

TRABAJOS ORIGINALES

Eficacia de metronidazol contra placebo en el control del dolor posterior a hemorroidectomía. Resultados de un ensayo clínico controlado

Sergio Solorio-López¹, Ulises Rodrigo Palomares-Chacón¹, Jesús Enrique Guerrero-Tarín¹, Alejandro González-Ojeda², José Antonio Cortés-Lares², Jorge Rendón-Félix², Jesús García-Rentería², Mariana Chávez-Tostado², Lizbeth Cuesta-Márquez², Marcela Salazar-Parra² y Clotilde Fuentes-Orozco²

¹Servicio de Coloproctología. Unidad Médica de Alta Especialidad. ²Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México

RESUMEN

Introducción: la enfermedad hemorroidal se presenta en 50% de adultos mayores a 40 años, siendo la principal indicación de cirugía anorrectal y el dolor su principal complicación. Múltiples fármacos, tópicos y sistémicos, se han investigado para control del dolor, no obstante no existe un tratamiento ideal. El metronidazol ha demostrado disminuirlo, pero su uso no se ha generalizado.

Objetivos: evaluar el efecto de administración oral de metronidazol versus placebo en el control del dolor post-hemorroidectomía.

Material y métodos: ensayo clínico controlado en pacientes adultos con hemorroides grado III/IV. Los del grupo de estudio (GE) recibieron metronidazol 500 mg oral cada 8 horas por 7 días y los del grupo control (GC) placebo. Se evaluó dolor postquirúrgico con escala visual análoga (EVA), consumo de analgésicos y reincorporación al trabajo.

Resultados: se incluyeron 44 pacientes, 22 en cada grupo, sin diferencias en la distribución demográfica. La evaluación del dolor postquirúrgico fue de $3,86 \pm 0,56$ y $6,64 \pm 1,49$ para GE y GC a las 6 h, de $5,59 \pm 1,33$ y $8,82 \pm 0,79$ a las 12 h, $6,86 \pm 1,49$ y $9,73 \pm 0,45$ a las 24 h, $5,32 \pm 2,10$ y $9,50 \pm 0,59$ al cuarto, $3,14 \pm 1,03$ y $7,36 \pm 1,39$ al séptimo, $2,14 \pm 0,46$ y $5,45 \pm 1,29$ al 14 día, significativo a favor del GE. La primera dosis analgésica se requirió a las 7,09 \pm 2,36 h en el GE y 21,27 \pm 5,47 horas en el GC ($p < 0,05$); tiempo del consumo de analgésicos 6,86 \pm 1,61 y 13,09 \pm 2,48 días ($p < 0,05$) y reincorporación al trabajo a los 7,59 \pm 1,56 y 14,73 \pm 3,76 días ($p < 0,05$).

Conclusiones: la administración oral de metronidazol es eficaz para el control del dolor post-hemorroidectomía.

Palabras clave: Hemorroidectomía. Dolor postoperatorio. Metronidazol.

INTRODUCCIÓN

Las hemorroides son estructuras anatómicas normales conocidas como cojinetes vasculares, los cuales son componentes estructurales normales del canal anal y actúan

como un tapón confortable para asegurar el cierre completo (1). Su función es la discriminación de las distintas sensaciones del contenido del anorrecto. La enfermedad hemorroidal es definida como una ampliación sintomática y el desplazamiento distal de los cojinetes anales normales (2). El 50% de las personas mayores de 40 años tienen algún grado de enfermedad hemorroidal (4,4% de prevalencia), siendo más común el grado I. La incidencia es similar en ambos géneros y se asocia a bajo consumo de fibra. El tratamiento más importante y efectivo en las hemorroides, de grado III y IV, es la cirugía (1-5). El sangrado rectal indoloro color rojo brillante durante la defecación es la presentación más común (6). Aunque la cirugía es el tratamiento de elección en hemorroides con prolapso importante o con trombosis, usualmente está asociada a significativas complicaciones en el periodo postquirúrgico, siendo el más controversial y común el dolor (1,7). El dolor es un síntoma de difícil apreciación y valoración por las frecuentes y grandes variaciones de la sensibilidad en cada paciente, se cree que puede ser causado por espasmo del esfínter anal interno y una infección secundaria en el sitio quirúrgico (8). El manejo del dolor después de la hemorroidectomía es un elemento clave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado

