

MANEJO DE LA FISURA ANAL

Eloy Espin Basany

Unidad de Cirugía Colorrectal
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

La fisura anal es una lesión de la piel del canal anal distal a la línea pectina que se acompaña de un aumento importante del tono del esfínter anal interno. Es una condición extremadamente común y motivo de muchas visitas urgentes. El síntoma más frecuente es el dolor. El dolor es característicamente muy intenso, comienza en el momento o minutos después de la defecación, puede durar de minutos a horas y se puede acompañar de sangrado, generalmente de poca cantidad. La fisura se presenta en la línea media posterior (90%) o anterior (10% en mujeres, de 1 a 5% en hombres). Si es múltiple o en situación lateral debemos descartar otras patologías anales (tuberculosis, sífilis, VIH, enfermedad de Crohn, etc.). El tratamiento de la fisura anal se basa en medidas generales y tratamiento farmacológico. Las medidas generales consisten en la aplicación de calor local, evitar la presencia de heces duras con laxantes o un aumento considerable de la ingesta de fibra y el uso de analgésicos. El tratamiento farmacológico se fundamenta en tres grupos: donantes de óxido nítrico (nitroglicerina), antagonistas de los canales del calcio (diltiazem, nifedipino) y toxina botulínica. Los resultados de estos tratamientos son ligeramente mejores que el placebo e inferiores a la cirugía. Si estos tratamientos fracasan, la mejor opción es la cirugía. Ésta es la esfínterotomía lateral interna, un procedimiento sin ingreso y con un éxito superior al 90% en cifras de curación, pero que puede acompañarse de morbilidad en forma de incontinencia en un 3-15% de los pacientes. La posibilidad de incontinencia postoperatoria es la razón fundamental por la que el tratamiento farmacológico es ahora la primera opción terapéutica, especialmente en los grupos de riesgo de incontinencia.

Palabras clave: fisura anal, tratamiento, toxina botulínica, diltiazem, nifedipino.

La fisura anal es un desgarro de la piel del canal anal distal a la línea pectina o dentada. Sus síntomas más característicos son dolor y sangrado. El dolor es muy intenso, comienza en el momento o minutos después de la defecación, puede durar de minutos a horas y se puede acompañar de sangrado, generalmente de poca cantidad. La fisura se puede encontrar en la línea media posterior (90%) o anterior (10%). Si es múltiple o en situación lateral debemos descartar otras patologías anales (tuberculosis, sífilis, VIH, enfermedad de Crohn, etc.), en las que el tratamiento es diferente al de la fisura anal idiopática y no se tratará en este monográfico. La fisura anal se puede diferenciar en dos grupos según la evolución: aguda o crónica. El 70% de los pacientes con fisura aguda responden al tratamiento farmacológico aplicado tópicamente durante 4-6 semanas. Las fisuras con evolución superior a 6-8 semanas son las crónicas. En general, las fisuras crónicas tienen bordes epiteliales, el esfínter anal interno es visible en el fondo de la úlcera y se puede identificar la papila hipertrófica.

Esta enfermedad que afecta a los dos sexos, tiene una incidencia del 11-13%¹ y es más común en gente joven y de mediana edad. Sus síntomas son altamente invalidantes en su fase aguda y con una gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Su tratamiento es muy efectivo en un gran número de pacientes. Los pacientes que no responden de forma satisfactoria al tratamiento farmacológico deben ser tratados con cirugía. La cirugía (esfínterotomía) tiene un alto índice de curación (95%). El índice de incontinencia postoperatoria es entre el 5 y el 14%.² Este índice disminuye si la cirugía se lleva a cabo por cirujanos entrenados y dedicados especialmente a la patología anal.

