

# Diltiazem tópico en el tratamiento de la fisura anal crónica

Ulises Rodríguez-Wong\*

## RESUMEN

La mejor forma de tratamiento para la fisura anal crónica es la esfinterotomía del esfínter anal interno; sin embargo, se han desarrollado algunos tratamientos farmacológicos para evitar el riesgo de incontinencia anal como consecuencia del tratamiento quirúrgico. El diltiazem tópico al 2% tiene una tasa de curación similar a la nitroglicerina tópica al 0.2%, pero con menos efectos colaterales, y es menos invasivo que la aplicación de toxina botulínica. Estas alternativas farmacológicas podrían ser el tratamiento inicial de la fisura anal crónica.

**Palabras clave:** Fisura anal, fisura anal crónica, diltiazem, nitroglicerina, toxina botulínica.

## ABSTRACT

The best way of treatment for chronic anal fissure is the internal anal sphincter sphincterotomy, however, have developed some drug treatments to prevent the risk of anal incontinence as a result of surgery. The 2% topical diltiazem has a cure rate similar to nitroglycerin topical 0.2% but with fewer side effects, and is less invasive than botulinum toxin. These pharmacological alternatives could be the initial treatment of chronic anal fissure.

**Key words:** Anal fissure, chronic anal fissure, diltiazem, glyceryltrinitrate, botulinum toxin.

## INTRODUCCIÓN

La fisura anal es una enfermedad frecuente que afecta a adultos jóvenes o de edad media, también puede observarse en lactantes, niños y ancianos; generalmente se asocia con dolor y hemorragia.<sup>1,2</sup> Se puede definir como una solución de continuidad de forma oval en el anodermo que se localiza inmediatamente por debajo de la línea dentada y llega hasta la apertura anal. El factor desencadenante en la formación de la fisura anal es la sobre-distensión durante el esfuerzo del conducto anal; puede ser aguda y superficial o crónica, en cuyo caso pueden verse fibras musculares expuestas, márgenes fibrosos, un apéndice cutáneo *centinela* redundante y una papila anal hipertrófica (tríada de Brodie). En 99% de los hombres y en 90% de las mujeres las fisuras anales se encuentran en la línea media posterior; las demás fisuras se ubican en la línea media anterior; sin embargo, en presencia de fisuras de localización atípica debe de sospecharse de otro tipo de etiología.

El músculo liso del esfínter anal interno es el principal responsable de la presión en reposo anal.<sup>3</sup> Varios autores

demonstraron que los pacientes con fisura anal tienen un aumento en la presión en reposo del esfínter anal.<sup>4,6</sup> No obstante, también se ha demostrado que existe disminución del flujo sanguíneo con un trastorno de la microcirculación, lo cual provoca una capacidad de cicatrización disminuida.<sup>7</sup>

Otro factor que contribuye a la aparición de fisuras anales es la configuración anatómica del esfínter anal, ya que el esfínter anal externo superficial forma una abertura a manera de una ranura elíptica en sentido anteroposterior, de tal manera que las fibras anteriores de este esfínter están fijadas en la porción anterior, sitio en donde se entrecruzan, y en la parte posterior, donde se fijan al ligamento anococcígeo. Por esta razón se considera que el paso de las heces produce fuerzas de corte superiores en estos puntos de fijación.<sup>8</sup>

Las fisuras anales agudas por lo regular se resuelven satisfactoriamente con el tratamiento conservador. Se debe evitar el estreñimiento a través de recomendaciones dietéticas y el uso de laxantes de tipo hidrofílico, los baños de asiento con agua tibia ayudan a disminuir el espasmo del esfínter anal. Los anestésicos locales pueden ser útiles, pero pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad.<sup>2</sup> Si el tratamiento con medidas generales fracasa, o si el paciente presenta signos de fisura crónica, deben considerarse otras alternativas de tratamiento.

\* Coloproctólogo, Hospital Juárez de México. Profesor de Cirugía 2. Facultad de Medicina UNAM.

De acuerdo con el consenso general actual la esfinterotomía lateral interna debe considerarse el tratamiento de elección en el manejo quirúrgico de las fisuras anales refractarias, con un nivel de evidencia clase I y un grado de recomendación A;<sup>9,10</sup> sin embargo, los pacientes sometidos a este procedimiento pueden presentar algún grado de incontinencia anal.<sup>11,12</sup> No obstante, se considera que la esfinterotomía lateral interna tiene mejores resultados que la fisurectomía con esfinterotomía en la línea media posterior.<sup>13</sup>

Debido a este tipo de efectos secundarios adversos con el tratamiento quirúrgico, se han propuesto algunas alternativas de manejo farmacológico para la fisura anal.

