

# Estudio prospectivo y doble ciego del tratamiento local con fenilefrina de la incontinencia anal nocturna en pacientes con reservorio ileal

Carlos M Lumi, Luciana La Rosa, Mariana F Coraglio, Juan P Muñoz, Ubaldo A Gualdrini, Guillermo Masciangioli

Unidad de Coloproctología, Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
*Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:179-183

## Resumen

**Pacientes:** entre el 5.5% y el 76% de los pacientes con reservorio ileal presenta incontinencia anal, más frecuentemente nocturna. Ha sido demostrado que la fenilefrina produce un aumento de la presión anal de reposo en individuos sanos y en aquellos con incontinencia anal idiopática. El efecto de la droga administrada en forma local es de siete horas. Carapeti y col han demostrado su utilidad en pacientes con reservorio ileal en J. **Objetivo:** demostrar que la administración de una única dosis nocturna de fenilefrina 10% tópica es efectiva para el tratamiento de la incontinencia anal nocturna en este grupo de pacientes. **Pacientes y métodos:** incluimos 12 pacientes que fueron randomizados en 2 grupos. El grupo A (control) recibió una dosis nocturna de crema base sin principio activo y el B otra de iguales características con fenilefrina al 10%. El estudio fue prospectivo, randomizado y doble ciego. **Resultados:** no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en edad y tiempo de seguimiento desde el cierre de la ileostomía. El grupo control presentó 7 episodios de incontinencia pre-tratamiento y 9 post-tratamiento; el grupo tratado 3 y 5.4, respectivamente (NS). **Conclusiones:** considerando el escaso número de pacientes incluidos, aún no podemos descartar que la fenilefrina al 10% en forma tópica sea útil para el tratamiento de la incontinencia anal nocturna en pacientes con reservorio ileal en J con anastomosis ileoanal. Sería necesario continuar con los estudios aumen-

tando el número de pacientes tratados con esta droga, para poder tener una mejor evidencia de su utilidad clínica.

**Palabras claves:** Fenilefrina, Incontinencia anal, pouch ileoanal.

## Prospective, double-blind study of topical phenylephrine treatment for nocturnal fecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction

### Summary

**Patients:** Fecal incontinence has been reported in 5.5% to 45% of patients after ileoanal pouch construction, predominantly at night. It has been shown that  $\alpha_1$ -adrenergic agonists as phenylephrine increase anal sphincter pressure in healthy volunteers and in patients with idiopathic fecal incontinence. The median duration of action of topical phenylephrine is seven hours. Carapeti et al have demonstrated its usefulness in patients after ileoanal pouch construction. **Objective:** To demonstrate that the administration of a single dose of topical 10% phenylephrine at night is effective for the treatment of nocturnal anal incontinence in this group of patients. **Patients and methods:** We randomized 12 patients in two groups. Group A (control) received a placebo cream and group B received a 10% phenylephrine cream. The study was prospective, randomized and double-blind. **Results:** There were no significant differences between the two groups in age, follow-up time since the closure of ileostomy and pre-treatment and intra-treatment leaks. Control group had 7 episodes of incontinence pre-treatment and 9 intra-treatment. Treated group had 3 and 5.4,

**Correspondencia:** Carlos Miguel Lumi

Unidad de Coloproctología del Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Av Caseros 2061 (1264), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: 54-11-4306-4641 Fax: 54-11-4306-2033

E-mail: miguelumi@hotmail.com

respectively. ( $p=NS$ ) No patient had side effects. **Conclusions:** Given the small number of patients included, we can not yet rule out that topical 10% phenylephrine is useful for the treatment of nocturnal fecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction. It would be necessary to continue with studies, increasing the number of patients treated with this drug, in order to have a better evidence of its clinical utility.