Fisiopatología

La causa fundamental de la fisura anal es idiopática. En un principio se creía que el traumatismo en el canal anal por el paso de heces duras era el motivo inicial de la fisura. Esta teoría no es muy convincente cuando sa-

bemos que menos del 25% de los pacientes con fisura anal tienen estreñimiento en el momento de aparición de la fisura, y que puede ocurrir en pacientes con diarrea. Hay diferentes estudios que han comprobado la relación directa entre la presencia de una fisura anal y un estado de hipertonía del esfínter anal interno en estudios hechos con manometría anal.³ Del mismo modo, hay estudios que mencionan la isquemia tisular como el mecanismo inicial de la fisura anal. Esta teoría se basa en estudios que demuestran menos flujo arterial en la zona posterior del canal anal.⁴ Estas dos teorías, de hecho, pueden ser complementarias, ya que en el momento en que se reduce el tono del esfínter anal interno hay una mejora significativa de la irrigación de la zona ulcerada, y esto provoca una curación progresiva de la úlcera y una mejora de la sintomatología causada por esta herida.⁵

Diagnóstico

El diagnóstico de la fisura anal es básicamente clínico: la presencia de síntomas típicos (dolor grave que aparece con la deposición) y la inspección anal en la que se puede visualizar la fisura al margen anal (no es necesario hacer anoscopia que, por otra parte, puede ser muy dolorosa). El diagnóstico diferencial se debe hacer con otras patologías anales menos comunes: cáncer anal, enfermedad de Crohn, etc. En estos casos el paciente presentará fisuras múltiples o de localización lateral. La realización de manometría anal no se recomienda de rutina por varias razones: un 19% de los hombres y 42% de las mujeres presentan fisura anal sin hipertonía y la realización de esta prueba es dolorosa. Por estas razones sólo se utiliza en casos muy seleccionados en los que se sospeche un riesgo grave de incontinencia fecal. La ecografía anal no está indicada en el diagnóstico de la fisura anal.

Tratamiento

El tratamiento de la fisura anal incluye tanto recomendaciones dietéticas como medidas locales y tratamiento farmacológico. La recomendación inicial debe ser la de relajar la zona perianal en forma de baños de asiento de agua tibia; disminuir el traumatismo de las heces con la ingesta adecuada de líquido y fibra, evitando tanto heces duras como diarreas, y la relajación de la hipertonía anal con tratamientos farmacológicos. La cirugía está indicada en los casos de fracaso de los tratamientos generales y farmacológicos.^{6,8}

Medidas generales

Ante el diagnóstico de fisura anal idiopática se han de recomendar siempre una serie de medidas generales. El éxito de estas medidas generales, cuando se dan sin tratamiento farmacológico acompañante, es del 87% en casos de fisura anal aguda (y 30% de recidivas) e inferior al 50% en los casos de fisura anal

crónica. La diferencia entre fisura anal aguda y crónica es muy arbitraria, por lo que en la actualidad la recomendación es combinar las medidas generales con las farmacológicas en todos los pacientes diagnosticados de fisura anal idiopática.

Las medidas generales son: baños de asiento de agua tibia o caliente, con el objetivo de relajar la musculatura esfinteriana anal y la ingesta aumentada de líquidos (1,5 litros / día) y fibra. Los suplementos de fibra durante un año después del tratamiento de la fisura anal se relacionan con una disminución de un 60% de las cifras de recidiva de fisura anal. La aplicación de tratamientos tópicos con anestésicos (lidocaína al 2%) no se recomienda porque no ha mostrado impacto en el índice de curación de la fisura anal.

Medidas farmacológicas

Las principales medidas farmacológicas en el tratamiento de la fisura anal son los donantes exógenos de óxido nítrico (ON), los antagonistas de los canales del calcio y la toxina botulínica. Los objetivos de estas medidas son las de reducir el tono del esfínter anal y aumentar el flujo sanguíneo de la zona anal.

Nitroglicerina

Los donantes de ON son nitroglicerina (NTG) y dinitrato de isosorbida (DNIS). Éstos se han administrado en forma tópica en la piel anal con el fin tanto de relajar el esfínter anal interno como de aumentar el flujo de sangre de forma local. La NTG se ha aplicado tanto al 0,2% como al 0,4%. El DNIS necesita administrarse 5 veces al día para conseguir la misma cantidad de nitrato que consigue la NTG con dos aplicaciones al día, es por eso que el nitrato de isosorbida no se utiliza de forma habitual en la clínica. La NTG se ha comercializado en nuestro país el 0,4% (Rectogesic® pomada rectal) y es el único medicamento registrado en el Estado español para aliviar el dolor asociado a la fisura anal.

