



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. UNIDAD DE
COLOPROCTOLOGÍA DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA

**“Tratamiento de la fisura anal crónica con
diltiazem tópico. Estudio aleatorizado,
comparado con placebo”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

C O L O P R O C T O L O G O

P R E S E N T A

DR. HAMZEH BANDEH MOGHADDAM

ASESOR Y DIRECTOR:

DR. LUIS CHARÚA GUINDIC



México, D. F.

Julio de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Tratamiento de la fisura anal crónica con diltiazem tópico. Estudio aleatorizado, comparado con placebo”

DR. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA

Profesor Titular del Curso de Especialización de Coloproctología de la UNAM.

Teléfono: 2789-2000. Ext. 1045.

billyjimenez@hotmail.com Firma: _____

Dr. HAMZEH BANDEH MOGHADDAM

Residente de segundo año de la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México.

Teléfono: 2789-2000. Ext.1043.

bmhamzeh@hotmail.com Firma: _____

Dr. LUIS CHARUA GUINDIC

Medico Adscrito de la Unidad de Coloproctología.

Asesor y director de Tesis.

Teléfono y fax: 2789-2000. Ext. 1043.

luischarua@hotmail.com Firma: _____

I.- AGRADECIMIENTOS

A dios, gracias por permitir terminar otra etapa de mi vida.

A mis padres, Akram y Mehdi quienes me dieron la vida y con su amor, esfuerzo y dedicación me enseñaron a transitar en el sendero de la vida, gracias por su paciencia y apoyo, ya que a pesar de las distancias en ningún momento me sentí solo y fue cuando en realidad entendí el significado de la familia. Este trabajo así como todas las metas cumplidas hasta ahora son de ustedes.

A mis hermanos Rozbeh, Yeganeh y Yekta por su apoyo y comprensión.

A toda mi familia en especial a la familia Moreno Santillán, quienes siempre me brindaron su amor y confianza.

A la mujer de mi vida y pronto mi futura esposa, Paola, que iniciamos esta aventura hace once años, gracias por estar en otra etapa más de mi vida siempre con tu amor, comprensión y apoyo incondicional.

A mis maestros de la Unidad de Coloproctología: Dr. Luis Charúa Guindic, por depositar su confianza en mi, tanto para realizar este postgrado como para realizar este proyecto, ya entendí maestro que no solo hay que tener éxito profesional sino éxito en la vida.

Dra. Teresita Navarrete Cruces, Dra. Rosa Martha Osorio Hernández, Dr. Billy Jiménez Bobadilla y al Dr. Juan Antonio Villanueva Herrero, quienes con sus enseñanzas tanto dentro como fuera del quirófano me ayudaron no solo a ser mejor Cirujano sino mejor ser humano.

Al Hospital General de México, un Hospital suigeneris e inigualable.

A todo el personal que labora en la Unidad de Coloproctología y a todos mis pacientes que sin ellos no existiera este trabajo.

II. INDICE

I.- AGRADECIMIENTOS	4
II. INDICE	6
III. RESUMEN	8
IV. INTRODUCCIÓN.....	10
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	17
VI. JUSTIFICACIÓN:.....	18
VII. HIPÓTESIS:	19
VIII. OBJETIVO:	20
IX. ANALISIS ESTADÍSTICO:.....	21
X. DISEÑO Y DURACIÓN:.....	22
XI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:	23
XII. RECURSOS:	25
XIII. MATERIAL Y MÉTODOS:	26
XIV. RESULTADOS:	34
XV. DISCUSIÓN:	38
XVI. CONCLUSIONES:	40
XVII. GRÁFICOS Y TABLAS:	41
XVIII. ANEXO 1:.....	46

XIX. ANEXO 2: 53

XX. ANEXO 3: 57

XXI. BIBLIOGRAFÍA: 59

III. RESUMEN

Introducción: La fisura anal es una patología frecuente en la consulta del coloproctólogo y la esfinterotomía lateral interna parcial es el tratamiento más aceptado en la fase crónica; sin embargo, las complicaciones derivadas de ésta, en especial la incontinencia fecal, hacen necesario buscar otras alternativas de tratamiento como es la esfinterotomía química.

Objetivos: Conocer los resultados obtenidos en el manejo de la fisura anal crónica con diltiazem tópico al 2% aplicado en la región anal en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en el período comprendido de febrero a junio de 2011.

Material y métodos: Estudio prospectivo, comparado con placebo. Se incluyeron pacientes con fisura anal crónica y se distribuyó de manera aleatoria a dos grupos: grupo A quienes recibieron tratamiento con diltiazem tópico al 2% y el grupo B, quienes aplicaron crema inerte (placebo) por un mes, con seguimiento a 7, 21 y 60 días.

Resultados: 35 pacientes fueron incluidos en este estudio. 20 del grupo A y 15 del grupo B. Del grupo A, 15 pacientes curaron; del grupo B, únicamente un paciente curó.

Discusión: los reportes en la literatura internacional de la efectividad del diltiazem para la curación de la fisura anal es del 40 al 76%, en este estudio la efectividad fue del 75%. Otra de las ventajas del diltiazem observada fue la disminución franca de la sintomatología (dolor y rectorragia), comparado con el grupo placebo.

Conclusiones: el diltiazem tópico es un tratamiento con una eficacia de más del 70%. No obstante de lo anterior, la esfinterotomía lateral interna parcial sigue siendo el mejor tratamiento ya que más del 90% de los pacientes atendidos con esta modalidad logran la curación.

Palabras Claves: fisura anal, diltiazem tópico.

IV. INTRODUCCIÓN

La fisura anal es una lesión benigna semejante a las úlceras, que se presentan distales a la línea anorrectal del anodermo. La fisura anal es la causa más común de hemorragia y dolor anal que lleva al paciente a buscar atención médica proctológica. A pesar de que la prevalencia exacta de la fisura anal es desconocida, se calcula que representan entre del 6% al 15% de la consulta referida al proctólogo.^{1,2}

Aproximadamente el 90% de las fisuras anales se localizan en la comisura posterior del conducto anal. Afecta a todos los grupos etareos y predominan en la tercera y cuarta décadas de la vida^{1,2}. La presentación típica de una fisura anal incluye dolor anal (90.9%) que ocurre al defecar y posterior a ésta (el dolor no es proporcional al tamaño de la fisura); hemorragia (71.5%) que usualmente se observa en el papel higiénico, además de prurito anal, que generalmente es secundario a la secreción anal (45%).²

La fisura anal se clasifica en aguda y crónica. La fisura anal aguda tiene una evolución menor o igual a 4 semanas; se presenta como un desgarró del anodermo sin que se observen fibras musculares del esfínter anal interno. La fisura anal crónica es aquella que tiene una evolución mayor a 4 semanas y se caracteriza por la aparición de un colgajo cutáneo llamado hemorroide o colgajo centinela, papila anal hipertrófica y la identificación de las fibras transversales del esfínter anal interno.¹⁻³

Fisiopatología de la fisura anal

No se han podido demostrar todos los factores que intervienen en la formación de una fisura anal y se desconoce por qué algunas cicatrizan rápidamente sin dejar secuelas, y otras tienden a la cronicidad con gran sintomatología. Para algunos autores el origen es por isquemia, lo que explica el tipo de dolor y la ausencia de tejido de granulación.^{2,3} En contraste, otros lo asocian al traumatismo anal generado durante la defecación en pacientes con estreñimiento; sin embargo, en diversos estudios solo se ha detectado este antecedente en 20% de los casos.^{2,3}

