

MANEIG DE LA FISSURA ANAL

Eloy Espin Basany

Unitat de Cirurgia Colorectal
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resum

La fissura anal és una lesió de la pell del canal anal distal a la línia pectínia que s'acompanya d'un augment important del to de l'esfínter anal intern. És una condició extremadament comuna i motiu de moltes visites urgents. El símptoma més freqüent és el dolor. El dolor és característicament molt intens, comença en el moment o minuts després de la defecació, pot durar de minuts a hores i es pot acompanyar de sagnat, generalment de poca quantitat. La fissura es presenta a la línia mitjana posterior (90%) o anterior (10% en dones, d'1 a 5% en homes). Si és múltiple o en situació lateral hem de descartar altres patologies anals (tuberculosi, sífilis, VIH, malaltia de Crohn, etc.). El tractament de la fissura anal es basa en mesures generals i en el tractament farmacològic. Les mesures generals consisteixen en l'aplicació de calor local, evitar la presència de femtes dures amb laxants o l'augment considerable de la ingesta de fibra i l'ús d'analgèsics. El tractament farmacològic es fonamenta en tres grups: els donants d'òxid nítric (nitroglicerina), els antagonistes dels canals del calci (diltiazem, nifedipina) i la toxina botulínica. Els resultats d'aquests tractaments són lleugerament millors que el placebo i inferiors a la cirurgia. Si aquests tractaments fracassen, la millor opció és la cirurgia. Aquesta és l'esfinterotomia lateral interna, un procediment sense ingrés i amb un èxit superior al 90% en xifres de curació, però que pot acompanyar-se de morbidesat en forma d'incontinència en un 3-15% dels pacients. La possibilitat d'incontinència postoperatòria és la raó fonamental per la qual el tractament farmacològic és ara la primera opció terapèutica, especialment en els grups de risc d'incontinència.

Paraules clau: fissura anal, tractament, toxina botulínica, diltiazem, nifedipina.

La fissura anal és un esquinçament de la pell del canal anal distal a la línia pectínia o dentada. Els seus símptomes més característics són el dolor i el sagnat. El dolor és molt intens, comença en el moment o minuts després de la defecació, pot durar de minuts a hores i es pot acompanyar de sagnat, generalment de poca quantitat. La fissura es pot trobar a la línia mitjana posterior (90%) o anterior (10%). Si és múltiple o en situació lateral hem de descartar altres patologies anals (tuberculosi, sífilis, VIH, malaltia de Crohn, etc.), en les quals el tractament és diferent al de la fissura anal idiopàtica i que no es tractarà en aquest monogràfic. La fissura anal es pot diferenciar en dos grups segons l'evolució: aguda o crònica. El 70% dels pacients amb fissura aguda responen al tractament farmacològic aplicat tòpicament durant 4-6 setmanes. Les fissures d'una evolució superior a 6-8 setmanes són les cròniques. En general, les fissures cròniques tenen unes vores epitelitzades, l'esfínter anal intern és visible en el fons de l'úlcer i es pot identificar la papil·la hipertròfica.

Aquesta malaltia que afecta els dos sexes, té una incidència de l'11-13%¹ i és més comuna en gent jove i de mitjana edat. Els seus símptomes són altament invalidants en la seva fase aguda i amb una gran repercussió sobre la qualitat de vida dels pacients. El seu tractament és molt efectiu en un gran nombre de pacients. Els pacients que no responen de forma satisfactòria al tractament farmacològic han de ser tractats amb cirurgia. La cirurgia (esfinterotomia) té un alt índex de curació (95%). L'índex d'incontinència postoperatòria és entre el 5 i el 14%². Aquest índex es disminueix si la cirurgia és feta per cirurgians entrenats i dedicats especialment a la patologia anal.