La aplicación tópica de NTG produce cefaleas entre un 27 y un 50% de los pacientes.⁸ Éstas pueden aparecer en las dos o tres primeras semanas de tratamiento y duran entre 10 y 30 minutos. Generalmente responden a los tratamientos habituales de analgésicos, pero entre el 10% y 20% de los pacientes abandonan el tratamiento por las cefaleas.⁶ El dolor causado por la fisura comienza a mejorar entre el quinto y el séptimo día, pero el tratamiento debe mantenerse durante 8 semanas para aumentar las posibilidades de curación de la fisura. Un metanálisis de 75 estudios ha demostrado que la NTG es mejor que placebo en el índice de curación de la fisura anal (48,6% vs 37%, $p = 0,004$).⁹

Las cifras de recidiva publicadas son muy variadas y van del 17% al 67%.^{10, 14} Una parte importante de pacientes con recidiva pueden ser tratados de nuevo

con NTG tópica o con otras medicaciones tópicas y no necesariamente con cirugía, de hecho la cifra de cirugías por fisura anal ha disminuido en los últimos años entre un 60% y un 72%.¹⁵

Los pacientes con riesgo de hipotensión y los que toman sildenafil y otros inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 deben ser tratados con otras medicaciones por riesgo de hipotensión.

Antagonistas de los canales del calcio

Los antagonistas de los canales del calcio como diltiazem y nifedipino han demostrado producir relajación del esfínter anal interno y disminución de la presión de reposo del canal anal.¹⁶ Éstos han sido administrados tanto de forma oral como tópica. Las formas orales tienen el riesgo de aumentar los episodios de mareo y de hipotensión importante hasta un 5% de los pacientes y no son más efectivos que las formas tópicas.^{17, 19} Son un grupo de fármacos normalmente utilizados de primera línea de tratamiento o para pacientes resistentes a NTG.

No existe un preparado comercial disponible en nuestro país, por lo que deben prescribirse como fórmulas magistrales: diltiazem al 2% en gel tópico a base de propilenglicol y hidroetilcelulosa, o bien nifedipino al 0,2-0,5% en pomada a base de vaselina. Generalmente se prescriben asociados a lidocaína para ayudar a la resolución rápida del dolor causado por la fisura anal. Su eficacia es difícil de valorar en la literatura por el número escaso de trabajos publicados y por el seguimiento normalmente corto de los pacientes, pero en general parece que es tan eficaz como nitroglicerina (50-65%), pero con menos efectos secundarios como cefalea, que aparece en un 0-25% de los pacientes, es decir, la mitad de prevalencia en comparación con NTG (33-50%).^{20, 21}

Los estudios comparativos de nifedipino y diltiazem con NTG muestran más eficacia, recidivas similares y, en cambio, menos efectos adversos (rubor, cefalea).^{22, 23}

En una revisión sistemática de los estudios comparativos entre diltiazem y NTG que incluye 481 pacientes se concluyó que la efectividad y las tasas de recidiva son comparables, pero que los efectos adversos son menores en el tratamiento con diltiazem (RR = 0,48; 95% CI = 0,27- 0,86; p <0,01).²⁴

Por otra parte, DNIS se ha comparado con la cirugía en un estudio amplio (207 pacientes). La curación a los 6 meses fue del 77% (DNIS) y del 97% (cirugía). A los 12 meses la recidiva apareció en 4,8% (DNIS) y 1% (cirugía). De los pacientes tratados con cirugía, 6 fueron diagnosticados de incontinencia postoperatoria (ninguno en el grupo de DNIS). En 6 pacientes tratados con DNIS apareció cefalea, pero todos los casos respondieron fácilmente al tratamiento con paracetamol.²⁵

Toxina botulínica

La toxina botulínica (TB) es una de las proteínas sintetizadas por *Clostridium botulinum* que tiene efecto neuromuscular. Estos tratamientos son utilizados para inducir parálisis muscular local para la denervación temporal de los músculos secundario a la inhibición de la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares. Hay varias toxinas botulínicas (A, B, C, D, E, F y G). La toxina utilizada para el tratamiento de la fisura anal es la de tipo A. Actualmente está aprobado su uso en algunos trastornos espásticos (blefaroespasma, tortícolis espasmódica, estrabismo, etc.), pero no para la fisura anal, por lo que se hace **uso fuera de indicación**. Hay diferentes presentaciones comerciales, pero las utilizadas en el tratamiento de la fisura anal son tres: Botox® (50 y 100 UI / vial), Xeomin® (50 y 100 UI / vial) y Dysport® (500 UI / vial). La toxina botulínica se ha inyectado de diferentes formas y en diferentes dosis: unilateral o multilateral, en el borde, en la base o lejos de la fisura, en el esfínter anal interno, en el externo o en los dos, en dosis desde 5 hasta 50 UI (siendo la más habitual la de 50 UI), y en una o dos aplicaciones separadas por semanas. Esta variación tan grande de aplicación hace muy difícil la interpretación de los resultados descritos hasta ahora. Cuando se utiliza Dysport® debe considerarse una relación de dosis aproximada de 1:3, es decir, se inyectarán 150 UI.²⁶