Estudios histológicos y de flujo mediante ultrasonido doppler han puesto de manifiesto un déficit de vascularización en la comisura posterior del conducto anal en sujetos sanos.^{4,5} De hecho, la disposición en “Y” de las fibras musculares del esfínter en el rafe medio posterior produce una menor fijación del anodermo, que contribuye a su típica localización. La hipertonia del esfínter anal interno, casi constante, se suma a la pobre perfusión del anodermo.^{6,7}

Al lado de los clásicos conceptos de traumatismo, hipertonia e isquemia, se han propuesto otras hipótesis como: la presencia de anticuerpos anti-endoteliales que favorecen la isquemia,⁸ la proliferación neuronal perifisural⁹ o el déficit de producción de óxido nítrico.¹⁰

Tratamiento

El tratamiento de la fisura anal tiene como objetivo reducir la presión anal en reposo. Este va dirigido a facilitar la defecación (mediante el empleo de medidas dietéticas e ingesta de fibra), tratar el dolor en la fase aguda con analgésicos o antiinflamatorios y reducir la presión del esfínter anal interno con sediluvios. Si una fisura anal aguda no responde al tratamiento convencional, puede tender a la cronicidad. El tratamiento quirúrgico se ha indicado en la fisura anal crónica, pero el riesgo de que el paciente presente incontinencia fecal (0 a 30%) puede ser un problema importante que hay que atender.¹¹⁻¹⁴

Durante los últimos años, el tratamiento médico-farmacológico de la fisura anal crónica 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 sobre las fibras musculares del esfínter anal interno.¹⁵⁻²¹

El tono y la función del esfínter anal interno dependen de tres mecanismos: el tono basal intrínseco de las fibras musculares 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, por último, el sistema nervioso autónomo vía simpático y parasimpático posganglionar.²²⁻²⁴

Se han evaluado varias líneas de tratamiento farmacológico, entre ellas están:

1. Los nitratos orgánicos (como la nitroglicerina) son efectivos en el 50% a 75% de los pacientes sometidos a una terapia prolongada de 4 a 6 semanas. Estos son donadores de óxido nítrico que producen un aumento de GMPc ocasionando una reducción del calcio intracelular y como consecuencia la relajación del esfínter, entre ellos está el trinitrato de glicerilo y dinitrato de isosorbide. Sin embargo, esta terapia es poco tolerada por los efectos secundarios, entre ellos la cefalea.
2. La toxina botulínica tipo A es un tratamiento efectivo que disminuye el tono del esfínter inhibiendo la liberación neuronal de acetilcolina; sin embargo, su aplicación requiere de adiestramiento del personal médico, es costoso y existe riesgo de incontinencia fecal transitoria.²⁴
3. Los bloqueadores de canales de calcio como el diltiazem al 2% gel y el nifedipino, se han utilizado como una alternativa médica debido a que facilitan la relajación del esfínter anal interno, mejoran el flujo sanguíneo, disminuyen el dolor y por lo tanto aceleran la curación de la fisura.^{25,26} Con su uso la necesidad de esfinterectomía se evita hasta en 70%.²⁵
4. Los bloqueadores de los receptores alfa o la inhibición directa de los canales de calcio causa relajación (indoramin).

5. Los B agonistas (salbutamol) que aumentan el AMPc provocando el regreso del calcio al retículo sarcoplásmico.

La nifedipina y el diltiazem son drogas utilizadas en patología cardiovascular y que además se han utilizado en el tratamiento de la fisura anal, ya sea por vía oral o tópica en forma de gel. Ambas drogas tienen la ventaja con respecto a la nitroglicerina (NTG) o el dinitrato de isosorbide de poseer una vida media más corta y una mayor estabilidad. Promueven la cicatrización de las fisuras crónicas entre 65 a 95% por la disminución de la presión anal en reposo.²⁷⁻³⁰ Su acción se alcanza entre 3 y 5 horas posteriores a su aplicación tópica. Su uso durante 6 a 8 semanas ha demostrado un alto porcentaje de curación de las fisuras anales crónicas.³⁰ El efecto de cicatrización es mayor en la aplicación tópica (65%) con respecto a las forma oral (38%)⁶ y presenta menor incidencia de efectos secundarios en comparación con el dinitrato de isosobide. El diltiazem también ha sido utilizado para disminuir el dolor posterior a una hemorroidectomía. Se aplicada tres veces al día durante 7 días y se ha observado que disminuye el dolor de forma significativa en comparación con placebo.³¹

Farmacodinamia del diltiazem

Esta benzotiazepina inhibe los canales de Ca^{+2} dependientes del voltaje en el músculo liso vascular y en la fibra miocárdica a concentraciones menores que las necesarias para interferir en la liberación de calcio intracelular o para bloquear canales de calcio mediados por receptor.

Dentro del miocito cardiaco, el calcio se une a la troponina, los bloqueadores de calcio anulan el efecto de ésta última sobre el aparato contráctil, evitando que la actina y miosina interactúen para generar contracción. Así los bloqueadores de los canales de calcio ejercen efecto inotrópico negativo. El diltiazem también puede inhibir el intercambio de sodio y calcio mitocondrial. Todos los bloqueadores de los canales de calcio relajan el músculo liso vascular arterial, pero tienen muy poco efecto sobre el lecho venoso, de ahí que no afecten mucho la precarga cardiaca.³²

El diltiazem por vía intravenosa disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial, con un incremento reflejo de la frecuencia y gasto cardiaco. Posteriormente la frecuencia cardiaca disminuye por el efecto cronotrópico negativo del fármaco. El diltiazem es un antagonista de los canales del calcio y sus efectos parecen relacionados con su capacidad para inhibir el ingreso de calcio en el momento de la despolarización de las fibras musculares lisas cardíacas y vasculares.³² En la hipertensión el efecto relajante de las fibras musculares de los vasos se traduce en una disminución de la resistencia periférica. En la angina, el diltiazem produce aumento de la tolerancia al ejercicio, posiblemente por disminución de la demanda miocárdica de oxígeno, acompañado por reducción de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial sistémica, así como por un efecto vasodilatador coronario.³²

Farmacocinetica del diltiazem

El diltiazem se absorbe bien en el tubo digestivo y sufre un extenso metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad absoluta de alrededor del 40%. La unión a las proteínas plasmáticas es de 70 a 80% y no es alterada por concentraciones terapéuticas de digoxina, hidroclorotiazida, fenilbutazona, propranolol, ácido salicílico o warfarina. La vida media de eliminación plasmática del diltiazem es de aproximadamente 3 a 4.5 horas. También se ha detectado en plasma el metabolito desacetilado, que representa el 10 al 20% de la concentración del fármaco original y presenta una potencia de dilatación coronaria de 25 a 50% del diltiazem. La concentración terapéutica mínima plasmática se encuentra en el rango de 50 a 200ng/mL. La disminución en la función hepática produce aumento de la vida media y de la biodisponibilidad del diltiazem. No se han informado diferencias farmacocinéticas en pacientes con alteración de la función renal.³²

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La fisura anal es un padecimiento común en la consulta coloproctológica y el tratamiento clásico de esta enfermedad ha sido la esfinterotomía lateral interna parcial, pero el dolor postoperatorio, el costo hospitalario, el tiempo de incapacidad laboral y la posibilidad de incontinencia fecal, han promovido la creación de procedimientos que eviten estos inconvenientes.

En México, el empleo de fármacos tópicos para atender la fisura anal es poco utilizado, las causas más comunes son el alto costo de algunas sustancias como la toxina botulínica tipo A, y de otros medicamentos por sus efectos secundarios. El diltiazem tópico al 2% ha demostrado ser útil en el tratamiento de la fisura anal crónica, con rangos de curación de hasta 75%; sin embargo, en México no existen estudios que demuestren la efectividad de este medicamento en nuestra población.

