

La respuesta inicial al diltiazem tópico puede predecir la evolución de la fisura anal crónica

Carlos Placer, José Luis Elósegui, Idoia Irureta, José Andrés Mujika, Ignacio Goena y José M. Enríquez Navascués
Sección de Cirugía Colorrectal. Departamento de Cirugía. Hospital Donostia. San Sebastián. Guipúzcoa. España.

Resumen

Introducción. Durante los últimos años, el tratamiento médico de la fisura anal crónica (esfinterotomía química) se ha ido implantando en la práctica como consecuencia de la morbilidad atribuida a la esfinterotomía quirúrgica. Sin embargo, el tratamiento médico presenta dos inconvenientes: la moderada eficacia, entre el 30 y el 80% y la necesidad de prolongarlo más de 8 semanas.

Objetivo. Valorar la respuesta inicial a diltiazem al 2% tópico como factor de predicción de la curabilidad de la fisura anal crónica.

Pacientes y método. Durante el período de febrero de 2004 a diciembre de 2005, todas las fisuras anales de más de 6 semanas de evolución fueron incluidas. Se excluyó a los pacientes con cirugía anal previa, embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia al diltiazem y problemas de contacto para el seguimiento. Se empleó una fórmula magistral de gel de diltiazem al 2%, en 3 aplicaciones diarias durante 8 semanas. Se realizaron controles clínicos y medida del dolor mediante escala analógica visual (EAV) al final de la primera, la tercera, sexta y octava semanas. Se compararon los grupos con y sin respuesta al diltiazem mediante las pruebas de la χ^2 , exacta de Fisher y t de Student. Se realizó una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para valorar la eficacia diagnóstica de la respuesta inicial del dolor al diltiazem, así como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos.

Resultados. Se analizaron 100 pacientes (70 varones), con una media de edad de 43 (22-76) años. Localización posterior en el 87%, anterior en el 11% y lateral en el 2%. Todos tenían dolor; 65, sangrado y 13, prurito. Al final de las 8 semanas de tratamiento se curó el 62%, con una morbilidad del 5% (cefalea leve en el 2% y prurito en el 3%). No hubo diferencias

significativas entre los grupos con y sin respuesta al diltiazem al 2% en relación con la edad, el sexo, la localización, el sangrado o el prurito. Hubo diferencias notables en la EAV del dolor al final de la primera, la tercera, la sexta y la octava semanas entre los grupos con y sin respuesta al tratamiento médico ($p = 0,00$). Con curvas ROC se estableció un punto de corte de 4 en la EAV al final de la primera semana, con un área bajo la curva de 0,925 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,858-0,989). La capacidad predictora de curabilidad de la respuesta precoz al diltiazem mostró una sensibilidad del 85,5% (IC del 95%, 74,7-92,2%), una especificidad del 92,1% (IC del 95%, 79,2-97,3%), un valor predictivo positivo del 94,6% (IC del 95%, 85,4-98,2%) y un valor predictivo negativo del 79,5% (IC del 95%, 65,5-88,8%). Al final de la primera semana, tan sólo un 9% de los pacientes que no mejoraron con el diltiazem se curaron a las 8 semanas. Y por el contrario, de los que respondieron bien la primera semana, se curó el 94,6%.

Conclusiones. La ausencia de respuesta al diltiazem al 2% tópico al final de la primera semana predice con buena fiabilidad el fracaso del tratamiento médico de la fisura anal crónica, y no es necesario prolongarlo hasta las 8 semanas.

Palabras clave: Fisura anal. Fisura anal crónica. Diltiazem tópico. Esfinterotomía química.

INITIAL RESPONSE TO TOPICAL DILTIAZEM CAN PREDICT OUTCOME OF CHRONIC ANAL FISSURE

Introduction. In the last few years, the medical treatment of chronic anal fissure (chemical sphincterotomy) has been introduced as a consequence of the morbidity attributed to surgical sphincterotomy. However, medical treatment has two disadvantages: moderate effectiveness (between 30% and 80%) and the need for treatment to be prolonged for more than 8 weeks.

Objective. To evaluate initial response to topical diltiazem 2% topical gel as a predictive factor in the curability of chronic anal fissure.