Los primeros datos sobre la efectividad de TB describían un éxito superior al 80%,²⁷ pero en estudios posteriores se ha comprobado que la curación se obtiene alrededor del 50% con seguimientos superiores al año.^{5, 28} Esto es lógico dado el carácter temporal (de 2 a 4 meses de duración) de la relajación del esfínter tratado con TB.

Las complicaciones descritas son locales como hematoma o infección del lugar de administración (menos del 5% de casos), o generales como alergia a la toxina o incontinencia temporal (0-13%), todas ellas son dosis-dependientes pero poco frecuentes.

Un metanálisis con más de 270 pacientes demuestra superioridad de la cirugía en comparación con la TB (RR 1,31 [1,57, 1,50] 95% CI), un mayor beneficio absoluto de la cirugía (23%) y una recidiva mayor con la toxina (RR 5,83 [2,96, 11,49] 95% CI). La cirugía se asoció con más incontinencia anal (RR 0,08 [0,01, 0,59] 95% CI).²⁹ Las ventajas del tratamiento con TB son la facilidad de aplicación (se puede hacer en consultas) y que la aplicación es en una sola sesión. La principal desventaja es el alto coste del tratamiento.

Los resultados comparativos del tratamiento combinado de TB con NTG frente TB sola, en pacientes no respondedores a DNIS, no han demostrado superioridad de la combinación. Si bien la asociación a las 6 semanas de tratamiento tenía mejor índice de curación (66% vs 20%), esta superioridad no se encontraba ni a la semana 8 (73% vs 73%) ni a la 12 (60% vs 66%).³⁰

Los donadores de ON se han comparado también en varios estudios con TB. En un estudio reciente con un número escaso de pacientes se comparó DNIS con 60 UI de TB, y se obtuvieron tasas de curación superiores a DNIS, menos efectos adversos con TB y, en cambio, las recidivas fueron superiores en DNIS.³¹ NTG y TB se han comparado en varios estudios. El metanálisis de estos estudios concluye que las dos terapias son igual de efectivas, pero que la incontinencia postratamiento es más común en pacientes tratados con TB. El coste del tratamiento con TB es superior y es más invasivo, por lo que muchos grupos sitúan la TB como segunda opción en caso de que el tratamiento tópico no sea eficaz.⁹

Diltiazem se ha comparado con TB en un estudio aleatorizado con 143 pacientes. Los dos tratamientos fueron igualmente eficaces en el tratamiento de la fisura anal crónica (43% de epitelización en ambos tratamientos y reducción del dolor en más del 50%, en 78% y 82% con diltiazem y TB, respectivamente). Los autores concluyen que los dos tratamientos tienen una eficacia similar.³²

Medidas quirúrgicas

El tratamiento definitivo de la fisura anal más eficaz es la cirugía. Ésta consiste en la sección parcial del esfínter interno del ano y se conoce como esfinterotomía lateral interna. El índice de curación de la esfinterotomía es de más del 90% de los pacientes, y no hay diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia clínica cuando se comparan la técnica abierta con la cerrada,⁶ aunque la sección esfinteriana con la técnica abierta es más precisa según estudios realizados con seguimiento ecográfico anal. El otro procedimiento quirúrgico utilizado en el tratamiento de la fisura es la dilatación anal. Hay varias formas de hacer una dilatación anal: manualmente, con dilataadores progresivos y con balones inflables. La dilatación manual forzada está contraindicada, ya que produce lesiones no controladas en el esfínter anal y se relaciona con incontinencia fecal postdilatación grave hasta en un 40%.⁸ El tratamiento con balones hinchables progresivos parece que tiene buenos resulta-