VI. JUSTIFICACIÓN:

La fisura anal es una enfermedad común en la consulta de la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México. Esta se puede presentar en cualquier edad y sexo afectando la actividad social y laboral de los pacientes. A pesar de que el tratamiento más eficaz para esta patología es la esfínterotomía lateral interna parcial, sus complicaciones producen daño irreversible al esfínter anal interno, además de su contraindicación en pacientes con algún grado de incontinencia. Existen múltiples estudios que reportan tasas de mejoría con el tratamiento conservador a base de sediluvios y ablandadores de heces de 8 a 27%, en comparación con los tratamientos tópicos de relajantes musculares como son el trinitrato de glicerina y los bloqueadores de canales de calcio, que van de 39 a 75% de curación. El diltiazem tópico al 2% ha demostrado que reduce la necesidad de intervención quirúrgica en 50%. Los estudios experimentales y la medicina basada en evidencia tienen que continuar hasta encontrar un tratamiento no quirúrgico para esta enfermedad, por lo que se considera importante la realización de este protocolo de investigación.

VII. HIPÓTESIS:

El diltiazem gel al 2% aplicado en la zona perianal es eficaz en el tratamiento de la fisura anal crónica.

Hipótesis nula

No existen diferencias entre el tiempo de curación de la fisura anal crónica en pacientes que recibieron diltiazem gel al 2% aplicado 4 veces al día de manera local vs pacientes que fueron manejados de manera semejante pero que recibieron la aplicación de un gel inerte (placebo).

VIII. OBJETIVO:

- Evaluar la evolución de los síntomas relacionados a la fisura anal crónica en el grupo A y en el grupo B.
- Estimar el tiempo de curación en ambos grupos.
- Evaluar la tolerabilidad del diltiazem al 2% aplicado localmente cuatro veces al día.
- Monitorear el apego al tratamiento.
- Evaluar la seguridad de ambas preparaciones con base en el registro de eventos adversos.

IX. ANALISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de los datos obtenidos tras la evolución y seguimiento del paciente fue de tipo descriptivo de las frecuencias a través proporciones y medidas de resumen para las variables cuantitativas. La prueba de hipótesis Chi cuadrado se empleo para el análisis de casos que lograron la curación. EL nivel de significancia se estableció en un 95% con un valor $p < 0.05$.

X. DISEÑO Y DURACIÓN:

Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, simple ciego, realizado en la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México en el período comprendido de febrero a junio del 2011.

XI. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

El estudio se llevó a cabo en concordancia con la Declaración de Helsinki (1964) revisada en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West, RSA (1996) y Edimburgo (2000), Washington (2002) y las revisiones realizadas en la WMA General Assembly, en Tokio (2004).

El estudio fue conducido de acuerdo con:

ICH E 6: Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ ICH/ 135/95).

ICH E 3: Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports, Step 4 (CPMP/ICH/137/95).

Comité independiente de Ética e Investigación

Se proporciono al Comité de Ética e Investigación copia del protocolo/enmiendas del estudio, copia de la carta de consentimiento informado y copia del folleto del investigador, toda esta documentación se acompaña con una solicitud formal para la aprobación del protocolo y la autorización para su realización.

Carta de consentimiento informado

Antes de la inclusión al estudio, a cada paciente se le explico de manera detallada, clara y concisa, en qué consistió el estudio, los beneficios del mismo, los procedimientos que se llevarán a cabo, los posibles riesgos en cuanto a reacciones adversas que pudieran presentar. Todo lo anterior se anoto de forma clara y detallada en la carta de consentimiento informado. Cada paciente firmo dicha carta, si y sólo si, tuvo la certeza de que entendió a la perfección y a cabalidad la misma y después de que se resolvieron todas y cada una de las dudas.

La carta de consentimiento se lleno por duplicado, una vez firmadas, uno de los documentos originales se integro en el documento maestro y el otro documento se entrego al voluntario.

Confidencialidad de los voluntarios

Para mantener la confidencialidad de los sujetos participantes, la información se recabo durante el desarrollo de los estudios esta se identifico con las iniciales del voluntario y se le asigno un número y se manejo con estricta confidencialidad.

XII. RECURSOS:

El estudio se realizó desde la selección de pacientes y su seguimiento en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. El diagnóstico clínico, la inclusión de los pacientes así como el seguimiento y llenado de los formatos de reporte de caso se efectuó por los doctores Luis Charúa Guindic y Hamzeh Bandeh Moghaddam. Los materiales y equipos utilizados para el diagnóstico fueron otorgados por el Hospital General de México y el medicamento (diltiazem) fue otorgado por Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.

Se utilizó una computadora personal para archivar y procesar los datos con el programa Microsoft Word, Excel 2000 y SSPS.18.0 para Windows, con el fin de analizar los resultados.

XIII. MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del Estudio

Es un estudio prospectivo, aleatorizado, comparando con placebo.

Discusión del Diseño del Estudio

El número de pacientes necesarios para obtener una $p < 0.05$ con un poder del 80% tanto en los síntomas de dolor como en ardor o prurito es de 25 a 43 sujetos.

Los siguientes criterios se incorporaron para disminuir la variabilidad:

- Los voluntarios fueron asignados secuencialmente y de manera aleatorizada a uno de los dos tratamientos (diltiazem o placebo).
- La inclusión final de voluntarios dependió del cumplimiento satisfactorio de la lista de criterios de inclusión.
- Se especificaron las circunstancias que lleven a un voluntario a abandonar el estudio previo a la conclusión del mismo.

Selección de la muestra

Se seleccionaron 82 pacientes voluntarios en el mes previo al inicio del

estudio; de ellos, 35 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- A. La participación de los sujetos fue voluntaria de acuerdo con los lineamientos propuestos en la Ley General de Salud y se obtuvo su consentimiento informado de acuerdo a la ley antes señalada. Asimismo, se mantuvo las normas marcadas por la Declaración de Helsinki, la Revisión de Japón y las Buenas Prácticas Clínicas.
- B. Se incluyeron sujetos con diagnóstico de fisura anal crónica con una evolución mayor de 4 semanas.
- C. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años de edad y menores de 65 años.
- D. Se incluyeron sujetos en el que se identificaban fibras del esfínter anal interno en el lecho de la fisura.
- E. Se incluyeron pacientes tanto de sexo masculino como femenino.

Criterios de exclusión

- A. Mujeres embarazadas o lactando.

- B. Fisura anal posparto.
- C. Sujetos con cirugía proctológica previa.
- D. Sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal.
- E. Pacientes con ulceraciones anales atípicas.
- F. Pacientes con fisura anal aguda.
- G. Pacientes con fisura anal asociada a otras condiciones (leucemia, carcinoma, enfermedad de Crohn, VIH, sífilis, tuberculosis).
- H. Pacientes con enfermedades cardiovasculares.
- I. Pacientes con enfermedades concomitantes presentes al inicio del estudio tales como enfermedades de la colágena y tejido conectivo y enfermedades inmunológicas.
- J. Sujetos que hayan sido hospitalizados por cualquier problema proctológico durante los cuatro meses previos al inicio del estudio.
- K. Sujetos que hayan recibido fármacos en investigación dentro de los 60 días previos al estudio.

- L. Sujetos con intolerancia o alérgicos al diltiazem.
- M. Sujetos con antecedentes de abuso de drogas y alcoholismo.
- N. Incapacidad de cualquier tipo que imposibilite al paciente para entender la naturaleza, objetivo y posibles consecuencias del estudio.

Las enfermedades que se presenten durante el desarrollo del estudio (intercurrentes) se considerarán eventos adversos y serán documentadas en los formatos correspondientes y en caso de que aplique se deberá registrar en el formato de abandono del estudio correspondiente.