Se incluyeron adultos, cualquier género, que ameritaran hemorroidectomía electiva con grados III y IV, con clasificación I o II de la Asociación Americana de Anestesiología. Todos los pacientes recibieron soluciones intravenosas por vía periférica e ingresaron a quirófano con constantes hemodinámicas estables. El bloqueo anestésico, con previa asepsia y antisepsia, fue llevado a cabo mediante

Recibido: 14-07-2015

Aceptado: 13-08-2015

Correspondencia: Clotilde Fuentes Orozco. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco. México
e-mail: clotildefuen@hotmail.com

Solorio-López S, Rodrigo Palomares-Chacón U, Guerrero-Tarín JE, González-Ojeda A, Cortés-Lares JA, Rendón-Félix J, García-Rentería J, Chávez-Tostado M, Cuesta-Márquez L, Salazar-Parra M, Fuentes-Orozco C. Eficacia de metronidazol contra placebo en el control del dolor posterior a hemorroidectomía. Resultados de un ensayo clínico controlado. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:681-685.

inyecciones subaracnoideas, las cuales se aplicaron con aguja espinal número 27 Gauge a nivel de L3-L4 con el paciente en posición de silla de montar; se abordó el espacio subaracnoideo aplicando el anestésico (bupivacaína al 0,5% administrando una dosis de 10 mg) en un lapso menor de 1 minuto. Fue utilizada la técnica de Ferguson, la cual consiste en colocar al paciente en posición de navaja sevillana, se lleva a cabo asepsia y antisepsia, se realiza dilatación anal por medio de tacto rectal y colocación del espejo de Prats para valorar la extensión de las hemorroides. El o los plexos hemorroidales se extirparon con escisión con bisturí y electrocoagulación para hemostasia, suturándose con catgut crómico 00 súrgete continuo, dejando bien alineada la unión mucocutánea. Todos los procedimientos fueron realizados por los mismos cirujanos (GLL, PChUR, GTJ).

Se incluyeron 2 grupos, grupo de estudio (GE) al cual se suministró metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas durante por 7 días, y grupo control (GC), al cual se le suministró placebo homologado en misma dosis, durante el mismo intervalo de tiempo. Los fármacos se administraron a ambos grupos de pacientes a partir de la segunda hora posterior al evento quirúrgico. El placebo homologado en presentación de tabletas estuvo constituido por magnesio calcinado.

La aleatorización se llevó a cabo por sobres cerrados y de manera subsecuente. Las variables estudiadas fueron: edad, género, índice de masa corporal (IMC), dolor postquirúrgico mediante escala visual análoga (EVA) a las 6 y 12 horas, los días 1, 4, 7 y 14; las últimas tres se realizaron vía telefónica; se analizaron la analgesia de rescate durante su estancia intrahospitalaria, la primera dosis analgésica y duración del uso de estos, mediante diclofenaco, el cual se administró a dosis de 100 mg vía oral cada 12 horas y paracetamol 1 g vía oral cada 8 horas; las complicaciones durante y posteriores a la hemorroidectomía y los días necesarios para la reincorporación a las actividades normales. Especialmente se cuestionó a los pacientes sobre la intensidad del dolor durante la defecación en su domicilio, tomando el valor más alto en la intensidad del dolor para fines del análisis. Todos los pacientes egresaron del hospital a las 24 horas de la intervención y recibieron indicación de ingerir ablandadores de heces (psillium plántago 10 g al día) y abundantes líquidos a fin de evitar estreñimiento.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se calculó estimando una reducción del 45% en la intensidad del dolor durante las primeras 24 horas y a los 4, 7 y 14 días, con un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%, obteniéndose un tamaño de muestra de 22 individuos por grupo que se captaron en paralelo bajo una técnica de asignación en sobre cerrado. Los sobres fueron preparados por personal ajeno a los investigadores, y cada paciente tomó un sobre al azar en un ánfora cerrada, que fue el mismo que entregó al ingresar a quirófano a los responsables de los cuidados postoperatorios, quienes entregaron el antimicrobiano o el placebo homologado en número de 21 comprimidos en un blíster sellado.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se hizo mediante el cálculo de promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas; números crudos y porcentajes para variables cualitativas. La inferencia esta-