Correspondencia: Dr. C. Placer.
Apdo. 1.690. 20080 San Sebastián. Guipúzcoa. España.
Correo electrónico: 943313762@terra.es

Manuscrito recibido el 3-10-2006 y aceptado el 29-3-2007.

Patients and method. From February 2004 to December 200, all patients with a history of anal fissure of more than 6 weeks were included in this study. Pregnant patients and those with prior anal surgery, inflammatory bowel disease, diltiazem intolerance and problems for maintaining contact during follow-up were excluded. A magistral formula of diltiazem 2% gel was used in three applications daily for 8 weeks. Patients were followed-up clinically and pain was measured through a visual analog scale (VAS) at the end of weeks 1, 3, 6, and 8. Groups with and without response to diltiazem were compared through the χ^2 test, Fisher's exact test and Student's t-test. A Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of initial pain response to diltiazem, as well as sensitivity, specificity and predictive values.

Results. One hundred patients (70 men), with a mean age of 43 years (22-76) were analyzed. Localization was posterior in 87%, anterior in 11% and lateral in 2%. All patients had pain, 65 had bleeding, and 13 had pruritus. At the end of the 8-week treatment, cure was achieved in 62%, with morbidity of 5% (mild headache in 2%, and pruritus in 3%). No significant differences were found between the groups with and without response to diltiazem 2% in terms of age, sex, localization, bleeding, or pruritus. Notable differences were found in the VAS for pain at the end of weeks 1, 3, 6, and 8 between the two groups ($p = 0.00$). ROC curves established a cut-off point of 4 in the VAS at the end of week 1, with an area below the curve of 0.925 (95% CI, 0.858-0.989). The capacity of early response to diltiazem to predict curability showed a sensitivity of 85.5% (95% CI, 74.7%-92.2%), a specificity of 92.1% (95% CI, 79.2%-97.3%), a positive predictive value of 94.6% (95% CI, 85.4%-98.2%), and a negative predictive value of 79.5% (95% CI, 65.5%-88.8%). Among patients who showed no response to diltiazem by the end of week 1, cure was achieved in only 9% at 8 weeks. In contrast, among those with a favorable response in the first week, cure was achieved in 94.6%.

Conclusions. Lack of response to topical diltiazem 2% gel at the end of the first week reliably predicts failure of medical treatment for chronic anal fissure, obviating the need to prolong treatment for 8 weeks.

Key words: Anal fissure. Chronic anal fissure. Topical diltiazem. Chemical sphincterotomy.

Introducción

Aunque se desconoce la etiología de la fisura anal, la mayoría de los autores le atribuye una naturaleza isquémica, lo cual explicaría el tipo de dolor y la ausencia de tejido de granulación durante su evolución. Estudios histológicos y de flujo mediante Doppler han puesto de manifiesto un déficit de vascularización en la comisura posterior del canal anal en sujetos testigos sanos^{1,2}. Por otra parte, la disposición en Y de las fibras musculares esfín-

terianas en el rafe medio posterior produce una menor fijación del anodermo, lo cual también podría contribuir a su típica localización. La hipertonia esfinteriana, casi constante, contribuiría a la pobre perfusión del anodermo³. Aunque se reconoce que el traumatismo durante la defecación podría iniciar la lesión, en tan sólo un 20% se detecta una historia de estreñimiento⁴.

Al lado de los clásicos conceptos patogénicos –traumatismo, hipertonia e isquemia– se han propuesto otras hipótesis aún no aclaradas. La presencia de anticuerpos antiendoteliales favorecedores de la isquemia⁵, la proliferación neuronal perifisural⁶ o el déficit de producción de óxido nítrico⁷ son las más interesantes.

Básicamente, todos los tratamientos de la fisura van dirigidos a facilitar la defecación (mediante el empleo de medidas dietéticas e ingesta de fibra), tratar el dolor de la fase aguda con analgésicos o antiinflamatorios y reducir la presión del esfínter interno, de forma definitiva (mediante cirugía) o transitoria (mediante fármacos). Durante los últimos años el tratamiento médico de la fisura anal crónica (mediante la reducción de la presión del esfínter interno [EI]) ha venido tomando protagonismo debido a dos factores: los efectos secundarios de la cirugía de la fisura y el mayor conocimiento de la fisiología y la farmacología de las fibras musculares del EI⁸⁻¹³. A pesar de la generalización del tratamiento médico como primera línea terapéutica^{14,15}, la controversia continúa y la última revisión de la Cochrane atribuye al tratamiento médico una respuesta similar a la conseguida con placebo¹⁶.