Fisiopatologia

La causa fonamental de la fissura anal és idiopàtica. En un principi es creia que el traumatisme al canal anal pel pas de femta dura era el motiu inicial de la fissura. Aquesta teoria no és molt convincent quan

sabem que menys del 25% dels pacients amb fissura anal tenen restrenyiment en el moment d'aparició de la fissura, i que pot ocórrer en pacients amb diarrea. Hi ha diferents estudis que han comprovat la relació directa entre la presència d'una fissura anal i un estat d'hipertonía de l'esfínter anal intern als estudis fets amb manometria anal.³ De la mateixa manera, hi ha estudis que mencionen la isquèmia tissular com el mecanisme inicial de la fissura anal. Aquesta teoria es basa en estudis que demostren menys flux arterial a la zona posterior del canal anal.⁴ Aquestes dues teories, de fet, poden ser complementàries, ja que en el moment en què es redueix el to de l'esfínter anal intern hi ha una millora significativa de la irrigació de la zona ulcerada, i això provoca una curació progressiva de l'úlcer i una millora de la simptomatologia causada per aquesta ferida.⁵

Diagnòstic

El diagnòstic de la fissura anal és bàsicament clínic: la presència de símptomes típics (dolor greu que apareix amb la deposició) i la inspecció anal en la qual es pot visualitzar la fissura al marge anal (no cal fer anoscòpia que d'altra banda pot ser molt dolorosa). El diagnòstic diferencial cal fer-lo amb altres patologies anals menys comuns: càncer anal, malaltia de Crohn, etc. En aquests casos el pacient presentarà fissures múltiples o de localització lateral. La realització de manometria anal no es recomana de rutina per diverses raons: un 19% dels homes i 42% de les dones presenten fissura anal sense hipertonía i la realització d'aquesta prova és dolorosa. Per aquestes raons només s'utilitza en casos molt seleccionats en els quals se sospita un risc greu d'incontinència fecal. L'ecografia anal no està indicada en el diagnòstic de la fissura anal.

Tractament

El tractament de la fissura anal inclou tant recomanacions dietètiques com mesures locals i tractament farmacològic. La recomanació inicial ha de ser la de relaxar la zona perianal en forma de banys de seient d'aigua tèbia; disminuir el traumatisme de la femta amb la ingesta adequada de líquid i fibra, evitant tant la femta dura com les diarrees, i la relaxació de la hipertonía anal amb tractaments farmacològics. La cirurgia està indicada en els casos de fracàs dels tractaments generals i farmacològics.^{6, 8}

Mesures generals

Davant del diagnòstic de fissura anal idiopàtica s'han de recomanar sempre una sèrie de mesures generals. L'èxit d'aquestes mesures generals, quan es donen sense tractament farmacològic acompanyant, és del 87% en casos de fissura anal aguda (i 30% de recidives) i inferior al 50% en els casos de fissura anal

crònica. La diferència entre fissura anal aguda i crònica és molt arbitrària, per la qual cosa en l'actualitat la recomanació és combinar les mesures generals amb les farmacològiques en tots els pacients diagnosticats de fissura anal idiopàtica.

Les mesures generals són: banys de seient d'aigua tèbia o calenta, amb l'objectiu de relaxar la musculatura esfinteriana anal i la ingesta augmentada de líquids (1,5 litres/dia) i fibra. Els suplementes de fibra durant un any després del tractament de la fissura anal es relacionen amb una disminució d'un 60% de les xifres de recidiva de la fissura anal. L'aplicació de tractaments tòpics amb anestèsics (lidocaïna al 2%) no es recomana perquè no ha mostrat impacte en l'índex de curació de la fissura anal.

Mesures farmacològiques

Les principals mesures farmacològiques en el tractament de la fissura anal són els donants exògens d'òxid nítric (ON), els antagonistes dels canals del calci i la toxina botulínica. Els objectius d'aquestes mesures són les de reduir el to de l'esfínter anal i augmentar el flux sanguini de la zona anal.

Nitroglicerina

Els donants d'ON són la nitroglicerina (NTG) i el dinítrat d'isosorbida (DNIS). Aquests s'han administrat en forma tòpica a la pell anal amb la finalitat tant de relaxar l'esfínter anal intern com d'augmentar el flux de sang de forma local. L'NTG s'ha aplicat tant al 0,2% com al 0,4%. El DNIS necessita administrar-se 5 cops al dia per aconseguir la mateixa quantitat de nítrat que aconseguix l'NTG amb dues aplicacions al dia, és per això que el nítrat d'isosorbida no és utilitzat de forma habitual a la clínica. L'NTG s'ha comercialitzat al nostre país al 0,4% (Rectogesic® pomada rectal) i és l'únic medicament registrat a l'Estat espanyol per alleugerir el dolor associat a la fissura anal.