**Key words:** Phenylephrine, Anal incontinence, Ileoanal pouch.

La incontinencia anal es la pérdida de la capacidad para retener la materia fecal o los gases. En pacientes con reservorio ileal se presenta entre el 5.5 y el 76% de los casos, más frecuentemente nocturna y en mayores de 45 años.<sup>1-9</sup>

El esfínter anal interno posee receptores  $\alpha$  y  $\beta$  –adrenérgicos (excitatorios e inhibitorios, respectivamente).<sup>10</sup> Ha sido demostrado que los agentes agonistas  $\alpha_1$ , adrenérgicos como la fenilefrina, producen un aumento de la presión anal de reposo en individuos sanos<sup>11,12</sup> y en aquellos con incontinencia anal idiopática.<sup>13,14</sup> El efecto de la droga administrada en forma local es de siete horas.<sup>12</sup> Existe escasa experiencia clínica con el uso tópico de esta droga para el tratamiento de la incontinencia anal en pacientes con reservorio ileal y anastomosis ileoanal, y sólo se ha realizado un estudio demostrando su utilidad.<sup>2</sup>

El objetivo de nuestro trabajo es demostrar que la administración de una única dosis nocturna de fenilefrina al 10% en forma tópica es efectiva para el tratamiento de la incontinencia anal nocturna en pacientes con reservorio ileal en J con anastomosis ileoanal.

## Pacientes y métodos

**Pacientes.** Desde marzo de 1987 hasta diciembre de 2006 en la Unidad de Coloproctología del Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo se realizaron 368 coloproctectomías con anastomosis ileoanal y reservorio ileal en J. Finalmente, la ileostomía se cerró en 317 pacientes.

Entre enero y diciembre de 2006 se realizó una entrevista personal o telefónica a cada uno de los pacientes operados cuyo objetivo fue determinar la presencia de incontinencia anal nocturna luego de realizado el *pouch* ileal. Se realizaron 98 entrevistas

(26.6%). Las causas que motivaron la no incorporación de la totalidad de los pacientes operados fueron las siguientes: números de teléfono erróneos, mudanzas, no deseo de participar de las evaluaciones, cierre de la ileostomía dentro del último año, fracaso de la bolsa ileal o fallecimientos. De acuerdo a las entrevistas obtenidas, 41 pacientes (41.8%) padecían incontinencia anal, 21 de tipo nocturna, 4 diurna y 16 diurna/nocturna.

De los 37 pacientes con incontinencia nocturna, 9 debieron ser excluidos por presentar patología anal asociada, pouchitis en actividad o enfermedades intercurrentes, 9 por no completar las evaluaciones previas, 4 por negarse a participar y 3 por no finalizar el tratamiento (2 de los cuales tenían asignada la crema con principio activo). En total completaron el estudio 12 pacientes, 8 de sexo masculino, con una edad promedio de 43 años (rango: 27-60 años).

## Criterios de inclusión

Ingresaron al estudio todos los pacientes mayores de 21 años, quienes habiéndose sometido a una coloproctectomía con anastomosis ileoanal y reservorio ileal en J, presentarían incontinencia anal nocturna.

Para ingresar al estudio los pacientes debían cumplir con los siguientes requisitos: a) firmar el consentimiento informado, b) presentar tres o más episodios de incontinencia nocturna durante el último mes antes del ingreso al estudio, c) haberse realizado el cierre de la ileostomía al menos un año antes, d) tener una endoscopia normal del *pouch* ileal, y e) poseer una ecografía de 360° normal de los esfínteres anal interno y externo.

## Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alguna de las siguientes características: a) patología anal asociada, b) pouchitis en actividad, c) estenosis de la anastomosis ileoanal, d) tratamiento simultáneo con loperamida, inhibidores de la monoaminoxidasa y/o antidepresivos tricíclicos, e) embarazo, f) glaucoma de ángulo estrecho, h) hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, aneurisma de aorta, e i) epilepsia.

## Diseño del estudio

El presente estudio fue de tipo prospectivo, randomizado y doble ciego.

**Métodos.** La evaluación de la incontinencia nocturna fue realizada a través de un diario de conti-

nencia anal. El mismo estuvo constituido por un cuestionario en el que se consignaron los siguientes parámetros: a) cantidad de escapes de materia fecal durante el día y la noche, b) uso de apósitos, c) características de las heces, y d) ingesta o no de agentes constipantes.

Los pacientes que participaron del estudio completaron el diario de continencia anal de 21 días antes del ingreso y durante el mes de tratamiento. Fueron randomizados en dos grupos (A) y (B), utilizando la técnica de muestreo en bloque. Todos los pacientes recibieron durante un mes 3.5 gramos de *Plantago ovata* (*Planta Ben*®) por día, asegurando de esta manera un aporte mínimo de fibras con una ingesta de líquidos restringida a 1.500 cm<sup>3</sup>. Cada paciente antes de acostarse se aplicó en el margen anal y en forma digital una dosis diaria de 0.5 mg de crema. Los pacientes del grupo A usaron una crema base sin principio activo (grupo control) y los del grupo B otra de iguales características, pero con fenilefrina al 10%.