El tono y la función del EI dependen de 3 mecanismos: el tono basal intrínseco de la fibra muscular relacionado con la concentración extracelular de calcio que penetra a través de los canales L del calcio; el sistema nervioso entérico de tipo no adrenérgico no colinérgico, cuyo principal neurotransmisor es el óxido nítrico, y el sistema nervioso autónomo vía simpático y parasimpático posganglionar¹⁴.

Fundamentalmente se han evaluado tres líneas de tratamiento médico cuya actuación se hace en los tres niveles: inhibidores de los canales L de calcio (reduciendo la concentración intracelular de calcio), como diltiazem o nifedipino; los donantes de óxido nítrico tales como la nitroglicerina, la L-arginina o la isosorbida dinitrato; y la toxina botulínica (paralizante muscular que inhibe la liberación de acetilcolina). Otros fármacos han sido menos ensayados: antagonistas α 1-adrenérgicos, agonistas colinérgicos o los inhibidores de las fosfodiesterasas^{17,18}. Sin embargo, los tratamientos médicos presentan importantes objeciones: su moderada eficacia, la necesidad de protocolos prolongados de más de 8 semanas en los fármacos tópicos o la confusa definición de lugar y dosis de infiltración de la toxina botulínica¹⁶.

Los fármacos inhibidores de los canales del calcio como diltiazem han mostrado su efecto en la reducción de la presión basal del EI y su utilidad en el tratamiento de la fisura crónica¹⁹⁻²². El objetivo principal de este trabajo ha sido valorar la respuesta inicial al diltiazem tópico al 2% como factor predictor de curabilidad de la fisura anal crónica, intentando responder a la pregunta de si debe completarse el tratamiento médico en todos los casos en ausencia de respuesta inicial clara.

Pacientes y método

Durante el período de febrero de 2004 a diciembre de 2005, Se incluyó en el estudio a todos los pacientes con fisura anal crónica atendidos en la Consulta Externa de Cirugía Colorrectal del Hospital Donostia. Se definió la cronicidad con dos tipos de criterios: cronológico (más de 6 semanas de evolución) y morfológico (presencia de fibras esfinterianas visibles en el lecho de la fisura)¹⁴. Todos los pacientes acudieron a nuestra consulta tras recibir tratamiento médico convencional con laxantes, analgésicos diversos y pomadas comerciales (generalmente basadas en corticoides). Los criterios de exclusión fueron: embarazo y fisura posparto, cirugía anal previa, enfermedad inflamatoria intestinal, intolerancia al diltiazem y ulceraciones atípicas del margen anal (úlceras indolora, morfologías atípicas, etc.). Debido a que la respuesta evolutiva era el principal objetivo del trabajo, para evitar pérdidas en el seguimiento se excluyó a los pacientes que mostraron dificultades para un control completo. Se contactó telefónicamente con ellos, antes de la visita, para confirmar la cita, y en caso de dificultad, se ofreció un horario más amplio de consulta, incluyendo la franja horaria de guardia de uno de los autores (C.P.). Se empleó un gel de diltiazem al 2% en fórmula magistral²³, en 3 aplicaciones diarias durante 8 semanas (tabla 1). Se recomendó la aplicación del gel en el margen anal (sin penetrar en el canal anal), con una dosificación de aproximadamente 2,5 cm de gel (equivalente a la última falange del dedo índice). Se entregó a todos los pacientes un protocolo escrito que incluía: la fórmula magistral para la farmacia, una hoja explicativa sobre la fisura anal, las normas generales de aplicación del tratamiento y una gráfica con reglas de escala analógica visual (EAV), para rellenarla. Se definió la curación como la desaparición del dolor anal y/o la fisura. Se realizaron controles clínicos con exploración física; la enfermera de consulta recogió la EAV de dolor al final de la primera, la tercera, la sexta y la octava semanas de inicio del tratamiento.