En años recientes ha crecido el interés por estos fármacos con la intención de disminuir el aumento del tono del esfínter anal interno. Algunos investigadores los han propuesto como un sustituto del tratamiento quirúrgico y otros han intentado utilizarlos en lugar del tratamiento tradicional de las fisuras agudas.<sup>14</sup>

### CARACTERÍSTICAS DEL DILTIAZEM

El diltiazem ( $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ ), cuyo nombre deriva etimológicamente de dilatador y benzotiazepina, es un calcio-antagonista que inhibe los canales lentos de calcio con actividad en el músculo liso vascular y el músculo cardíaco, así como en la liberación de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico.<sup>15</sup>

Los canales voltaje-dependientes de calcio ( $Ca_{v1}$ ) tipo L son determinantes para que inicie la contracción del músculo en el sistema cardiovascular, tanto en el músculo liso vascular como en el miocardio, donde a su vez participan en

el ritmo de la contracción.<sup>16,17</sup> Por ello, algunos fármacos que inhiben el flujo de calcio a través de los canales tipo-L de calcio se han utilizado para el tratamiento de hipertensión, angina de pecho y algunas arritmias cardíacas. Existen tres clases principales de agentes bloqueadores de los canales del calcio que se han utilizado en la clínica: dihidropiridinas (DHP), fenilcilaminas (PA) y benzotiazepinas (BZP). Los canales de calcio ( $Ca_{v1}$ ) están compuestos por una subunidad  $\alpha_1$  grande formadora de poros, que a su vez está integrada por cuatro dominios análogos (I-IV), cada uno con seis segmentos transmembrana (S1-S6), formando un complejo con subunidades auxiliares  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\alpha_2\delta$  (Figura 1).<sup>18,19</sup>

Los tres grupos de fármacos que bloquean los canales de calcio tipo-L se fijan en sitios similares, pero no idénticos.<sup>20</sup> Las dihidropiridinas (DHP) interactúan con los dominios III S6 y los IV S6, en tanto que las fenilcilaminas (PA) interactúan con los dominios IV S6 de la subunidad  $\alpha_1$ .<sup>21</sup>

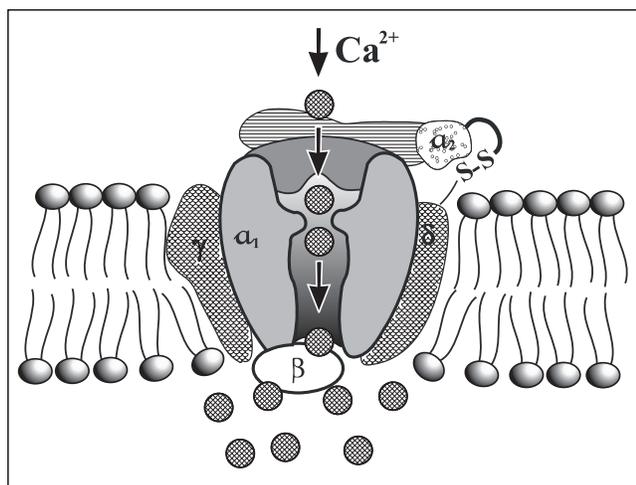
El sitio de acción de las benzotiazepinas (BZP) no ha sido claramente establecido. El diltiazem (DZT), fármaco integrante de la familia de las BZP, ha mostrado propiedades únicas que sugieren que su sitio de acción es diferente al de las DHP y las PA, a su vez se ha demostrado que estimula los sitios de unión de las dihidropiridinas e inhibe los sitios de unión de las fenilcilaminas. Hockerman y cols., en un estudio del 2000, concluyeron que existen residuos de aminoácidos que se relacionan con el bloqueo producido por el diltiazem, pero que no están relacionados con el bloqueo producido por dihidropiridinas ni el ocasionado por fenilcilaminas.<sup>16</sup>

La dosis letal aguda en humanos no se conoce; sin embargo, concentraciones  $> 800$  ng/mL no producen toxicidad. La DL50 en ratones y ratas es de 415 a 740 y 560 a 810 mg/kg, respectivamente.<sup>22,23</sup>