Criterios de eliminación

- A. Aquellos pacientes que no cumplan con las visitas requeridas en el protocolo.
- B. La presencia de eventos adversos graves (incluyendo enfermedades intercurrentes) que pudieran indicar la interrupción del medicamento en estudio.
- C. Si se registran circunstancias consideradas en los criterios de exclusión.

D. Si fuera necesaria la administración de cualquier medicamento además de los señalados previamente, independientemente si es necesaria por la ocurrencia de eventos adversos (incluyendo enfermedades intercurrentes) o por cualquier otra causa.

E. Evidencia de actitud no cooperadora durante el estudio

Medicamento del Estudio

Identificación del fármaco en investigación

Nombre	Angiotrofin gel al 2%
Forma farmacéutica	Gel
Ingrediente activo	Clorhidrato de Diltiazem, gel, 2g/100g
Vía de administración	Perianal
Régimen	Aplicar 1cm ³ (correspondiente a 8mg de diltia cuatro veces al día en la región perianal y de acue la tabla de aleatorización
Fabricante	Armstrong Laboratorios de México, S.A. de C.V.

Identificación del fármaco de referencia

Nombre	Placebo
Forma farmacéutica	Gel
Ingrediente activo	NE
Vía de administración	Perianal

Aleatorización de la muestra

Los sujetos candidatos fueron aleatorizados para recibir el medicamento del estudio. A cada voluntario se le asigno de manera secuencial conforme fueron aceptando participar una de los dos posibles tratamientos de acuerdo a la siguiente tabla de aleatorización:

Tabla de Aleatorización:

No. de voluntario	Tratamiento
1	A
2	A
3	B
4	B
5	A
6	A
7	B
8	B
9	B
10	B
11	B
12	B
13	A
14	A
15	A
16	A

17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	B
27	B
28	A
29	B
30	B
31	B
32	B
33	B
34	A
35	A

En el Grupo A los pacientes fueron tratados con diltiazem tópico 4 veces al día y el Grupo B con crema inerte a base de petrolato (placebo). Ambos grupos recibieron indicación para la realización de sediluvios dos veces al día y plantago ovata 3.5gr/día. Este tratamiento se continuó por un mes con un seguimiento en la consulta externa de la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México en los días

7, 21 y 60 posterior a la primera consulta. Durante este seguimiento se evaluó intensidad del dolor, hemorragia, cicatrización de fisura anal así como tiempo de cicatrización.

XIV. RESULTADOS:

Los grupos quedaron constituidos por 20 pacientes en el grupo A y 15 en el grupo B. Los grupos presentaron una distribución homogénea en cuanto al sexo, edad, localización de la fisura, tiempo de evolución y sintomatología. En el grupo A, cinco (25%) fueron masculinos y 15 (75%) femeninos; para el grupo que recibió el tratamiento B, nueve (60%) fueron masculinos y seis (40%) femeninos. La distribución de la edad fue homogénea, con una media de 44 años para el grupo A (26 a 65) y 40 para el grupo B (26 a 58). En cuanto a la localización anatómica de la fisura anal; en el grupo A, tres pacientes (15%) presentaban la fisura en la comisura anterior (CA); 14, (70%) en la comisura posterior (CP) y tres (15%), en ambas comisuras. En el grupo B, un paciente (6.7%) en la CA; 13 (86.7%), en la CP y uno (6.7%), en ambas comisuras. Los pacientes de ambos grupos durante el interrogatorio y la exploración física refirieron presentar dolor, rectorragia y prurito anal en la primera consulta. La distribución por grupo fue homogénea la sintomatología. En lo relacionado al dolor, en ambos grupos el 100% expresaron tener dolor intenso en la primera revisión. La rectorragia en los pacientes tratados en el grupo A se presentó hemorragia leve en 17 (85%) y moderado, en tres (15%); en el grupo B, 15 (100%) presentó hemorragia leve. El prurito fue referido en dos (10%) de los pacientes del grupo A (Tabla 1 y Gráfico 1).

A los pacientes se les dio seguimiento durante sus consultas programadas a los 7, 21 y 60 días de su ingreso al tratamiento. El 100%

de ambos grupos cumplieron con las 4 consultas. Durante su seguimiento, en ambos grupos, ningún paciente presentó algún tipo de evento adverso. En el grupo A solo un paciente (5%) reportó aumento del prurito anal tras la administración tópica del diltiazem. En cada consulta los pacientes realizaban una evaluación objetiva y subjetiva de su avance (Tabla 2 y 3). En el grupo A, en su primer evaluación, todos refirieron una evolución satisfactoria, a diferencia de grupo B, donde solo lo refirieron nueve pacientes (60%). En la segunda visita (21 días), 18 (90%) de los pacientes del grupo A informó que había percibido una franca mejoría, en comparación con el grupo B que solo 10 (66.7%) lo presentó. En la última visita (60 días), 18 (95%) del el grupo A referían una evolución satisfactoria, en cambio en el grupo B solo en nueve pacientes (60%) (Gráfico 2).

La percepción previa presentó la misma tendencia que la evolución de los síntomas. El dolor fue el síntoma que tuvo mayor cambio tras la administración del diltiazem tópico. En el grupo A, pasó de un dolor intenso referido en el 100% de los casos al inicio del tratamiento a un dolor leve en 19 pacientes (95%) en su primera visita; cinco (25%), en la segunda y tercera visita, desapareciendo en el 75% de los pacientes al final del tratamiento. En el grupo B, el cambio fue menos pronunciado tras el inicio del tratamiento, el dolor intenso paso de referirse en el 100% a únicamente 20% (tres pacientes) en su primer revisión, moderado en el 60% (nueve pacientes) y leve en el 20% (tres pacientes). Para la segunda revisión ya no refieren dolor intenso, solo el 60% (9) refiere percibirlo moderadamente y el 40% (6) leve. Y para el

final del seguimiento en este grupo uno de cada 3 ya no refería dolor (Gráfico 2).

La rectorragia en el grupo A tuvo un descenso considerable que pasó del una rectorragia leve en 17 (85%) a desaparecer en 19 (95%) de los pacientes en su primera revisión y en su totalidad para el final del seguimiento. En el grupo B el 100% presentó hemorragia leve al inicio, ocho (53.3%) persistió a la primer revisión; cuatro (26.7%) a la segunda y para la tercera revisión aumento a seis (40%) de los pacientes. El prurito anal tuvo un comportamiento diferente, en el grupo A éste lo refirieron solo dos pacientes (10%) al inicio disminuyendo a uno (5%) al final del estudio. En el grupo B este síntoma no fue referido sino hasta la segunda revisión por dos pacientes (13.3%) que además persistió hasta el final del estudio.

La curación de la fisura anal se observó, de manera significativa (X^2 : 16.12, $p < 0.05$), en un alto porcentaje a quienes se les aplicó el diltiazem [15 pacientes (75%) con una $p < 0.05$], a diferencia del grupo B en la que curó un enfermo [1 paciente (6.7%) con una $p < 0.05$] (Figura 1). Cabe mencionar que los pacientes del grupo B que no presentaron curación [14 pacientes (93.3%) con una $p < 0.05$] no aceptaron después de terminar su seguimiento durante 60 días ingresar al tratamiento con diltiazem. Los pacientes que no lograron la curación tras 60 días de administración tópica del diltiazem fueron tratados con esfinterotomía lateral interna parcial [5 pacientes (25%) con una $p < 0.05$], al igual que los pacientes del grupo B [14 pacientes (93.3%) con una $p < 0.05$]. La curación de los pacientes en el grupo A se presentó en ocho (40%) a

los 21 días y en siete (35%) a los 60 días del inicio del estudio. En comparación para el grupo B en uno (6.7%) logró la curación a los 60 días. El resto de los pacientes no tuvieron éxito con este segundo tratamiento. Estos últimos fueron evaluados y tratados quirúrgicamente con esfínterectomía lateral interna parcial para lograr la curación.