Se compararon los grupos con y sin respuesta al final del tratamiento mediante el test de la χ^2 de Pearson, el exacto de Fisher y el de la t de Student. Se emplearon curvas ROC para valorar la eficacia diagnóstica de la respuesta inicial al diltiazem (al final de la primera semana), calculando un punto de corte y el área bajo la curva, así como la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos según fórmulas estándar²⁴. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 12.0 para Windows (SPSS; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Se han analizado 100 pacientes (70 varones); se excluyó a 27: 3 por enfermedad inflamatoria en tratamiento, 5 por cirugía anal previa y 19 por dificultades de contacto. La media de edad fue de 43 (22-76) años. La mediana de la duración de los síntomas fue de 18 semanas (intervalo intercuartílico, 6-37 semanas). Al final del tratamiento mostraron curación 62 (62%) pacientes, con una morbilidad del 5% (2 pacientes con cefalea leve y 3 con prurito anal que no impidió completar el tratamiento). Se compara las características de los dos grupos, con y sin respuesta al diltiazem (tabla 2), así como las respuestas al dolor mediante EAV en los 4 controles (fig. 1). No hubo diferencias entre los dos grupos respecto a los datos demográficos, aunque la media de edad fue algo superior en el grupo de no curados. Las diferencias de la EAV entre los dos grupos fueron notables desde la primera semana. Se realizó una curva ROC, estableciendo un punto de corte de 4 para la EAV al final de la primera semana, con un área bajo la curva de 0,925 (intervalo de confianza [IC] del 19%, 0,861-0,989) (fig. 2). Se calculó una sensibilidad del 85,5% (IC del 95%, 74,7%-92,2%), una especificidad del 92,1% (IC del 95%, 79,2%-97,3%), un valor predictivo positivo del 94,6% (IC del 95%, 85,4%-98,2%) y un valor predictivo negativo del 79,5% (IC del 95%, 65,5%-88,8%). Al final de la primera semana sólo

TABLA 1. Fórmula magistral diltiazem al 2%^a

Ingredientes	Cantidades
Diltiazem CLH	2 g
Propilenglicol	10 ml
Hidroxiethylcelulosa	2 g
Agua conservans csp	100 ml

TABLA 2. Características de los pacientes tratados con diltiazem al 2%

	Curados	No curados	p
Total, n (%)	62 (62)	38 (38)	
Edad (años), media (intervalo)	41 (22-71)	45 (23-76)	0,098 ^a
Sexo (varones:mujeres)	46:16	24:14	0,267 ^b
Localización, n (%)			
Posterior	54 (87,1)	33 (86,8)	0,935 ^c
Anterior	7 (11,3)	4 (10,5)	
Lateral	1 (1,6)	1 (2,6)	
Sangrado (sí:no)	39:23	26:12	0,660 ^b
Prurito (sí:no)	7:55	6:32	0,551 ^b
EAV inicial	6,22 (5,30-8)	6,47 (4-7,70)	0,145 ^a
EAV 1. ^a semana	3,31 (1,3-5,7)	5,9 (2-7,8)	0 ^a
EAV 3. ^a semana	2,29 (0-4,7)	4,99 (1-6,9)	0 ^a
EAV 6. ^a semana	1,44 (0-3,9)	4,78 (4,2-5,7)	0 ^a
EAV 8. ^a semana	0,79 (0-6,1)	5,01 (2-7)	0 ^a

^aEAV: escala analógica visual. Prueba de la t de Student.

^bPrueba de la χ^2 .

^cPrueba exacta de Fisher.

un 9% de los pacientes que no mejoraron con el diltiazem (EAV \geq 4) se curaron tras 8 semanas de tratamiento; por el contrario, de los que respondieron bien inicialmente (EAV < 4), se consideró curados al 94,6%.

Discusión

El tratamiento sintomático de la fisura anal aguda se basa en medidas higiénico-dietéticas, laxantes (fundamentalmente formadores de bolo) y fármacos analgésicos. En ausencia de respuesta y en la forma crónica, el tratamiento estándar ha sido la cirugía (para disminuir permanentemente la presión basal esfinteriana), bien mediante dilatación anal forzada, técnica ya en desuso, bien con la más difundida técnica de esfinterotomía lateral interna.