### EFFECTO DEL DILTIAZEM EN EL ESFÍNTER ANAL

Recientemente el diltiazem se ha utilizado por vía tópica en la región ano-rectal para disminuir la presión en reposo del esfínter anal como tratamiento de la fisura anal crónica,<sup>24,25</sup> y aún más recientemente para el manejo del dolor en el postoperatorio de hemorroidectomía.<sup>26</sup> Se han utilizado otros fármacos con este fin: la nitroglicerina tópica presenta un mayor número de efectos adversos y la toxina botulínica se administra mediante un procedimiento invasivo y es más costosa.<sup>27,28</sup>

El esfínter anal interno tiene un mecanismo dependiente de calcio para mantener el tono, además de poseer una innervación inhibitoria colinérgica extrínseca. Se ha demostrado que los calcio-antagonistas tienen un efecto de relajación en el músculo liso de tubo digestivo<sup>29</sup> y en el esfín-



**Figura 1.** Estructura esquemática de un canal de calcio activado por voltaje (VACC). Fuente: Lacinová L', 2000.<sup>19</sup>

ter anal interno.<sup>30</sup> Por lo que se ha demostrado la utilidad de los agentes bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la fisura anal crónica.<sup>31 32</sup>

Carapeti y cols.<sup>33</sup> realizaron un estudio para demostrar que el diltiazem por vía tópica reduce la presión máxima en reposo del esfínter anal, encontrando que el diltiazem en gel al 2% redujo la presión máxima en reposo del esfínter anal en 28%, no se encontró un efecto adicional con concentraciones mayores del gel (Figura 2). Aunque si bien es cierto que el diltiazem administrado por vía oral también produce relajación del esfínter anal interno, las dosis orales son mayores que las requeridas por vía tópica.

Jonas y cols.<sup>23</sup> realizaron un estudio aleatorizado en donde compararon el diltiazem administrado por vía oral contra el diltiazem aplicado por vía tópica para la disminución de la presión máxima anal en reposo del esfínter anal interno, encontrando que el diltiazem por vía tópica fue más eficaz que el administrado por vía oral, con menos efectos colaterales y con tasas de curaciones similares a las encontradas con nitroglicerina tópica.

La dosis óptima del gel de diltiazem es de 2%, que tiene un efecto máximo de 28% en la reducción de presión del esfínter anal, con una duración del efecto de 3-5 h.

Las pequeñas dosis administradas de diltiazem por vía tópica sugieren una muy baja absorción del producto por vía sistémica, lo que explica la ausencia de efectos adversos reportados con la administración por vía tópica del diltiazem.<sup>22</sup>

Las reacciones adversas que se presentarían como consecuencia de la administración tópica de diltiazem son: prurito anal (que puede aparecer hasta en 10% de los ca-

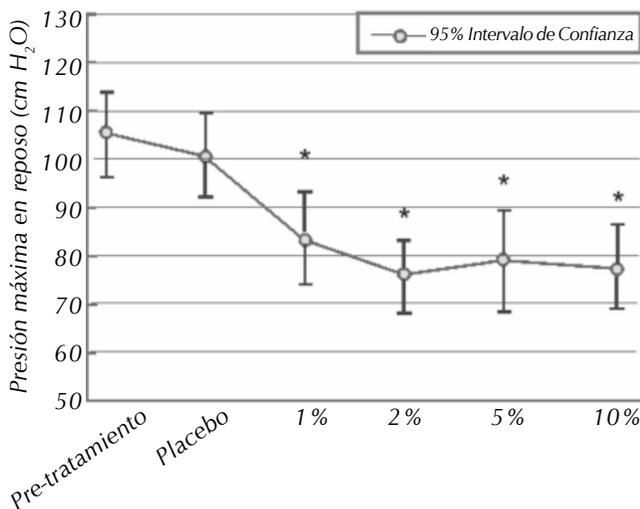
sos), cefalea, hipotensión y disminución de la sensibilidad del gusto y del olfato. No obstante, algunos autores consideran que la irritación cutánea perianal que aparece en los pacientes con diltiazem tópico se relacionaría más bien con la enfermedad subyacente en sí (fisura anal, heridas de hemorroidectomía). Jonas, en una serie de 50 pacientes divididos en dos grupos, uno tratado con diltiazem oral y el otro con diltiazem tópico, encontró un número similar de casos de aparición de irritación perianal, tanto en el grupo tratado por vía oral como en el grupo de administración tópica.<sup>23</sup>