XV. DISCUSIÓN:

El tratamiento de la fisura anal crónica se basa en la disminución en la presión del esfínter anal interno, esta se puede lograr ya sea con el tratamiento farmacológica (esfinterotomía química) o con tratamiento quirúrgico,^{1,2,33} en cuanto al primero hay varios medicamentos reportados y aceptados; sin embargo, los más utilizados son el trinitratos de glicerina al 0.2%, el diltiazem tópico al 2% y la toxina botulínica tipo A.^{33,34} Con los tratamientos tópicos existen, hay series que reportan hasta un 76% de curación; sin embargo, estos resultados difiere entre trinitrato de glicerina (TNG) y el diltiazem. Poh y col. reportaron un rango de curación entre 40 a 68% para TNG con recurrencia de hasta 50%.³²⁻³⁴ Los mismo autores atreves de su revisión, mencionan rangos de curación entre el 67 a 89% para el diltiazem con recurrencias de hasta 11.8%. En este estudio podemos observar 75% de éxito para los pacientes a los cuales se les aplicó diltiazem gel al 2%, esto es similar a lo reportado por otros autores como Sajid y col.³⁴ En cuanto a los cinco pacientes en quienes no se tuvo éxito para la curación, los pacientes demostraron mejoría significativa de su sintomatología (dolor y rectorragia). Consideramos necesario un seguimiento mas prolongados con estos pacientes para ver el porcentaje de recurrencia. Fernández-García y col.³³ en un estudio publicado en 2009, con un seguimiento hasta de 2 años, reportaron recurrencias del 50%; sin embargo, el punto importante es que se logró evitar 50% de procedimientos quirúrgicos. En cuanto a las complicaciones y efectos secundarios, la principal complicación del

diltiazem es la dermatitis perianal, reportada en 10% de los pacientes;^{35,36} en este estudio únicamente un paciente (5%) presentó esta complicación, sin ningún otro efecto secundario. Este es el primer estudio realizado en México y consideramos necesarios más estudios comparativos de diltiazem con otras alternativas como la toxina botulínica tipo A y con el tratamiento quirúrgico.

XVI. CONCLUSIONES:

El diltiazem es una buena alternativa para el tratamiento de la fisura anal crónica, con éxito de hasta 76% para la curación y mejoría sintomatológica a partir de la primera semana de tratamiento. Es útil como primera línea de tratamiento, evitando hasta 50% de las intervenciones quirúrgicas. No obstante de lo anterior, la esfinterotomía lateral interna parcial sigue siendo el tratamiento de elección para la fisura anal crónica con un éxito reportados por arriba del 90%.

XVII. GRÁFICOS Y TABLAS:

	Grupo A	Grupo B
Número	20	15
Sexo (H/M)	5/15	9/6
Edad (años)		
Media	44	26-65
Rango	40.5	26-58
Localización		
Comisura anterior	3 (15%)	1 (6.7%)
Comisura posterior	14 (70%)	13 (86.7%)
Ambas comisuras	3 (15%)	1 (6.7%)
Tiempo de evolución (días)		
Media	178.5	112
Rango	60-365	90-180
Sintomatología		
Dolor	20 (100%)	15 (100%)
Rectorragia		
Leve	17(85%)	15 (100%)
Moderada	3 (15%)	0 (0%)
Prurito	2 (10%)	0 (0%)

Tabla 1.- Características generales de los grupos.

	Grupo A			
Días	0	7	21	60
Satisfactoria		20 (100%)	18 (90%)	19 (95%)
No satisfactoria		0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)
Intenso	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Leve	0 (0%)	19 (95%)	5 (25%)	5 (25%)
Sin dolor	0 (0%)	0 (0%)	15 (75%)	15 (75%)
Leve	17 (85%)	1 (5%)	2 (10%)	0 (0%)
Moderado	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
No se presentó	0 (0%)	19 (95%)	18 (90%)	20 (100%)
Si	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
No	18 (90%)	19 (95%)	19 (95%)	19 (95%)

Tabla 2.- Evaluación objetiva y subjetiva de la evolución del grupo A.

	Grupo B			
Días	0	7	21	60
Satisfactoria		9 (60%)	10 (66.7%)	9 (60%)
No satisfactoria		6 (40%)	5 (33.3%)	6 (40%)
Intenso	15 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Moderado	0 (0%)	9 (60%)	9 (60%)	5 (33.3%)
Leve	0 (0%)	3 (20%)	6 (40%)	5 (33.3%)
Sin dolor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (33.3%)
Leve	15 (0%)	8 (53.3%)	4 (26.7%)	6 (40%)
Moderado	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	0 (0%)
No se presentó	0 (0%)	7 (46.7)	9 (60%)	9 (60%)
Si	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
No	15 (0%)	15 (0%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)

Tabla 3.- Evaluación objetiva y subjetiva de la evolución del grupo B.