dística se realizó con prueba paramétrica de t de Student para muestras independientes, prueba de Chi cuadrado y/o exacta de Fisher, respectivamente. Todo valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos y el análisis estadístico se utilizaron los programas Microsoft Excel 2007 (Redmond, WA, USA) y el programa SPSS para Windows (versión 20; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Consideraciones éticas

Este estudio fue evaluado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, cumplió con las directrices éticas de la revisión de la declaración de Helsinki de 1983 y se registró con el folio 2013-1301-71. También fue registrado en National Clinical Trials con el número de identificación NCT02328144. Todos los pacientes incluidos al estudio otorgaron su consentimiento firmado para participar en el mismo.

RESULTADOS

Las características principales de los pacientes se describen en la tabla I. Del periodo comprendido entre julio de 2013 a octubre de 2014 se incluyeron 44 pacientes, 22 por cada grupo. El GE estuvo compuesto por 17 hombres y 5 mujeres, con una relación 3.4:1; mientras que el GC lo integraron 11 pacientes de cada género, con una relación 1:1 ($p = 0,58$). La edad promedio fue de $50,1 \pm 16$ años y de $42,4 \pm 18,5$ años ($p = 0,147$). El IMC fue $33,2 \pm 2,1$ kg/m² en comparación con $32,2 \pm 3$ ($p = 0,21$), respectivamente. De acuerdo a la clasificación de la enfermedad hemorroidal, 16 pacientes del GE fueron catalogados como grado III y 6 como grado IV; mientras que en el GC la clasificación fue de 21 y 1 pacientes, respectivamente ($p = 0,47$). Todos los procedimientos concluyeron sin eventualidades. Con respecto al dolor, a las 6 h la calificación de EVA fue de $3,86 \pm 0,56$ para el GE y de $6,64 \pm 1,49$ para GC ($p = 0,03$); a las 12 h de $5,59 \pm 1,33$ y $8,82 \pm 0,79$ ($p = 0,02$); a las 24 h

Tabla I. Características de los pacientes

Características	Grupo de estudio (n = 22)	Grupo control (n = 22)	p
Edad (años)	50,1 ± 16,0	42,4 ± 18,5	0,147
Sexo:			
Masculino	17	11	0,58
Femenino	5	11	
IMC (kg/m ²)	33,2 ± 2,1	32,2 ± 3,0	0,21
ASA I/II	22	22	NC
Clasificación:			
Grado III	16	21	0,47
Grado IV	6	1	

IMC: índice de masa corporal; ASA: American Society of Anesthesiologists; NC: no calculable.

de $6,86 \pm 1,49$ y $9,73 \pm 0,45$ ($p = 0,03$); a los 4 días de $5,32 \pm 2,10$ y $9,50 \pm 0,59$ ($p = 0,001$); a los 7 días de $3,14 \pm 1,03$ y $7,36 \pm 1,39$ ($p = 0,002$). Finalmente, a los 14 días fue de $2,14 \pm 0,46$ y $5,45 \pm 1,29$ ($p = 0,001$) respectivamente como se observa en la figura 1. Ningún paciente requirió dosis de narcótico de rescate. Todos los pacientes del grupo control requirieron de la primera dosis analgésica a las 6 horas en comparación con 6 del grupo de estudio. La duración del consumo de analgésicos fue de $6,86 \pm 1,61$ y de $13,09 \pm 2,48$ días para GE y GC, respectivamente ($p < 0,05$). De las complicaciones agudas evaluadas, un paciente de cada grupo tuvo retención urinaria ($p = 0,75$). La reincorporación laboral fue de $7,59 \pm 1,56$ y $14,73 \pm 3,76$ días para GE y GC (Fig. 2).