Varios estudios han demostrado que, si bien los *scores* de calidad de vida mejoran tras la cirugía, las cifras de incontinencia no son despreciables^{25,26}. En amplias cohortes, el escape de gases llega hasta el 23%; el manchado de la ropa, hasta el 16%, y la incontinencia severa, hasta el 3%^{10,27}.

En la mayoría de las series sobre tratamientos tópicos, se plantean dos problemas: la variada eficacia, entre el 32 y el 80%, y la necesidad de tratamientos prolongados, alrededor de 8 semanas, en pacientes cuya principal queja es el dolor anal. El presente estudio pretende dar respuesta a este último problema. Basándonos en nuestra experiencia inicial desde 1998, primero con la nitroglicerina, y posteriormente con el diltiazem tópico, compro-

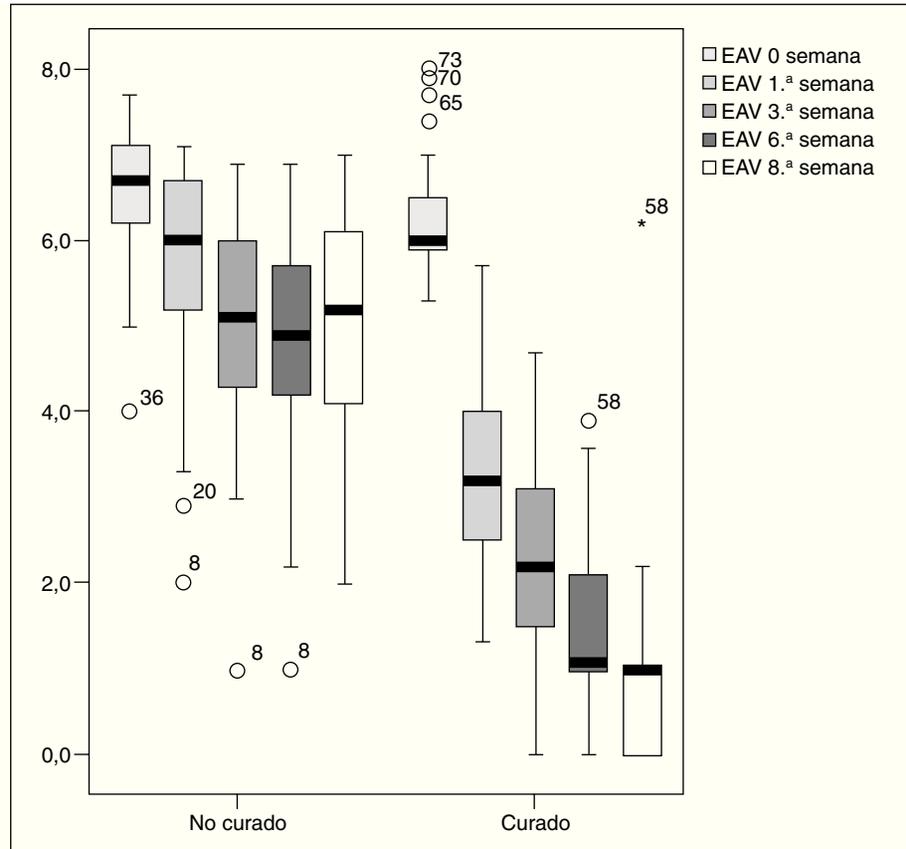


Fig. 1. Respuesta al dolor. EAV: escala analógica visual

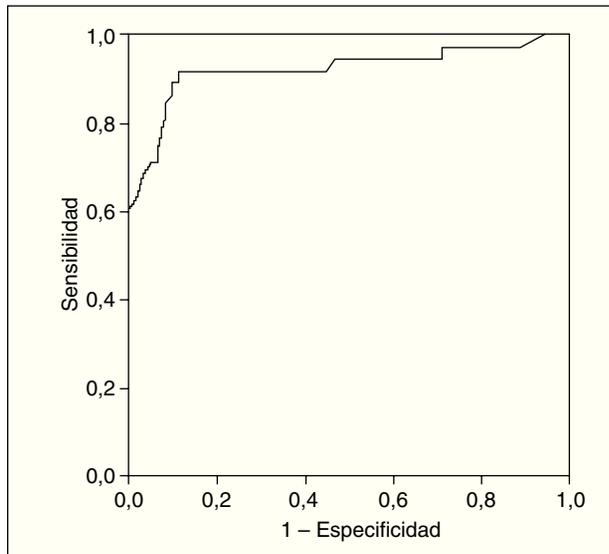


Fig. 2. Curva ROC de la escala analógica visual en la primera semana

bamos que la respuesta positiva al tratamiento tóxico ocurría desde el inicio del tratamiento y los fracasos se manifestaban precozmente.