L'aplicació tòpica d'NTG produeix cefalees entre un 27 i un 50% dels pacients.⁸ Aquestes poden aparèixer en les dues o tres primeres setmanes de tractament i duren entre 10 i 30 minuts. Aquestes generalment responen als tractaments habituals d'analgèsics, però entre el 10% i 20% dels pacients abandonen el tractament per les cefalees.⁶ El dolor causat per la fissura comença a millorar entre el 5è i el 7è dia, però el tractament ha de mantenir-se durant 8 setmanes per augmentar les possibilitats de curació de la fissura. Una metanàlisi de 75 estudis ha demostrat que l'NTG és millor que el placebo en l'índex de curació de la fissura anal (48,6% vs. 37%; $p = 0,004$).⁹

Les xifres de recidiva publicades són molt variades i van del 17% al 67%.^{10, 14} Una part important de pacients amb recidiva poden ser tractats de nou amb

NTG tòpica o amb altres medicacions tòpiques i no necessàriament amb cirurgia, de fet la xifra de cirurgies per fissura anal ha disminuït en els últims anys entre un 60% i un 72%.¹⁵

Els pacients amb risc d'hipotensió i els que prenen sildenafil i d'altres inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 han de ser tractats amb altres medicacions pel risc d'hipotensió.

Antagonistes dels canals del calci

Els antagonistes dels canals del calci com el diltiazem i la nifedipina han demostrat produir relaxació de l'esfínter anal intern i la disminució de la pressió de repòs del canal anal.¹⁶ Aquests han estat administrats tant de forma oral com tòpica. Les formes orals tenen el risc d'augmentar els episodis de mareig i d'hipotensió important fins a un 5% dels pacients i no són més efectius que les formes tòpiques.^{17, 19} Són un grup de tractament que normalment són utilitzats o de primera línia de tractament o per als pacients resistents al tractament amb NTG.

No hi ha un preparat comercial disponible en el nostre país, per la qual cosa han de prescriure's com a fórmules magistrals: diltiazem al 2% en gel tòpic a base de propilenglicol i hidroetilcelulosa, o bé nifedipina al 0,2-0,5% en pomada a base de vaselina. Generalment es prescriuen associats amb lidocaïna per ajudar a la resolució ràpida del dolor causat per la fissura anal. La seva eficàcia és difícil de valorar a la literatura pel nombre escàs de treballs publicats i pel seguiment normalment curt dels pacients, però en general sembla que és tan eficaç com la nitroglicerina (50-65%), però amb menys efectes secundaris com la cefalea que es veu en un 0-25% dels pacients, és a dir, la meitat de prevalença en comparar-los amb els tractats amb NTG (33-50%).^{20, 21}

Els estudis comparatius de nifedipina i diltiazem amb NTG mostren més eficàcia, recidives similars i, en canvi, menys efectes adversos (rubor, cefalea).^{22, 23}

En una revisió sistemàtica dels estudis comparatius entre el diltiazem i l'NTG que inclou 481 pacients es va concloure que l'efectivitat i la recidiva és comparable, però que els efectes adversos són menors en el tractament amb diltiazem (RR = 0,48; 95% CI = 0,27- 0,86; $p < 0,01$).²⁴

D'altra banda, el DNIS s'ha comparat amb la cirurgia en un estudi ampli (207 pacients). La curació als 6 mesos va ser del 77% (DNIS) i del 97% (cirurgia). Als 12 mesos la recidiva va aparèixer en 4,8% (DNIS) i 1% (cirurgia). Dels pacients tractats amb cirurgia, 6 van ser diagnosticats d'incontinència postoperatòria (cap en el grup de DNIS). En 6 pacients tractats amb DNIS la cefalea va aparèixer, però tots els casos van respondre fàcilment amb el tractament de paracetamol.²⁵