dos iniciales, pero faltan más estudios prospectivos.⁸ El problema más importante con todas las técnicas quirúrgicas son las consecuencias a largo plazo de la sección permanente del esfínter: la incontinencia fecal. Esta incontinencia está cifrada en un 30% de forma temporal (días después del procedimiento) y un 3-13% de forma definitiva.² Estas variaciones tan importantes de porcentajes son debidas a las variaciones en las publicaciones: definición y clasificación de la incontinencia, diferentes procedimientos analizados, pacientes no clasificados en grupos de riesgo mayor o menor y las diferencias de resultados entre cirujanos especializados en patología anal o no. Es por esta incontinencia potencialmente acompañante de la cirugía que en los últimos años los tratamientos farmacológicos se han utilizado de inicio en una gran mayoría de pacientes.

La cirugía se ha comparado con el uso de NTG, TB y nifedipino. Aunque los estudios muestran curación en el 60-70% de los pacientes tratados con medidas farmacológicas y en el 95-97% de los tratados con medidas quirúrgicas, los estudios concluyen que el tratamiento farmacológico es la primera opción de tratamiento, especialmente en los grupos de riesgo para incontinencia (múltiparas, cirugías anales previas, radioterapia, etc.) dadas las cifras más elevadas de complicaciones graves con la cirugía (incontinencia entre el 7 y el 15%).^{2, 9, 33, 34}

Coste de los tratamientos

En la tabla 1, se pueden observar los costes aproximados para un mes de tratamiento. Hay que tener en cuenta que los tratamientos tópicos tanto de diltiazem como de nifedipino son fórmulas magistrales, y también que los costes pueden cambiar si se tratan varios pacientes a la vez con TB y la dosis utilizada en cada uno de ellos.

Si bien hay un estudio reciente que demuestra que la TB puede ser más coste-efectiva que el tratamiento tópico vasodilatador, cabe mencionar que esta conclusión sólo es válida si se puede aprovechar el vial de TB para el tratamiento de diversos pacientes.⁷