Se diseñó la presente cohorte para contestar a la pregunta de si es necesario completar el tratamiento con diltiazem tóxico aun en ausencia de respuesta inicial. Los resultados a medio y largo plazo con el diltiazem tóxico

no son un objetivo del presente trabajo. Se extremaron las facilidades de contacto para evitar la pérdida de pacientes, dado que el principal resultado era la respuesta evolutiva. El hecho de que ningún paciente abandonara el tratamiento durante las 8 semanas a pesar del dolor obedece, en nuestra opinión, a varias causas: la mayoría de los pacientes fueron remitidos por especialistas ambulatorios a una unidad de referencia, 34 pacientes mostraron de manera espontánea su preocupación sobre aspectos relacionados con la continencia (se les había propuesto la cirugía anteriormente) y 27 de ellos acudieron a la consulta con referencias extraídas de internet. Además, de los 32 pacientes en que fracasó el tratamiento, 11 aceptaron una segunda tanda de tratamiento tóxico para evitar la cirugía. Finalmente no es extraño obtener este grado de cumplimiento a pesar de la clínica en estudios de fisura anal²⁸.

Nuestros resultados del 62% de respuestas a corto plazo están acordes con lo publicado, en torno al 64%, entre el 48% del grupo de Griffin²⁹ hasta el 90% de Bielecki et al³⁰. La dificultad para medir la posología en los tratamientos tóxicos podría justificar el rango de éxitos.

Aunque no se hace énfasis en este aspecto, los grupos de Scholefield y Bielecki han presentado datos concordantes con los nuestros. Al analizar las curvas de la EAV de los pacientes con y sin respuesta al diltiazem tóxico al final de la primera semana, ambas se cruzan²⁹, o al final de la segunda³⁰. 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 4 semanas³¹. Las diferentes series con diltiazem han empleado protocolos algo diferentes del nuestro. A pesar de las distintas formulaciones del diltiazem (gel, crema, excipientes, etc.), los efectos secundarios no han sido muy importantes y rara vez han motivado el abandono del tratamiento, a diferencia de lo que ocurre con la nitroglicerina. En nuestra experiencia la cefalea sólo apareció en el 2% de los casos y las molestias perianales, en el 3%, cifras similares a las publicadas^{32,33}. La formulación en gel resulta más cómoda para los pacientes y es la más empleada. Generalmente, el tratamiento ha tenido idéntica duración de 8 semanas, aunque la mayoría de las series han empleado el diltiazem dos veces al día, a diferencia de nuestra posología cada 8 h, algo más acorde con los hallazgos en voluntarios sanos, en quienes la reducción de la presión del EI dura entre 3 y 5 h¹⁹.

Desde su introducción en la patología anal en 1986 para la proctalgia fugaz³⁴, el diltiazem ha tenido un papel escaso en el tratamiento de la fisura anal y pocos estudios lo han valorado. Sin embargo, la revisión Cochrane lo sitúa entre los tratamientos con expectativas de futuro¹⁶. Su facilidad de manejo, su aceptable eficacia y la escasa incidencia de efectos secundarios hacen del diltiazem un tratamiento a tener en cuenta para evitar la cirugía en la fisura anal crónica.

En nuestra experiencia, de los pacientes que no respondieron inicialmente al diltiazem tópico al 2% con disminución del dolor durante la deposición, tan sólo el 9% se curó al final de la octava semana, y por el contrario, de los que presentaban mejoría inicial, se curó el 94,6%. Nuestros datos respaldan el empleo de un protocolo de tratamiento corto con diltiazem gel al 2% durante 7-10 días, y en ausencia de mejoría hay que proponer a los pacientes tratamiento quirúrgico, sin prolongar tratamientos médicos de dudosa eficacia. Finalmente, se debe recordar que el tratamiento tópico con gel de diltiazem al 2% evita la cirugía a corto plazo en un 62% de los pacientes.