Toxina botulínica

La toxina botulínica (TB) és una de les proteïnes sintetitzades pel *Clostridium botulinum* que té efecte neuroparalitzant. Aquests tractaments són utilitzats per induir paràlisi muscular local per a la denervació temporal dels músculs secundaris a la inhibició de l'alliberació d'acetilcolina en les unions neuromusculars. Hi ha diverses toxines botulíniques (A, B, C, D, E, F i G). La toxina utilitzada per al tractament de la fissura anal és la de tipus A. Actualment està aprovat el seu ús en alguns trastorns espàstics (blefaroespasme, torticoli espasmòdic, estrabisme, etc.), però no per a la fissura anal, per la qual cosa se'n fa **ús fora d'indicació**. Hi ha diferents presentacions comercials, però les utilitzades en el tractament de la fissura anal són tres: Botox® (50 i 100 UI/vial), Xeomin® (50 i 100 UI/vial) i Dysport® (500 UI/vial). La toxina botulínica s'ha injectat de diferents formes i en diferents dosis: unilateral o multilateral, a la vora, a la base o lluny de la fissura, a l'esfínter anal intern o a l'extern o als dos, en dosis des de 5 fins a 50 UI (sent la més habitual la de 50 UI), i en una o dues aplicacions separades per setmanes. Aquesta variació tan gran d'aplicació fa molt difícil la interpretació dels resultats descrits fins ara. Quan s'utilitza Dysport® s'ha de considerar una relació de dosi aproximada d'1:3, o sigui s'injectaran 150 UI.²⁶

Les primeres dades sobre l'efectivitat de la TB descriuen un èxit superior al 80%,²⁷ però en estudis posteriors s'ha comprovat que la curació s'obté al voltant del 50% amb seguiments superiors a l'any.^{5, 28} Això és lògic atès el caràcter temporal (de 2 a 4 mesos de durada) de la relaxació de l'esfínter tractat amb TB.

Les complicacions descrites són locals com hematoma o infecció del lloc d'administració (menys del 5% dels casos) o generals com l'al·lèrgia a la toxina o incontinència temporal (0-13%), totes elles són dosidependents però poc freqüents.

Una metanàlisi amb més de 270 pacients demostra superioritat de la cirurgia en comparar-la amb la TB (RR 1,31 [1,57, 1,50] 95% CI), un major benefici absolut de la cirurgia (23%) i una recidiva major amb la toxina (RR 5,83 [2,96, 11,49] 95% CI). La cirurgia es va associar amb més incontinència anal (RR 0,08 [0,01, 0,59] 95% CI).²⁹ Els avantatges del tractament amb la TB són la facilitat d'aplicació (es pot fer a consultes) i que l'aplicació és en una sola sessió. El principal desavantatge és l'alt cost del tractament.

Els resultats comparatius del tractament combinat de TB amb NTG enfront TB sola, en pacients no responedors a DNIS, no han demostrat superioritat de la combinació. Si bé l'associació a les 6 setmanes de tractament tenia millor índex de curació (66% vs. 20%), aquesta superioritat no es trobava ni a la setmana 8 (73% vs. 73%) ni a la 12 (60% vs. 66%).³⁰

Els donadors d'ON s'han comparat també en diversos estudis amb TB. En un estudi recent amb un nombre escàs de pacients es va comparar DNIS amb la injecció de 60 U de TB, i es van obtenir taxes de curació superiors a DNIS, menys efectes adversos amb TB i, en canvi, les recidives van ser superiors a DNIS.³¹ L'NTG i la TB s'han comparat en diversos estudis. La metanàlisi d'aquests estudis conclou que les dues teràpies són igual d'efectives, però que la incontinença posttractament és més comuna en pacients tractats amb TB. El cost del tractament amb TB és superior i és més invasiu, per la qual cosa molts grups situen la TB com a segona opció en cas que el tractament tòpic no sigui eficaç.⁹

Diltiazem s'ha comparat amb la TB en un estudi aleatoritzat amb 143 pacients. Els dos tractaments van ser igualment eficaços en el tractament de la fissura anal crònica (43% d'epitalització en ambdós tractaments i reducció del dolor en més del 50%, en 78% i 82% amb diltiazem i TB, respectivament). Els autors conclouen que els dos tractaments tenen una eficàcia similar.³²