**Principios éticos y evaluación estadística.** El estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación y el Comité de Ética del Hospital de Gastroenterología Dr Carlos Bonorino Udaondo. Los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ingresar al estudio.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el *MedCalc*® versión 9.3.8.0. Los datos obtenidos fueron informados como valores medios y rango. El análisis y la comparación de los resultados se realizaron de acuerdo a la distribución de los mismos mediante el *T test*, el *test* exacto de Fisher, *test* de Mann Whitney y el *test* de Wilcoxon, según correspondiera.

Los datos obtenidos fueron considerados como significativos cuando los valores de *p* fueron < de 0.05 y altamente significativos si fueron < de 0.01.

## Resultados

El grupo A estaba constituido por 7 pacientes (6 varones) y el grupo B por 5 (3 varones). El promedio de edad del grupo A fue de 38.7 años (rango 24-63 años) y el del grupo B de 49.0 años (rango: 27-62 años) (NS). Nueve pacientes tenían diagnóstico de rectocolitis ulcerosa y sólo tres, todos del grupo A, habían sido operados por poliposis adenomatosa familiar. El tiempo de seguimiento desde el cierre de la ileostomía hasta la incorporación en el protocolo fue de 58.1 meses para el grupo A y 59.0 para el grupo B (NS) (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1.** Características de los pacientes evaluados en el estudio.

Paciente	Edad (años)	Sexo F/M	Diagnóstico	Tiempo desde el cierre de la ileostomía (meses)	Grupo
1	34	F	PAF	60	A
2	58	M	RCUI	42	A
3	35	M	RCUI	13	A
4	29	M	RCUI	82	A
5	28	M	PAF	42	A
6	24	M	PAF	64	A
7	63	M	RCUI	104	A
8	42	F	RCUI	85	B
9	27	M	RCUI	52	B
10	60	F	RCUI	24	B
11	62	M	RCUI	100	B
12	54	F	RCUI	34	B

PAF: poliposis adenomatosa familiar; RCUI: rectocolitis ulcerosa inespecífica.

Grupo A: placebo Grupo B: principio activo.

**Tabla 2.** Comparación entre el grupo control y el grupo con fenilefrina.

	Edad (años)	Diagnóstico	Grupo
Edad (años) Media (rango)	38.7 (24-63)	49.0 (27-62)	NS
Tiempo desde Cierre ileostomía (meses) Media (rango)	58.1 (13-104)	59.0 (24-100)	NS
Escapes pretratamiento Mediana (rango)	7 (3-19)	3 (3-9)	NS
Escapes intratratamiento Mediana (rango)	9 (0-19)	5.4 (0-14)	NS

PAF: poliposis adenomatosa familiar; RCUI: rectocolitis ulcerosa inespecífica.

Grupo A: placebo Grupo B: principio activo.

El número de episodios de incontinencia durante el mes previo al tratamiento fue 7 en el grupo A y 3 en el grupo B (NS). Durante el tratamiento fue 9.0 y 5.4, respectivamente (NS). Dos pacientes que habían manifestado tres escapes previamente no presentaron incontinencia durante el tratamiento, 1 de cada grupo. Otros 2, ambos del grupo A (pacientes 1 y 3), tuvieron incontinencia diurna de novo durante el tratamiento recibido (Tabla 3).

De los 4 pacientes que padecían además incontinencia anal mixta en el mes pretratamiento, 1 del grupo A (paciente 6) y otro del grupo B (paciente

11) negaron haber tenido escapes diurnos en el período de estudio.

Ningún paciente que participó del estudio presentó efectos colaterales.

**Tabla 3.** Número de escapes nocturnos en 12 pacientes con incontinencia anal nocturna luego del pouch ileal en un período de un mes previo al ingreso al estudio y durante el mismo.

Paciente Nº	Grupo	Nº de escapes nocturnos		P
		Pretratamiento	Intratamiento	
1	A	12	16-	NS
2	A	10	19	NS
3	A	3	9-	NS
4	A	7	7	NS
5	A	3	0	NS
6	A	7	3	NS
7	A	19	9	NS
8	B	3	0	NS
9	B	3	3	NS
10	B	3	14	NS
11	B	9	8	NS
12	B	9	2	NS

Grupo A: placebo Grupo B: principio activo.