## DILTIAZEM EN EL TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL

El uso tópico de bloqueadores de los canales del calcio se ha asociado con una tasa de curación de 65-95% en el tratamiento de las fisuras anales crónicas,<sup>34</sup> con un nivel de evidencia clase I y un grado de recomendación A.<sup>9 35</sup> En comparación con la nitroglicerina tópica los bloqueadores de los canales del calcio tienen una menor incidencia de efectos colaterales, el diltiazem tópico rara vez se asocia con cefalea y de manera esporádica puede presentarse prurito anal.<sup>36</sup> No obstante que la esfinterotomía lateral interna del esfínter anal tiene la mejor tasa de curación, se ha propuesto un algoritmo de tratamiento de la fisura anal crónica, en donde la primera línea de tratamiento se integra por la nitroglicerina tópica y los bloqueadores de los canales del calcio, ocupando la segunda línea la toxina botulínica, dejando al final el tratamiento quirúrgico.<sup>37</sup> La respuesta al dolor es muy precoz con el diltiazem al 2%, a diferencia de lo que ocurre con otros síntomas, como el sangrado o el prurito, que tardan más de cuatro semanas.<sup>38</sup>

De acuerdo con una revisión de la literatura en Cochrane realizada por Altomare y cols.,<sup>39</sup> no existen evidencias para demostrar si la nitroglicerina al 0.2% es superior a los bloqueadores de los canales del calcio en el tratamiento de la fisura anal, debido a que existen muy pocos reportes clínicos. Sin embargo, en un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, en donde se comparó la eficacia de la nitroglicerina al 0.2% con los bloqueadores de los canales del calcio administrados tópicamente,<sup>40</sup> se encontró un porcentaje de recurrencia relativamente más alto cuando se utilizaron los bloqueadores de los canales del calcio (42% vs. 31%), en tanto que los resultados en cuanto a la reducción del dolor fueron idénticos; sin embargo, no existe ningún estudio que compare la nitroglicerina al 0.4% vs. los bloqueadores de los canales del calcio.

Medhi y cols.<sup>27</sup> realizaron una revisión de la literatura con respecto a la utilización de agentes farmacológicos para



**Figura 2.** Curva de dosis respuesta del diltiazem en gel en diez voluntarios sanos (Gut 1999; 45: 719-22). \*Diltiazem concentración de gel.



el tratamiento de la fisura anal; la nitroglicerina al 0.2% aplicada tópicamente tuvo una tasa de curación de las fisuras anales de 68%, pero se asoció con efectos colaterales, entre los que sobresalió el dolor de cabeza; la toxina botulínica presentó tasas de curación de 80%, pero es más invasiva y más costosa que la nitroglicerina; el diltiazem tópico al 2% tuvo tasas de curación similares a los de la nitroglicerina, pero menos efectos colaterales.

En un estudio prospectivo de 71 pacientes consecutivos con fisura anal crónica, Knight y cols.<sup>41</sup> trataron a los pacientes mediante la administración de diltiazem tópico al 2% en unguento durante nueve semanas en promedio; 75% de los pacientes presentó curación después de dos a tres meses de tratamiento; 17 pacientes sin curación continuaron el tratamiento hasta completar ocho semanas, observándose curación en ocho de estos enfermos. Cuatro pacientes presentaron dermatitis perianal y únicamente se presentó un caso de cefalea. Seis de siete pacientes que presentaron recidiva fueron tratados nuevamente de manera exitosa con diltiazem.

Fernández-García y cols.<sup>42</sup> realizaron un estudio prospectivo observacional en 70 pacientes, con diagnóstico de fisura anal crónica, en quienes aplicaron diltiazem al 2% de manera tópica durante ocho semanas. La fisura cicatrizó en 60% de los casos que tuvieron más de un mes de tratamiento, no se observó incremento en la tasa de cicatrización con más de dos aplicaciones diarias del medicamento; 5.7% abandonó el tratamiento debido a reacciones adversas.