Mesures quirúrgiques

El tractament definitiu de la fissura anal més eficaç és la cirurgia. Aquesta consisteix en la secció parcial de l'esfínter intern de l'anus i es coneix com a esfinterotomia lateral interna. L'índex de curació de l'esfinterotomia és de més del 90% dels pacients, i no hi ha diferències estadísticament significatives entre l'eficàcia clínica quan es comparen la tècnica oberta amb la tancada,⁶ tot i que la secció esfinteriana amb la tècnica oberta és més precisa segons estudis realitzats amb seguiment ecogràfic anal. L'altre procediment quirúrgic utilitzat en el tractament de la fissura és la dilatació anal. Hi ha diverses formes de fer una dilatació anal: manualment, amb dilatadors progressius i amb balons inflables. La dilatació manual forçada està contraindicada, ja que produeix lesions no controlades a l'esfínter anal i es relaciona amb incontinença fecal postdilatació greu fins a un 40%.⁸ El tractament amb balons inflables progressius sembla

que té bons resultats inicials, però falten més estudis prospectius.⁸ El problema més important amb totes les tècniques quirúrgiques són les conseqüències a llarg termini de la secció permanent de l'esfínter: la incontinença fecal. Aquesta incontinença està xifrada en un 30% de forma temporal (dies després del procediment) a 3-13% de forma definitiva.² Aquestes variacions tan importants de percentatges són degudes a les variacions en les publicacions: definició i classificació de la incontinença, diferents procediments analitzats, pacients no classificats en grups de risc major o menor i les diferències de resultats entre cirurgians especialitzats en patologia anal o no. És per aquesta incontinença potencialment acompanyant de la cirurgia que en els últims anys els tractaments farmacològics s'han utilitzat d'inici en una gran majoria de pacients.

La cirurgia s'ha comparat amb l'NTG, la TB i la nifedipina. Encara que els estudis mostren curació en el 60-70% dels pacients tractats amb mesures farmacològiques i en el 95-97% dels tractats amb mesures quirúrgiques, els estudis conclouen que el tractament farmacològic és la primera opció de tractament, especialment en els grups de risc per incontinença (múltiples, cirurgies anals prèvies, radioteràpia, etc.) donades les xifres més elevades de complicacions greus amb la cirurgia (incontinença entre el 7 i el 15%).^{2,9,33,34}

Cost dels tractaments

A la taula 1, es poden observar els costos aproximats per un mes de tractament. S'ha de tenir en compte que els tractaments tòpics tant de diltiazem com de nifedipina són fórmules magistrals, i també que els costos poden canviar si es tracten diversos pacients a la vegada amb TB i la dosi utilitzada en cada un d'ells.

Si bé hi ha un estudi recent que demostra que la TB pot ser més cost-efectiva que el tractament tòpic vasodilatador, cal esmentar que aquesta conclusió només és vàlida si es pot aprofitar el vial de la TB per al tractament de diversos pacients.⁷