- Presentaron incontinencia diurna durante el tratamiento.

## Discusión

La incontinencia anal en pacientes con reservorio ileal y anastomosis ileoanal puede estar relacionada con la patología de base, las características de la cirugía (altura de la anastomosis, lesión del esfínter, tipo de *pouch* realizado), la presencia de pouchitis y el volumen y consistencia del contenido intestinal. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar incontinencia pese a no tener una causa evidente. En estos casos la misma suele ser generalmente nocturna.<sup>2</sup> Es reconocido que la incontinencia anal postoperatoria en pacientes con reservorio ileal se presenta en el 5.5% al 45% de los casos, siendo más frecuentemente nocturna y en pacientes mayores de 45 años.<sup>1-9</sup> Delaney y col<sup>6</sup> en el año 2003 publicaron un estudio realizado en la *Cleveland Clinic Foundation*, donde evaluaron los pacientes a largo plazo (10 años) y demostraron que el 39% de los menores de 45 años y el 60% de los mayores de 65 años presentaron escapes nocturnos. El trabajo de Meagher AP y col<sup>15</sup> demostró que el 52% de los pacientes con reservorio ileal en J, tratados en la Clínica Mayo y seguidos a 10 años, presentaba inconti-

nencia anal nocturna. Farouk y col<sup>4</sup> la observaron en el 53% de los menores de 45 años a un año de evolución y en el 76% de los mayores de 45 años a doce años de evolución.

Entre los mecanismos de la continencia, el músculo más importante es el esfínter anal interno, que mantiene el ano ocluido merced a su tono de reposo.<sup>10,16</sup> Ante la disminución del mismo, la respuesta voluntaria contráctil del esfínter anal externo evita la incontinencia. Al no existir durante el sueño contracción voluntaria y en presencia de un esfínter anal interno insuficiente, puede producirse incontinencia.

Las características de las heces constituyen otro elemento que puede llevar al paciente a padecer esta alteración. En el caso especial de aquellos con un reservorio ileal, las heces que llegan al ano son habitualmente líquidas, lo que pone en juego la suficiencia muscular.<sup>16</sup> Frente a estas circunstancias el tratamiento con formadores de materia fecal debería ser suficiente. Ante la presencia de un esfínter anal interno incompetente surge la necesidad de otros tratamientos para evitar la incontinencia anal.

El esfínter anal interno posee receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ . Los primeros son excitatorios y los segundos inhibitorios.<sup>10,11</sup> Ha sido demostrado que los agentes agonistas  $\alpha_1$ , adrenérgicos como la fenilefrina, producen un aumento de la presión anal de reposo en individuos sanos<sup>12</sup> y en aquellos con incontinencia anal idiopática.<sup>13,14</sup>

Existe escasa experiencia en el uso tópico de fenilefrina en el tratamiento de la incontinencia anal en pacientes con reservorio ileal y anastomosis ileoanal. Carapeti y col,<sup>2</sup> en un estudio doble ciego y cruzado, compararon la respuesta clínica a la fenilefrina al 10% con dos aplicaciones diarias en 12 pacientes. El 50% de los pacientes (6/12) mejoraron subjetivamente con fenilefrina ( $p=0.07$ ), disminuyendo significativamente el *score* de incontinencia ( $p=0.015$ ) con disminución o desaparición de la incontinencia nocturna en todos ellos.

Si tenemos en cuenta estos resultados y consideramos que la duración de acción de la droga colocada en forma local es de 7 horas,<sup>12</sup> la hipótesis del estudio fue demostrar que la administración de una única dosis por la noche podría ser efectiva para el tratamiento de la incontinencia anal nocturna en pacientes con reservorio ileal.

A diferencia de Carapeti y col,<sup>2</sup> nosotros hemos utilizado una única dosis nocturna y pese a que la duración de la acción de la droga colocada en forma local es de 7 horas, esto podría haber influido en el

resultado final. Además, Carapeti y col no eliminaron la segunda fase del estudio (estudio cruzado en el que no lograron un adecuado *wash-out* luego de una semana), hecho que pudo haber influido en los resultados obtenidos. Por otro lado, es factible que la aplicación de dos dosis diarias haya influido en la disminución de los escapes nocturnos.