La dificultad para medir la posología en los tratamientos tópicos explicaría los diferentes rangos de éxito: Placer y cols.<sup>43</sup> obtuvieron 62% de respuestas a corto plazo; 48% en el grupo de Griffin<sup>44</sup> y hasta 90% de Bielecki y cols.<sup>45</sup>

En una revisión de la literatura, Sajid y cols.<sup>46</sup> encontraron siete estudios en donde se comparó el diltiazem contra la nitroglicerina tópica en el tratamiento de la fisura anal crónica, el total de pacientes tratados con diltiazem fue de 238, en tanto que 243 recibieron nitroglicerina tópica; aunque ambos fármacos resultaron eficaces para el tratamiento de esta enfermedad, el diltiazem tuvo una menor tasa de efectos colaterales y un menor índice de recidivas. Por lo que estos autores recomiendan al diltiazem como el medicamento que debe utilizarse de manera inicial en el tratamiento de la fisura anal crónica.

Placer y cols.<sup>43</sup> sugirieron que la respuesta durante la primera semana de tratamiento de las fisuras anales crónicas es un índice pronóstico para saber si el tratamiento será exitoso, y recomiendan que el tratamiento no debe prolongarse en caso de no haber una respuesta inicial satisfactoria.

También se ha evaluado la eficacia del diltiazem tópico al 2% en el tratamiento de fisuras anales crónicas resistentes

al tratamiento con glicerina tópica al 0.2%; Jonas y cols.<sup>47</sup> trataron a 39 pacientes, observando curación en 19 (49%) después de ocho semanas de tratamiento. Se presentaron efectos colaterales en cuatro pacientes (10%), tres con prurito anal y uno con cefalea. En otro estudio similar de Griffin y cols.<sup>44</sup> se utilizó diltiazem tópico al 2% en 47 pacientes que previamente fueron tratados con nitroglicerina tópica, de los 46 pacientes que completaron el tratamiento 22 presentaron cicatrización de la fisura (48%).

En un estudio aleatorizado y doble ciego, Samim y cols.<sup>48</sup> compararon la eficacia del diltiazem tópico al 2% contra la toxina botulínica para el tratamiento de la fisura anal crónica. Un total de 134 pacientes participaron en el estudio, 74 en el grupo de diltiazem con placebo inyectado y 60 en el grupo de toxina botulínica y placebo tópico; no se encontraron diferencias significativas en la cicatrización después de tres meses de seguimiento ni en cuanto a la disminución del dolor; se reportó 15% de prurito anal en los pacientes que recibieron diltiazem. Los autores concluyeron que tanto el diltiazem tópico al 2% como la toxina botulínica son igualmente eficaces para el tratamiento de la fisura anal.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la fisura anal continúa siendo un reto; aunque se acepta que el mejor tratamiento es la esfinterotomía del esfínter anal interno, se han desarrollado algunos tratamientos farmacológicos tratando de evitar el riesgo de incontinencia anal que puede presentarse con el tratamiento quirúrgico. El diltiazem tópico al 2% tiene una tasa de curación similar a la nitroglicerina tópica al 0.2%, pero con menos efectos colaterales y es un procedimiento menos invasivo que la aplicación de toxina botulínica.

## AGRADECIMIENTOS

Al Señor Patricio Villegas Virgilio por su apoyo en la elaboración del material gráfico en este artículo.

## REFERENCIAS

1. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP, et al. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1192-99.
2. Rodríguez-Wong U. Fisura anal. *Rev Hosp Jua Mex* 1992; 59: 88-90.
3. Rodríguez-Wong U. Manometría ano-rectal, perspectivas actuales. *Rev Hosp Jua Mex* 2006; 73: 28-32.

4. Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MRB. Anal pressures in hemorrhoids and anal fissures. *Am J Surg* 1977; 134: 608.
5. Hancock BD. The internal sphincter and anal fissure. *Br J Surg* 1977; 64: 92-5.
6. 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.
7. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, De Graaf EJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 63-5.
8. Hicks TC, Timmcke A. Fisura anal. En: Zuidema. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1991; 4: 351-7.
9. Orsay C, Rakinic J, Perry B, Hyman N, Buie D. Practice parameters for the management of anal fissures (revised). *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2003-7.
10. Nelson RL. Meta-analysis of operative techniques for fissure-in-ano. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1424-31.
11. Nyam DC, Pemberton JH. Long-term results of lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure with particular reference to incidence of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1306-10.
12. Sosa-Gallegos J. Fisura anal. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74: 21-26.
13. Abcarian H. Surgical correction of chronic anal fissure: Results of lateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy-Midline sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 31-6.
14. Herzig DO, Lu KC. Anal fissure. *Surg Clin N Am* 2010; 90: 33-44.
15. Herman P, Rodger SD, Remones G, Theno JP, London DR, Morselli PL. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 349-52.
16. Hockerman GH, Dilmac N, Scheurer T, Catterall WA. Molecular determinants of diltiazem block in domains IIS6 and IVS6 of L-type  $Ca^{2+}$  channels. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 1264-70.
17. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: Structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 339-60.
18. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 493-531.
19. Lacinová L, Klugbauer N, Hofmann F. Low voltage activated calcium channels: from genes to function. *Gen Physiol Biophys* 2000; 19: 121-36.
20. Nakayama H, Taki M, Striessnig J, Glossmann H, Catterall WA, Kanaoka Y. Identification of 1,4-dihydropyridine binding regions within the  $\alpha_1$  subunit of skeletal muscle  $Ca_{v21}$  channels by photoaffinity labeling with diazepam. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 88: 9203-7.
21. Striessnig J, Glossmann H, Catterall WA. Identification of a phenylalkylamine binding region within the  $\alpha_1$  subunit of skeletal muscle  $Ca_{v21}$  channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9108-12.
22. Diltiazem hydrochloride 2% topical gel. *Int J Pharmac Comp* 2002; 6: 1.
23. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1074-8.
24. Kocher HM, Steward M, Leather AJ, Cullen PT. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002; 89(4): 413-7.
25. Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK. The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(1): 1-6.
26. Silverman R, Benedick PJ, Wasvary HJ. A randomized, prospective. Double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a calcium channel blocker ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1913-6.
27. Medhi B, Rao RS, Prakash A, Prakash O, Kaman L, Pandhi P. Recent advances in the pharmacotherapy of chronic anal fissure: an update. *Asian J Surg* 2008; 31(3): 154-63.
28. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15(2): CD003431.
29. Staneva-Stoytcheva D, Venkova K. Effects of the calcium antagonist diltiazem, verapamil and nitrendipina on the contractile responses of guinea-pig isolated ileum to electrical stimulation or carbachol. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: 321-5.
30. Jonard P, Essamri B. Diltiazem and internal anal sphincter. *Lancet* 1987; 1: 754.
31. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade. *Br J Surg* 1999; 86: 70-5.
32. Dasgupta R, Franklin I, Pitt J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 2002; 4: 220-2.
33. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(10): 1359-62.
34. Antropoli C, Perrotti P, Rubino M. Nifedipine for local use in conservative treatment of anal fissures: preliminary results of a multicenter study. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1011-5.
35. Rodríguez-Wong U. Fisura anal: alternativas de tratamiento farmacológico. *Rev Hosp Jua Mex* 2008; 75: 122-5.
36. Perry WB, Dykes SL, Buie WD, Rafferty JF. Practice parameters for the management of anal fissures (3rd revision). *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1110-5.
37. Mandalinski MH. Identifying the best therapy for chronic anal fissure. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2011; 2: 9-16.
38. Jonas M, Speake WS, Scholefield JH. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1091-5.
39. Altomre DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M, Villani RD. The management of patients with primary



- chronic anal fissure: a position paper. *Tech Coloproctol* 2011; 15: 135-41.
40. Ezri T, Susmallian S. Topical nifedipine vs topical glyceryl trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Col Rectum* 2003; 46: 805-8.
  41. Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001; 88: 553-6.
  42. Fernández García MI, Albornoz López R, Pérez Rodrigo I, Abellón Ruiz J. Efectividad y seguridad de diltiazem 2% tópico en fisura anal. *Farm Hosp* 2009; 33: 80-8.
  43. Placer C, Elósegui JL, Irureta I, Mujika JA, Goena I, Enríquez Navascués JM. La respuesta inicial al diltiazem tópico puede predecir la evolución de la fisura anal crónica. *Cir Esp* 2007; 82(1): 16-20.
  44. Griffin N, Acheson AG, Jonas M, Scholefield JH. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. *Colorectal Dis* 2002; 4: 430-5.
  45. Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2003; 5: 256-7.
  46. Sajid Ms, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the non-operative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis*. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03042.x
  47. Jonas M, Speake W, Scholefield JH. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1091-5.
  48. Samim M, Twigt B, Stoker L, Pronk A. Topical diltiazem cream versus botulinum toxin a for the treatment of chronic anal fissure: a double-blind randomized clinical trial. *Ann Surg* 2012; 255: 18-22.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Ulises Rodríguez-Wong  
 Tepic, Núm. 113-611  
 Col. Roma Sur  
 C.P. 06760, México, D.F.  
 Tel.: (55) 5264-8266