT, Wu R, et al. Management of complicated chronic anal fissures with high-dose circumferential chemodenervation (HDCC) of the internal anal sphincter. *International Journal of Surgery* 2015 Dec 1;24:24-6.
14. Van Reijn-Baggen DA, Dekker L, Elzevier HW, Pelger RCM, Han-Geurts IJM. Management of chronic anal fissure: results of a national survey among gastrointestinal surgeons in the Netherlands. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Apr 1;37(4):973-8.
15. D'Orazio B, Geraci G, Martorana G, Sciumé C, Corbo G, Di Vita G. Fisurectomy and anoplasty with botulinum toxin injection in patients with chronic anal posterior fissure with hypertonia: a long-term evaluation. *Updates Surg.* 2021 Aug 1;73(4):1575-81.
16. Kyriakakis R, Kelly-Schuette K, Hoedema R, Luchtefeld M, Ogilvie J. What predicts successful nonoperative management with botulinum toxin for anal fissure? *Am J Surg.* 2020 Mar 1;219(3):442-4.
17. Barnes TG, Zafrani Z, Abdelrazeq AS. Fissurectomy Combined with High-Dose Botulinum Toxin Is a Safe and Effective Treatment for Chronic Anal Fissure and a Promising Alternative to Surgical Sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 2015 Oct 21;58(10):967-73.
18. De Robles MS, Young CJ. Real world outcomes of lateral internal sphincterotomy vs botulinum toxin for the management of chronic anal fissures. *Asian J Surg.* 2022 Jan 1;45(1):184-8.
19. Alsharif ZK. Botulinum toxin versus surgical sphincterotomy in females with chronic anal fissure. *Saudi Med J.* [Internet]. 2008;29(9):1260-3. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/23279374>
20. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, Studniarek A, Ledwosiński W, Paszkowski J, et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2016 Dec 1;40(12):3064-72.
21. Dat A, Chin M, Skinner S, Farmer C, Wale R, Carne P, et al. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: where are we at currently? *ANZ J Surg.* 2017 Sep 1;87(9):E70-3.
22. van Reijn-Baggen DA, Elzevier HW, Braak JPBM, Putter H, Pelger RCM, Han-Geurts IJM. Pelvic floor physical therapy in the treatment of chronic anal fissure (PAF trial): quality of life outcome. *Tech Coloproctol.* 2023 Feb 1;27(2):125-33.
23. Arisoy Ö, Şengül N, Çakır A. Stress and psychopathology and its impact on quality of life in chronic anal fissure (CAF) patients. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jun 1;32(6):921-4.