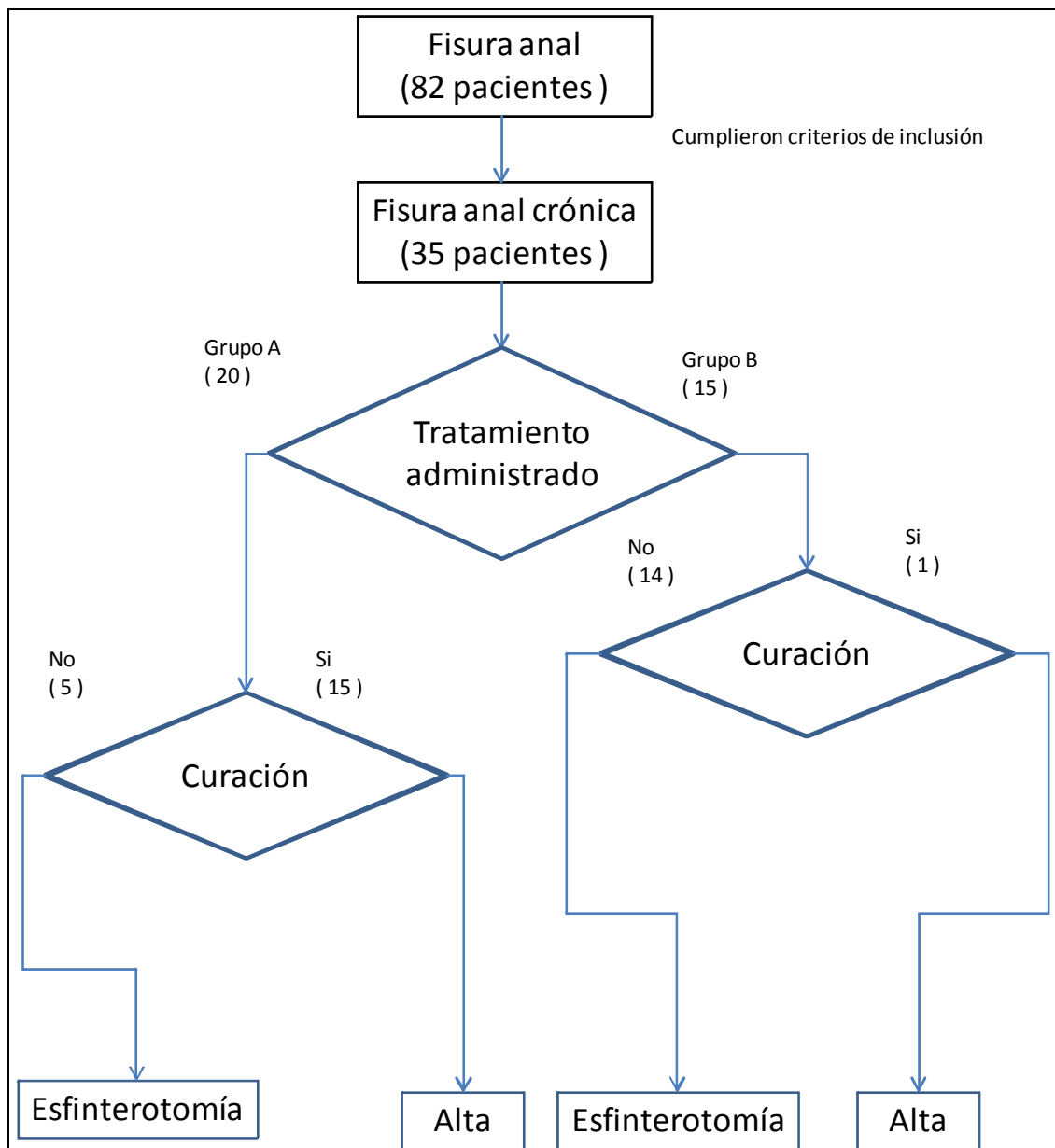
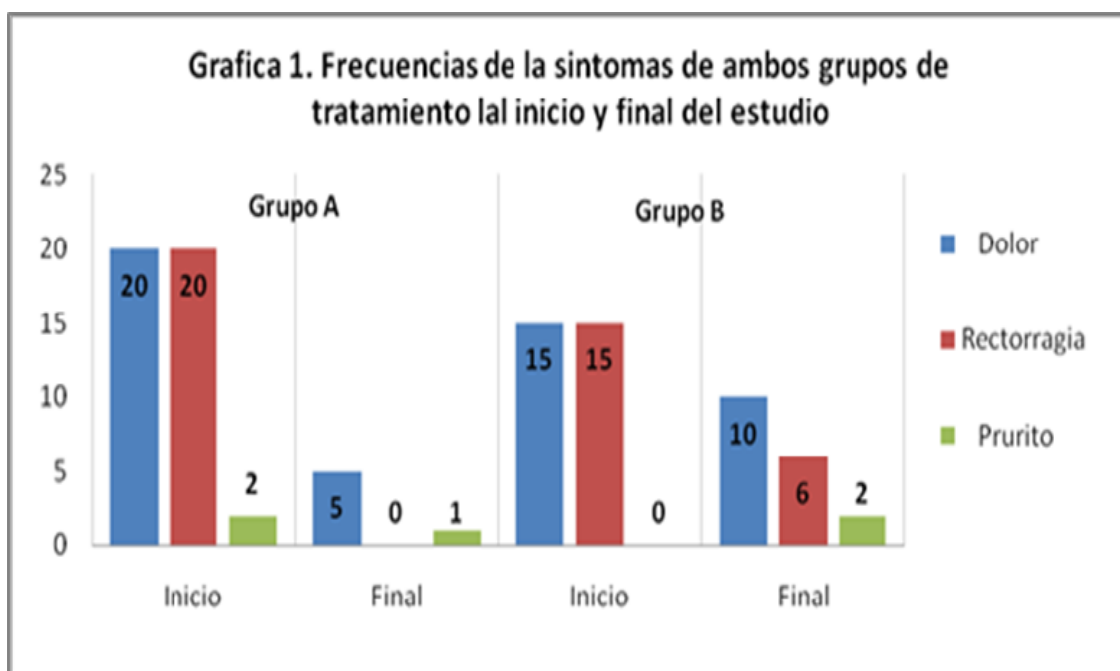
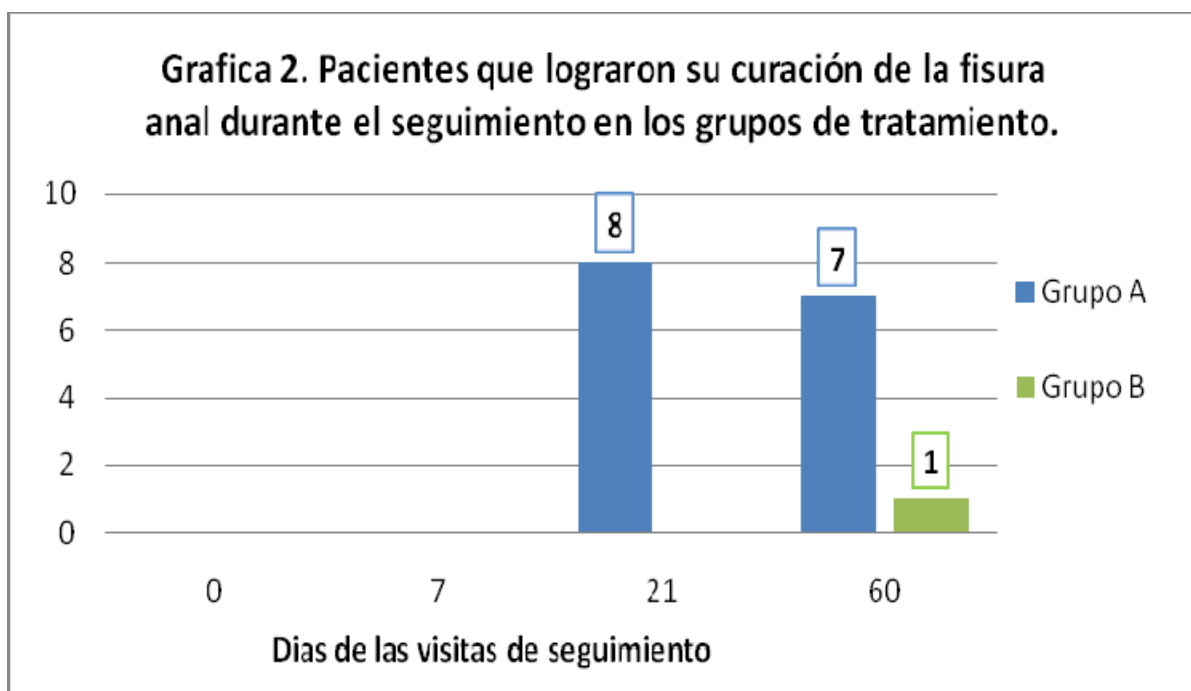


Figura 1.- Esquema de actuación y resultados globales.





XVIII. ANEXO 1:**Hoja de recolección de datos y seguimiento****GENERALIDADES**Nombre: _____ Folio:

Expediente: _____ Historia: _____ Tel: _____

1. Fecha de consulta: mes/ año. / 2. Lugar de residencia:

1.- D.F.

2.- Estado de México

3.- Otro, especifique: _____

3. Género:

1.- Masculino

2.- Femenino

4. Edad:

Especificar en años

5. Escolaridad:

1.- Sin escolaridad

2.- Primaria

3.- Secundaria

4.- Preparatoria

5.- Técnico

6.- Profesional

7.- Posgrado

6. Ocupación:

1.- Desempleado / jubilado

2.- Empleado

3.- Comerciante

4.- Profesionista

5.- Otro, especifique _____

7. Médico a cargo:

1.- Dr. Luis Charúa Guindic

2.- Dra. Teresita Navarrete Cruces

3.- Dra. Rosa Martha Osorio

4.- Dr. Billy Jiménez Bobadilla.