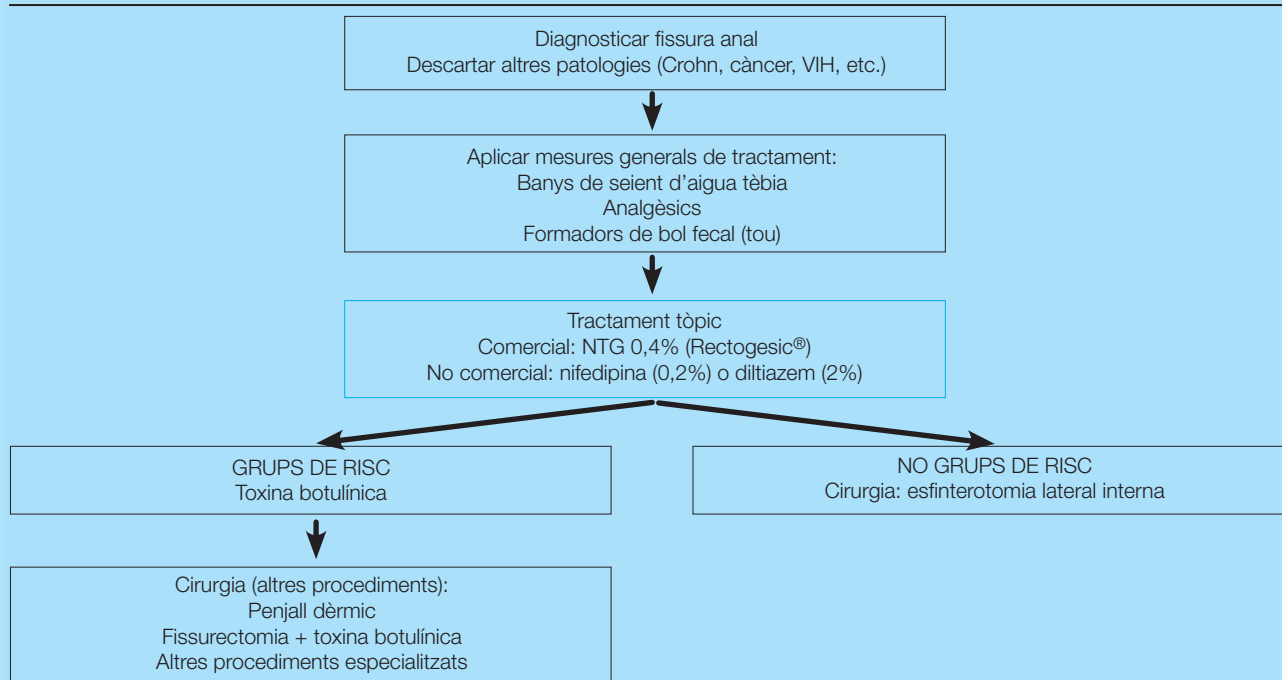
Taula 1. Tractaments actuals

Medicament	Preu	Comentaris
Nitroglicerina (0,4%) (Rectogesic®)	70 €	Comercialitzat Finançable pel CatSalut
Nifedipina (0,2%)	35 €*	Fórmula magistral No finançable pel CatSalut
Diltiazem (2%)	35 €*	Fórmula magistral No finançable pel CatSalut
Toxina botulínica tipus A (Botox®)	42, 63-85, 26 €**	Ús fora d'indicació a l'hospital 50 UI i 100 UI (vial)
Toxina botulínica tipus A (Dysport®)	284,16 €**	Ús fora d'indicació a l'hospital 500 UI (vial)
Toxina botulínica tipus A (Xeomin®)	42, 63-85, 26 €**	Ús fora d'indicació a l'hospital 50 UI i 100 UI (vial)

* Preu aproximat per un mes de tractament.

**Preus de referència (el cost és variable segons la dosi aplicada i el nombre de pacients tractats alhora). S'ha de considerar una relació aproximada d'1:3 quan s'utilitzi Dysport®.²⁶

Figura 1. Algoritme del tractament de la fissura anal



Recomanacions (algoritme d'actuació davant d'una fissura anal)

Tal com mostra la figura 1, una vegada aplicades les mesures generals, el tractament inicial recomanat és el tractament farmacològic tòpic (nifedipina, diltiazem o NTG). En cas de no-resposta i pertànyer a un grup de risc per incontinència, el següent pas seria el tractament amb toxina botulínica. L'última opció és la cirurgia feta per un cirurgià entrenat i amb experiència: esfinterotomia lateral interna en pacients sense risc i penjall dèrmic o altres procediments combinats en pacients de risc (fissurectomia amb aplicació de TB).

Bibliografia

- Maria G, Brisinda G. Chronic anal fissure: advances and insights in pathophysiology and treatment. *Gastroenterology* 2003; 125: 995-6.
- Garg P, Garg M, Menon GR. Long-term continence disturbance after lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013; 27: 104-17.
- Farouk R, Duthie G, MacGregor, AB, Bartolo DCC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37:424-9.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg.* 1996; 26:63-5.
- Lund JJ, Nyström PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, et al. An evidence-based algorithm for anal fissure. *Tech coloproctol.* 2006; 26:177-80.
- Ri N. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2009; 1:1-10.
- Brisinda G, Bianco G, Silvestrini N, Maria G. Cost considerations in the treatment of anal fissures. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 28: 1-15.
- Renzi A, Izzo D, DiSarno G. Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 2008; 26:121-7.
- Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2012 1;(CD003431).
- Jonas M, Barrett DA, Shaw PN, Scholefield JH. Systemic levels of glyceryl trinitrate following topical application to the anoderm do not correlate with the measured reduction in anal pressure. *Br J Surg.* 2001;12:1613-6.
- Lund JJ, Scholefield JH. Follow-up of patients with chronic anal fissure treated with topical glyceril trinitrate. *Lancet.* 1998; 31:1681-2.
- Jonas M, Lund JJ, Scholefield JH. Topical 0,2% glyceril trinitrate ointment for anal fissures: long term efficacy in routine clinical practice. *Colorectal Dis.* 2001; 31: 317-20.
- Graziano A, Svidler Lopez L, Lencinas S. Long term results of topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissures are disappointing. *Tech coloproctol.* 2001; 31: 143-7.
- Libertiny G, Knight JS, Farouk R. Randomised trial of topical 0,2% glyceril trinitrate and lateral internal sphincterotomy for the treatment of patients with chronic anal fissure: long-term follow-up. *Eur J Surg.* 2002; 31:418-21.