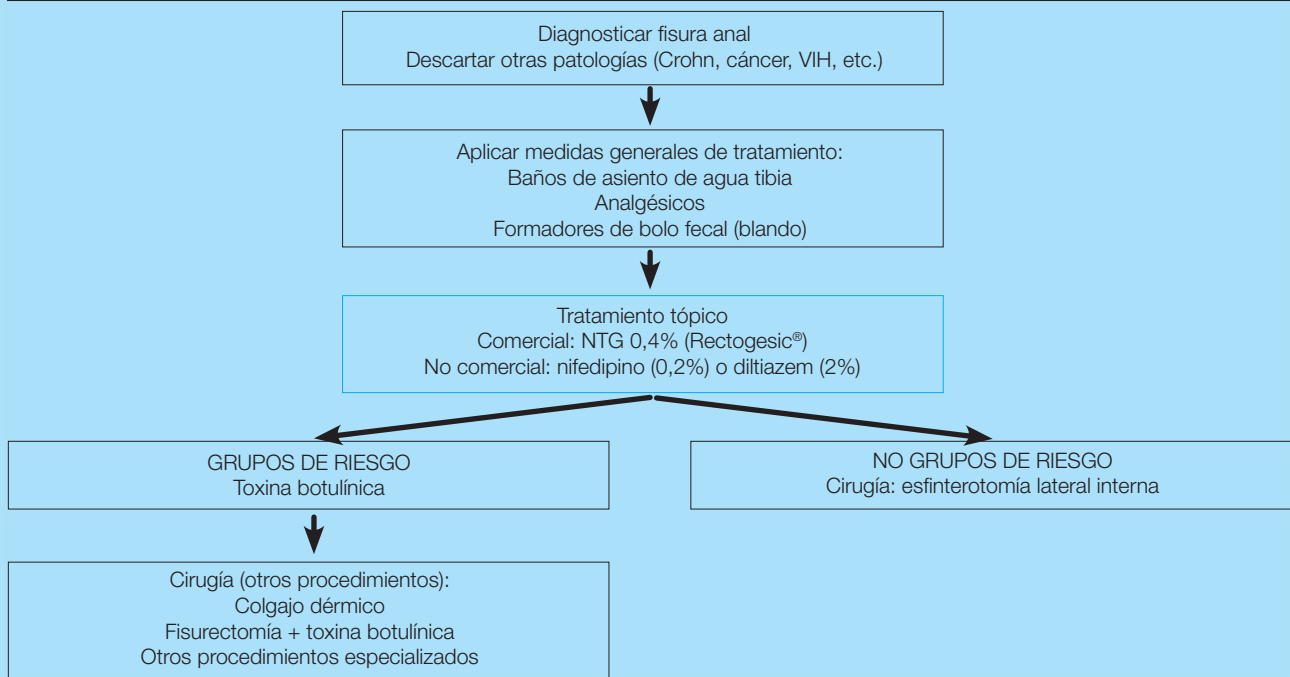
Tabla 1. Tratamientos actuales

Medicamento	Precio	Comentarios
Nitroglicerina (0,4%) (Rectogesic®)	70 €	Comercializado Financiable por CatSalut
Nifedipino (0,2%)	35 €*	Fórmula magistral No financiable por CatSalut
Diltiazem (2%)	35 €*	Fórmula magistral No financiable por CatSalut
Toxina botulínica tipo A (Botox®)	42, 63-85, 26 €**	Uso fuera de indicación en el hospital 50 UI y 100 UI (vial)
Toxina botulínica tipo A (Dysport®)	284, 16 €**	Uso fuera de indicación en el hospital 500 UI (vial)
Toxina botulínica tipo A (Xeomin®)	42, 63-85, 26 €**	Uso fuera de indicación en el hospital 50 UI y 100 UI (vial)

* Precio aproximado para un mes de tratamiento.

** Precios de referencia (el coste es variable según la dosis aplicada y el número de pacientes tratados al mismo tiempo). Se debe considerar una relación aproximada de 1:3 cuando se utilice Dysport®.²⁶

Figura 1 – Algoritmo del tratamiento de la fisura anal



Recomendaciones (algoritmo de actuación ante una fisura anal)

Tal como muestra la figura 1, una vez aplicadas las medidas generales, el tratamiento inicial recomendado es el tratamiento farmacológico tópico (nifedipino, diltiazem o NTG). En caso de no respuesta y pertenecer a un grupo de riesgo para incontinencia, el siguiente paso sería el tratamiento con toxina botulínica. La última opción es la cirugía hecha por un cirujano entrenado y con experiencia: esfinterotomía lateral interna en pacientes sin riesgo y colgajo dérmico u otros procedimientos combinados en pacientes de riesgo (fisurectomía con aplicación de TB).

Bibliografía

- 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.
- Fenzi 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 glyceryl trinitrate. *Lancet* 1998; 31:1681-2.
- Jonas M, Lund JJ, Scholefield JH. Topical 0,2% glyceryl 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.
- Liberty G, Knight JS, Farouk R. Randomised trial of topical 0,2% glyceryl trinitrate and lateral internal sphincterotomy for the treatment of patients with chronic anal fissure:

longterm follow-up. *Eur J Surg.* 2002; 31:418-21.

- Anónimo. Anal fissure Hospital Episode Statistics 2006. Department of Health. Hospital episode statistics. [Internet]. [cited 2014 May 31]. [Disponible en: <http://www.hesonline.org.uk/Ease/servlet/ContentServer?siteID=1937&categoryID=675>. Acceso: 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 glyceryl 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 glyceryl 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, Caddeu 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, Sestiery-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. *Ann Surg.* 2012; 255:18-22.
- Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceryl 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.

Fecha de redacci3n: **Juny 2014**

En el pr3ximo n3mero:

Butllet3 d'informaci3 terap3utica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcci3n: Francesc Brosa Llinares

Subdirecci3n: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinaci3n editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinaci3n de la Comisi3n de Informaci3 Terap3utica: Pilar L3pez Calahorra

Comit3 cient3fico: Rafel Albert3, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catal3n, Joan Costa, Laura Diego, Bego3a Eguileor, N3ria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M3 Jos3 Gaspar, Pilar L3pez, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrudejos, Eduardo L. Mari3o, Carlos Mart3n, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noem3 Vill3n

Secretaria t3cnica: Rosa Rebordosa Masip

Soporte t3cnico: Ced3mCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducci3n total o parcial de esta publicaci3n, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria T3cnica de la Comisi3n d'Informaci3 Terap3utica, Subdirecci3n General de Farm3cia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los n3meros publicados desde el a3o 1999 en:

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

El Butllet3 d'Informaci3 Terap3utica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