5.- Juan Antonio Villanueva Herrero

8. Antecedentes personales patológicos:
- 1.- Diabetes Mellitus
 - 2.- Hipertensión arterial
 - 3.- H.I.V.
 - 4.- Neoplasias, especifique: _____
 - 5.- Quirúrgicos, especifique: _____
 - 6.- Otros, especifique: _____

PADECIMIENTO ACTUAL

9. Inicio de síntomas: / /
Especificar en días/ meses/ años

10. Presencia de dolor:
- 1.- Si
 - 2.- No

11. Localización del dolor:
- 1.- Anal
 - 2.- Rectal
 - 3.- Glúteos
 - 4.- Combinación de las anteriores,
especificar: _____

12. Manifestación del dolor:
- 1.- Al evacuar
 - 2.- Al sentarse
 - 3.- Al caminar
 - 4.- Constante
 - 5.- Combinación de las anteriores,
especificar: _____

13. Tipo de dolor:
- 1.- Ardoroso
 - 2.- Punzante
 - 3.- Lacerante
 - 4.- Tenebrante
 - 5.- Cólico
 - 6.- Combinación de los anteriores,
especificar: _____

14. Duración del dolor:
Especificar en horas

15. Malestar general
- 1.- Si
 - 2.- No (pasar a pregunta 17)

16. Tiempo con malestar general:
 Especificar en días
17. Disuria:
 1.- Si
 2.- No (pasar a pregunta 19)
18. Tiempo con disuria:
 Especificar en días
19. Prurito anal:
 1.- Si
 2.- No (pasa a pregunta 23)
20. Tiempo con prurito anal:
 Especificar en días
21. Intensidad del prurito anal:
 1.- Baja intensidad
 2.- Moderada intensidad
 3.- Alta intensidad
22. Duración del prurito anal: /
 Especificar en horas/ minutos
 En caso de ser continuo anotar "c"
23. Fiebre:
 1.- Si
 2.- No (pasa a pregunta 25)
24. Intensidad de la fiebre: . ° c
 Especificar en grados centígrados
 En caso de no haberse tomado
 la temperatura anotar "c"
25. Sangrado trasanal:
 1.- Si
 2.- No (pasar a pregunta 29)
26. Características del sangrado trasanal:
 1.- Rojo brillante
 2.- Rojo oscuro
27. Presentación del sangrado trasanal:
 1.- Gotas
 2.- Chorro
 3.- Manchado del papel de aseo
 4.- Manchado de las heces
 5.- Combinación de las anteriores,
 especificar: _____

28. Duración del sangrado transanal:
 Especificar en días
 En caso de ser constante anotar "c"
29. Frecuencia de las evacuaciones:
 1.- 1 vez por semana
 2.- 3 a 5 por semana
 3.- 1 a 3 por día
 4.- Más de 3 por día
30. Características de las evacuaciones:
 1.- Formado
 2.- Escíbalos
 3.- Pastosas
 4.- Líquidas
 5.- Combinación de las anteriores,
 especificar: _____
31. Esfuerzo al evacuar:
 1.- Si
 2.- No (pasar ala pregunta 33)
32. Duración del esfuerzo al evacuar
 Especificar en minutos
33. Sensación de evacuación completa:
 1.- Si (pasar a pregunta 35)
 2.- No
34. Tiempo en que reintentar completar /
 la evacuación:
 Especificar en horas/ minutos
 En caso de no reintentar anotar "c"
- EXPLORACIÓN DE LA REGIÓN ANOPERINEAL**
35. Presencia visible de fisura anal:
 1.- Si
 2.- No (pasar a la pregunta 37)
36. Localización visible de la fisura anal
 1.- Comisura anterior
 2.- Comisura posterior
 3.- Ambas comisuras
 4.- Región lateral derecha
 5.- Región lateral izquierda
 6.- Combinación de las anteriores
 especificar: _____

37. Dolor a la palpación perianal:
- 1.- Si
 - 2.- No (pasar a pregunta 39)
38. Localización del dolor a la palpación perianal:
- 1.- Comisura anterior
 - 2.- Comisura posterior
 - 3.- Ambas comisuras
 - 4.- Región lateral izquierda
 - 5.- Región lateral derecha
 - 6.- Combinación de las anteriores,
especificar: _____
39. Presencia de colgajo cutáneo:
- 1.- Si
 - 2.- No (pasar a pregunta 41)
40. Localización del colgajo:
- 1.- Comisura anterior
 - 2.- Comisura posterior
 - 3.- Ambas comisuras
 - 4.- Región lateral izquierda
 - 5.- Región lateral derecha
 - 6.- Combinación de las anteriores,
especificar: _____
- DIAGNÓSTICO**
41. Diagnóstico:
1. Fisura anal crónica
 2. Fisura anal aguda
 3. Otros, especificar: _____
42. El diagnóstico se realizó por:
- 1.- Clínica (pasar a pregunta 44)
 - 2.- Estudios de gabinete
43. Estudios de gabinete utilizados para realizar el diagnóstico:
- 1.- Ultrasonido endoanal
 - 2.- Toma de biopsia
 - 3.- Estudio endoscópico
 - 4.- Cultivos
 - 5.- Otros, especifique _____

TRATAMIENTO

44. Manejo médico:
- 1.- Dieta
 - 2.- Sediluvios
 - 3.- Analgésicos
 - 4.- Antibióticos
 - 5.- Del 1 al 3
 - 6.- Del 1 al 4
 - 7.- Hospitalización
45. Se aplicó el diltiazem:
- 1.- Sí
 - 2.- No (pasar a la pregunta 48)
46. Número de aplicaciones del diltiazem por día:
- 1.- Una
 - 2.- Dos
 - 3.- Tres
 - 4.- Cuatro
 - 5.- Cinco
47. Efecto secundario por la aplicación del diltiazem:
- 1.- Cefalea.
 - 2.- Dermatitis
 - 3.- Prurito anal
 - 4.- Somnolencia
 - 5.- Cambios de humor

SEGUIMIENTO

- | | 7 días | 21 días | 6º días |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 48. Evolución en la consulta de seguimiento: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.- Satisfactoria | | | |
| 2.- Insatisfactoria | | | |
| 49. Persiste con dolor anal: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.- Sí | | | |
| 2.- No (pasar a la pregunta 51) | | | |
| 50. Tiempo de duración del dolor: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Especificar en horas. | | | |
| 51. Persiste sangrado transanal: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 1.- Sí | | | |
| 2.- No (pasar a la pregunta 53) | | | |

52. Características del sangrado:
- 1.- Gotas
 - 2.- Chorro
 - 3.- Manchado del papel de aseo
 - 4.- Manchado de las heces
 - 5.- Combinación de las anteriores,
especificar: _____
53. Presencia de la fisura a la exploración:
- 1.- Sí
 - 2.- No
54. Presencia de incontinencia:
- 1.- Sí
 - 2.- No
55. Incontinencia a:
- 1.- Gases
 - 2.- Heces líquidas
 - 3.- Heces sólidas
56. Frecuencia de la incontinencia:
- 1.- Diario
 - 2.- 1 a 3 veces por semana
 - 3.- 4 a 6 veces por semana

XIX. ANEXO 2:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo de la investigación

“Tratamiento de la fisura anal crónica con diltiazem tópico. Estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo”

1. Investigación con riesgo mínimo.

Formato

Se me ha invitado a participar en un estudio que evalúa la eficacia de un medicamento llamado diltiazem comparado con el tratamiento conservador. Esto es importante ya que los conocimientos obtenidos en esta investigación pueden ayudar a mejorar el tratamiento de los pacientes con fisura anal crónica.

Lo considero importante ya que los datos obtenidos en esta investigación contribuirán a mejorar el conocimiento sobre la evolución de los pacientes con fisura anal.