- Anònim. Anal fissure Hospital Episode Statistics 2006. Department of Health. Hospital episode statistics. [Internet]. [cited 2014 May 31]. [Disponible a: <http://www.hesonline.org.uk/Ease/servlet/ContentServer?siteID=1937&categoryID=675>. Accés: 20.6.2014]
- 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; 43:1359-62.
- Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, Scholefield JH. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1074-8.
- Cook TA, Humphreys MM, McC Mortensen NJ. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg.* 1999;86:1269-73.
- Agrawal V, Kaushal G, Gupta R. Randomized controlled pilot trial of nifedipine as oral therapy vs. topical application in the treatment of fissure-in-ano. *Am J Surg.* 2013; 8:748-51.
- Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryl-trinitrate ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis.* 2003;5:256-7.
- Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47:422-31.
- Ezri T, Susmalian S. Topical nifedipine vs. topical glyceril trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46:805-8.
- Ala S, Saeedi M, Hadianamrei R, Ghorbanian A. Topical diltiazem vs. topical glyceril trinitrate in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, double-blind trial. *Acta Gastro-enl Belg.* 2012; 8:438-42.
- Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the nonoperative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2012;15:19-26.
- Arslan K, Erenoglu B, Dogru O, Turan E, Eryilmaz MA, Atay A, et al. Lateral internal sphincterotomy versus 0.25 % isosorbide dinitrate ointment for chronic anal fissures: a prospective randomized controlled trial. *Surg Today.* 2013; 43:500-5.
- Brisinda G, Albanese A, Cadeddu F, et al. Botulinum neurotoxin to treat chronic anal fissure: results of a randomized _Botox vs.Dysport_ controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:695-701.
- Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long-term results after two different dosage regimens. *Ann Surg.* 1998; 228:664-9.
- Arroyo A, Pérez-Vicente F, Serrano P, Candela F, Sánchez A, Pérez-Vázquez MT, et al. Treatment of chronic anal fissure. *Cir Esp.* 2005; 78:68-74.
- Wan-Jin Shao, Guo-Chun Li, Zhi-Kun Zhang. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Col Dis* 2009; 24: 995-1000.
- Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestieri-Iltah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin E. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut.* 2001; 48:221-4.
- Berkel AEM, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM. Isosorbide dinitrate ointment versus botulinum toxin A (Dysport ®) as primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. *Colorectal Dis.* 2014 Mar (epub) DOI: 10.1111/codi.12615
- 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. 2012; 1:18-22.
- Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceril trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44:93-7.
- Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S, Kiri VA, Maringe C, Baig MK. Comparison of surgical vs chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2008 Jul;10:547-52.

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

- a) **Lixisenatida.** Tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en combinació amb medicaments hipoglucemiants i/o insulina basal quan aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionen un control glucèmic adequat. Descarregar PDF

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) Problemes de subministrament d'**undecanoat de testosterona** (Reandron® 1.000 mg/4 ml solució injectable). Descarregar PDF
- b) **Brot de febre hemorràgica pel virus d'Ebola.** Consells per als viatgers que van a Guinea, Libèria, Nigèria i Sierra Leone o que tornen d'aquests països. Enllaç

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) Trastorns musculoesquelètics induïts per gliptines. Ivabradina: noves dades sobre risc cardiovascular. Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS. [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya.](#)

Data de redacció: **Juny 2014**

En el proper número: **Novetats Terapèutiques (I)**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinars

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrideojos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Ramon Mora, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mònica Sanmartin, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, , Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