En un estudio reciente, Parks y col,<sup>17</sup> no observaron mejorías significativas en pacientes con incontinencia de inicio posterior a una resección anterior baja por cáncer de recto tratados con fenilefrina al 30% aplicada localmente dos veces por día.

Los resultados obtenidos demostrarían que la fenilefrina al 10% para el tratamiento de la incontinencia anal de inicio posterior a la confección de un reservorio ileal en J y anastomosis ileoanal no sería diferente a placebo. Si tenemos en cuenta el escaso número de pacientes incluidos en el estudio, aún no podemos descartar que la fenilefrina al 10% en forma tópica sea útil para favorecer la continencia anal de aquellos pacientes portadores de incontinencia nocturna luego de haberse realizado una proctocolectomía total con reservorio ileal en J. Por lo tanto, sugerimos que sería necesario continuar con los estudios y la posibilidad de aumentar el número de pacientes tratados con esta droga, para poder tener una evidencia mejor de su utilidad clínica.

**Agradecimientos:** a los Dres Julio Bai y Horacio Vázquez por la revisión del manuscrito. Al Dr Horacio Vázquez por el análisis estadístico.

## Referencias

- Barton JG, Paden MA, Lane M, Portier RG. Comparison of postoperative ulcerative colitis and familial polyposis patients alter ileonal pouch operations. *Am J Surg* 2001; 182:616-620.
- Carapeti EA, Kamm MA, Nicholls R, Phillips RKS. Randomized, controlled trial of phenylephrine for faecal incontinence in patients after ileoanal pouch construction. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1059-1063.
- Sánchez Santos R, de Oca J, Parés D, Mart'-Ragué J, Biondo S, Osorio A, del Río C, Jaurrieta E. Morbilidad y resultados funcionales a largo plazo de los reservorios ileoanales. *Cir Esp* 2002;72:132-136.
- Farouk R, Pemberton JH, Wolf BG, Dozois RR, Browning S, Larson D. Functional outcomes alter ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2000; 231:919-926.
- Hahnloser DR, Pemberton JH, Wolf BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. The effect at ageing on function and quality of life in ileal pouch patients. A single cohort experience 409 patients with chronic ulcerative colitis. *Ann Surg* 2004;240:615-623.
- Delaney CP, Fazio VW, Remzi FH, Hammel J, Church JM, Hull TL, Senagore AJ, Strog SA, Lavery IC. Prospective, age-related analysis of surgical results, functional outcome, and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 2003;283:221-228.
- Coffey JC, Winter DC, Neary P, Murphy A, Redmond HP, Kirwan WO. Quality of life after ileal pouch-anal anastomosis: an evaluation of diet and other factors using the Cleveland Global Quality of Life instrument. *Dis Colon Rectum* 2002;45:30-38.
- Carmon E, Keidar A, Ravid A, Goldman G, Rabau M. The correlation between quality of life and functional outcome in ulcerative colitis patients after proctocolectomy ileal pouch anal anastomosis. *Colorectal Dis* 2003;5:228-232.
- Gualdrini U, Coraglio M, Filippa L, Masciangioli G, Gutierrez A, Lumi C, Graziano A. Resultados funcionales a largo plazo de la coloproctectomía con reservorio ileal en pacientes con y sin complicaciones postoperatorias. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:143-149.
- Penninckx F, Lestar B, Kerremans R. The internal anal sphincter: mechanisms of control and its role in maintaining anal continence. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1992;6:193-214.
- Yamato S, Rattan S. Role of alphaadrenoceptors in opossum internal anal sphincter. *J Clin Invest* 1990;86:424-429.
- Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, Phillips RK. Topical phenylephrine increases anal sphincter resting pressure. *Br J Surg* 1999;86:267-270.
- Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Randomized controlled trial of topical phenylephrine in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg* 2000;87:38-42.
- Cheetman MJ, Kamm MA, Philips RK. Topical phenylephrine increases anal canal resting pressure in patients with faecal incontinence. *Gut* 2001;48:356-359.
- Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-803.
- Jorge JMN, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77-97.
- Park JS, Kang SB, Kim DW, Namgung HW, Kim HL. The efficacy and adverse effects of topical phenylephrine for anal incontinence after low anterior resection in patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1319-1324.