La fisura anal crónica es una patología común en la consulta de coloproctología con buena respuesta al tratamiento quirúrgico sin embargo por el riesgo de la incontinencia fecal, complicación mas

temida de esta técnica, surge la necesidad de buscar alternativas en el tratamiento de esta patología. Por lo tanto los objetivos de esta investigación es medir la eficacia del diltiazem en el tratamiento de la fisura anal.

Estoy conciente de que al ser un tratamiento con sustancia química, puedo tener complicaciones como sensibilidad al tratamiento, prurito anal entre otras. Además consentiré que se me administren medicamentos que ayuden a mi mejoría.

Por lo tanto, los objetivos de esta investigación son: evaluar a los pacientes sobre la mejoría de la fisura anal con diltiazem y comparar esta con manejo conservador.

2. Mi participación consistirá en permitir el tratamiento local y seguir las indicaciones medicas otorgadas por medico tratante y contestar un cuestionario al mes, a los tres y seis meses, durante mis consultas de seguimiento.
3. contestar estos cuestionarios no retomara mas de 20 minutos de mi tiempo y no afectara de forma alguna mi salud ni mi integridad física.
4. Permitir el seguimiento por parte del medico tratante al mes, tres meses y seis meses.

5. Acudir a las citas de revisión a la consulta externa de coloproctología.
6. Estoy enterado de que no obtendré un beneficio monetario por mi participación en el estudio, únicamente se me ofrecerá de manera gratuita el medicamento tópico y la consulta durante el seguimiento.
7. Estoy enterado de que los Investigadores están dispuestos a responder cualquier pregunta o aclaración acerca de mi enfermedad o de otros asuntos relacionados con la investigación de la cual formo parte.
8. Los investigadores se han comprometido a proporcionarme información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar mi voluntad de seguir participando en el mismo.
9. Tengo libertad de no participar en el estudio si así lo deseo, o de retirar mi consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el mismo sin que ello afecte por ningún motivo mi salud ni mi atención médica futura en el Hospital General de México.
10. Los resultados serán totalmente confidenciales y se referirán únicamente a los resultados del tratamiento de la fisura anal

crónica con diltiazem. Este es un estudio colaborativo entre investigadores de la UNAM y del Hospital General de México.

11. Mi decisión de participar es completamente voluntaria y libre de coacción.

_____	_____
Nombre y firma y del paciente	Firma del familiar
_____	_____
Testigo	Testigo

Fecha y hora: _____

En caso de cualquier duda me puedo comunicar con: Dr. Charúa Guindic Luis y Dr. Bandeh Moghaddam Hamzeh. Tel. 2789-2000. Ext. 1043.

Dr. Carlos Ibarra Pérez.
Presidente de la Comisión de Ética.
Tel. 2789-2000. Ext. 1368.

XX. ANEXO 3:**INFORME DE CONSENTIMIENTO**

Se me ha explicado completamente la naturaleza y procedimientos involucrados en el estudio de “Tratamiento de la fisura anal crónica con diltiazem tópico. Estudio aleatorizado, comparado con placebo”

He leído y entendido la carta de consentimiento informado para los voluntarios sanos.

Entiendo que estoy en libertad para retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin afectar el estudio en marcha.

Yo _____ certifico que he recibido la Carta de Consentimiento Informado y estoy de acuerdo en participar en el estudio.

Firma del voluntario: _____

Fecha: _____ (Debe anotarla el voluntario)

Firma y nombre del médico: _____

Fecha: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Colonia: _____ C.P. _____

Tel. _____ Relación con el voluntario: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Fecha: _____

Dirección: _____

Colonia: _____ C.P. _____

Tel. _____ Relación con el voluntario: _____

XXI. BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Charúa GL. FA. En Murguía DD, Gastroenterología y Hepatología Práctica. Intersistemas S.A. de C.V., México, D.F. 1999:158-62.
- 2) Castillo E, Margolin D. Anal Fissures: Diagnosis and Management. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2004;1(6):12-16.
- 3) Ayantude A, Debrah S. Current concepts in anal fissures. *World J Surg* 2006;30:2246-2260.
- 4) 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; 43-52.
- 5) Schoufen W, Briel J, Auwerda J. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994;37:664-669.
- 6) Jonas M, Scholefield J. Diltiazem is effective treatment for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2000;43:A29.

- 7) Metcalf AM. Fisura anal. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., México, D.F. Clin Quir Norteam 2002;6:1249-55.
- 8) Maria G, Brisinda D, Ruggieri MP, Civello IM, Brisinda G. Identification of anti-endothelial cell antibodies in patients with chronic anal fissure. Surgery 1999;126:535-540.
- 9) Horsch D, Kirsch J, Weihe E. Elevated density and plasticity of nerve fibers in anal fissures. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:134-140.
- 10) Jonas M. Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1091-1094.
- 11) Hyman N. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: a prospective study and quality of life assessment. *Dis Colon Rectum* 2004;47:35-8.
- 12) Garcia-Aguilar J, Montes CB, Perez JJ, Jensen L, Madoff R, Wong D. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: anatomic and functional evaluation. *Dis Colon Rectum* 1998;41:423-7.
- 13) Nyam DC, Pemberton JH. Long-term results of lateral sphincterotomy for chronic anal fissure with particular

reference to incidence of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1306-10.

- 14) Pernikoff JB, Eisenstat ET, Rubin JR, Oliver GC, Salvati EP. Reappraisal of partial lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1291-5.
- 15) 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;39:440-443.
- 16) Jonas M, Scholefield J, Acheson A. 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;95:1263-1269.
- 17) Khubchandani I, Reed J. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano. *Br J Surg* 1989;76:431-434.
- 18) Madoff R. Pharmacologic therapy for anal. *N Engl J Med* 1998;338:257-259.
- 19) Nelson R. A systematic review of medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2004;47:422-431.

- 20) Rattan S. The internal anal sphincter. Regulation of smooth muscle tone and relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17(Suppl 1):50-59.
- 21) Steele S, Madoff R. Systematic review: the treatment of anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:247-257.
- 22) Cook T, Brading A, Mortensen N. Differences in contractile properties of anorectal smooth muscle and the effects of calcium channel blockade. *Br J Surg* 1999;86:70-5.
- 23) Grundy D, Schemman M. Enteric nervous system. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:121-126.
- 24) Lindsey I, Jones O, Cunningham C, Mortensen NJ. Chronic anal fissure. *Br J Surg*. 2004;91:270-279.
- 25) 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 Disease* 2002;4:430-435.
- 26) Hequera J, Obregón G. Fisura Anal. *Revista Mexicana de Coloproctología* 2006;1(12):19-32.

- 27) Carapeti E, Kamm M, Evans B, Phillips R. Topical diltiazem and bethanecol decrease anal sphincter pressure without side effects. *Gut* 1999;45:719-722.
- 28) Cook T, Brading A, Mortensen N. The pharmacology of the internal anal sphincter and new treatments of ano-rectal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:887-898.
- 29) Dasgupta R, Franklin I, Pitt J. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel. *Colorectal Dis* 2002;4:220-222.
- 30) Knight J, Birks M, Farouk R. Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001;88:553-556.
- 31) Silverman R, Bendick 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: 1913-1916.
- 32) Flaim SF. Diltiazem. *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs. Vol 2*, edited by Alexander Scriabine. Raven Press, New York, 1984, pp. 123-156.
- 33) Fernández García MI. Efficacy and safety of topical diltiazem 2%. In anal fissure - *Farm Hosp* 2009; 33(2):80-88.

- 34) Sajid MS. 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.
- 35) Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, Scholefield JH. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1074-1078.
- 36) Kocher HM, Steward M, Leather AJ, Cullen P. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002;89:413-417.