Bibliografía

- Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic primary anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1989;32:45-52.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:664-9.
- Jonas M, Scholefield JH. Diltiazem is effective treatment for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:A29.
- Ayantude AA, Debrah SA. Current concepts in anal fissures. *World J Surg*. 2006;30:2246-60.
- Maria G, Brisinda G, Ruggieri MP, Civello IM, Brisinda G. Identification of anti-endothelial cell antibodies in patients with chronic anal fissure. *Surgery*. 1999;126:535-40.
- Horsch D, Kirsch JJ, Weihe E. Elevated density and plasticity of nerve fibers in anal fissures. *Int J Colorectal Dis*. 1998;13:134-40.
- LUND JN. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:673-75.
- Madoff RD. Pharmacologic therapy for anal. *N Engl J Med*. 1998;338:257-9.
- Khubchandani IT, Reed JF. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg*. 1989;76:431-34.
- García-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Lowry AC, Madoff RD. Open vs closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:440-3.
- Rattan S. The internal anal sphincter. Regulation of smooth muscle tone and relaxation. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17 Suppl 1:50-9.
- Jonas OM, Scholefield JH, Acheson A, Munday M, Tyler H, Wilson VG. Comparison of the effects of nitric oxide donors and calcium channel blockers on the intrinsic myogenic tone of sheep isolated internal anal sphincter. *Br J Surg*. 2005;95:1263-9.
- Orsay C, Rakinic J, Perry WB, et al. Practice parameters for management of anal fissures (revised). *Dis Colon Rectum*. 2004;47:2003-7.
- Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, Mortensen NJ. Chronic anal fissure. *Br J Surg*. 2004;91:270-9.
- Lund JN, Nyström PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol*. 2006;10:177-80.
- Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:422-31.
- Cook TA, Brading AF, Mortensen NJM. Review article: the pharmacology of the internal anal sphincter and new treatments of ano-rectal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:887-98.
- Steele SR, Madoff RD. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:247-57.
- Carapeti EA, Kamm MA, Evans BK, Phillips RKS. Topical diltiazem and bethanecol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut*. 1999;45:719-22.
- 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.
- Knight JS, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg*. 2001;88:553-6.
- Dasgupta R, Franklin I, Pitt J, Dawson PM. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis*. 2002;4:220-2.
- Diltiazem hydrochloride 2% topical gel. *Int J Pharmac Comp*. 2002;6:1.
- Armitage P, Berry G. Métodos estadísticos en epidemiología. En: Armitage P, Berry G, editores. Estadística para la investigación biomédica. 3.ª ed. Barcelona: Harcourt Brace; 1997. p. 495-501.
- Hyman N. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: a prospective study and quality of life assessment. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:35-8.
- Ortiz H, Marzo J, Armendáriz P, Demiguel M, Blasi ML. Fisura de ano. Alteraciones de la continencia y de la calidad de vida durante la enfermedad y a los 6 meses de la esfinterotomía lateral interna subcutánea. *Cir Esp*. 2005;77:91-5.
- Nyham 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.
- Brisinda G, Caddeu F, Brandara G, Marniga G, Maria G. Randomized clinical trial comparing botulinum toxin injections with 0.2 per cent nitroglycerin ointment for chronic fissure. *Br J Surg*. 2007;94:162-7.
- Griffin N, Acheson AG, Jonas M, Scholefield JH. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure that have failed glyceryl trinitrate therapy. *Colorectal Dis*. 2002;4:430-5.
- 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.
- Jonas M, Speake WS, Scholefield JH. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1091-5.
- Kocher HM, Steward M, Leather AJM, Cullen PP. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryltrinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg*. 2002;89:413-7.
- Derakhshani S, Vafaei M, Mahjoubi B. Fewer complications in the treatment of chronic anal fissure by using topical diltiazem. *Colorectal Dis*. 2003;5 Suppl 2:5.
- Boquet J, Moore N, Lhuintre JP, Boismare F. Diltiazem for proctalgia fugax. *Lancet*. 1986;i:1493.