DISCUSIÓN

La fisiopatología exacta del desarrollo en la enfermedad hemorroidal es pobremente entendida, siendo obsoleta la teoría en la cual se creía que eran causadas por venas varicosas en el canal anal (1) siendo remplazada por la teoría que plantea la existencia de la desintegración o deterioro de los cojinetes con la consecuente formación de hemorroides (9). Se clasifican en externas, internas y mixtas, tomando como referencia la línea dentada (10). Los síntomas más frecuentes posteriores a la hemorroidectomía son: hemorragia, edema, secreción fétida, prurito anal y dolor, siendo esta la más inmediata y más temida por los pacientes. La intensidad del dolor puede verse influenciado por resección excesiva, heridas defectuosas, infección concomitante (colonización bacteriana) y agravado por estreñimiento, diarrea o impacto fecal (4,11). Además el dolor representa la principal causa por lo cual los pacientes evitan la cirugía (12), siendo contraproducente a mediano y largo plazo. Otras complicaciones relacionadas con la hemorroidectomía convencional son retención urinaria y constipación, asociadas al grado del dolor que pudiese

presentar el paciente al evacuar y la hemorragia (13). El manejo del dolor postoperatorio es crucial en los pacientes sometidos a hemorroidectomía, cuya etiología además de la relacionada al trauma quirúrgico por la inflamación debida a la colonización bacteriana del lecho quirúrgico posterior a la resección hemorroidaria constituida por bacterias aerobias y anaerobias comunes de la flora indígena del colon (11).

Se han realizado múltiples abordajes y tratamientos para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes con hemorroidectomía incluidos, barreras locales como nitratos, resinas de intercambio aniónico (colestiramina) y complejos sacarosa-sulfato-aluminio (sucralfato), analgésicos y anestésicos tópicos y bloqueadores de canal de calcio como el nifedipino y el diltiazem (8,14-20). El metronidazol es una droga antimicrobiana perteneciente a los nitroimidazoles; desde su descubrimiento en 1950 y siendo sintetizado desde 1957, tiene un espectro de actividad amplio, siendo utilizado tanto en la práctica clínica como en la quirúrgica. Es principalmente un antibiótico que actúa frente a patógenos anaerobios y protozoarios (21,22). Incluso en años recientes ha sido utilizado con resultados favorables en enfermedad de Crohn (23), erradicación de infecciones de *Helicobacter pylori* (24), y para preparación colónica previo a cirugía colorrectal (25). Es un medicamento extensamente usado por su eficacia, seguridad, bajo costo y un índice de eventos adversos ocasionales (21,26).

En el campo de la Proctología, se utiliza en infecciones producidas por bacterias anaerobias en combinación con otros antibióticos, de acuerdo a la extensión y gravedad de la lesión. Considerando la colonización bacteriana como evento inevitable, el uso de antibióticos, como el metronidazol, con amplio espectro en contra de bacterias anaerobias, disminuye la proliferación bacteriana, disminuye la inflamación y por ende el dolor postquirúrgico (18,22).

En 1998, Carapeti y cols. (27) realizaron un estudio con 40 pacientes a los cuales ingirieron metronidazol 400 mg durante 7 días por vía oral de manera profiláctica inme-

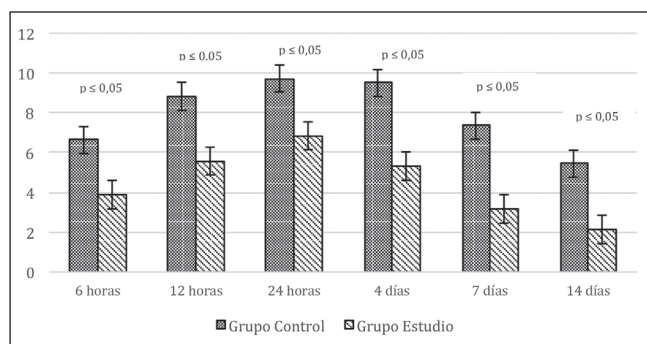


Fig. 1. Evolución del dolor en el periodo postoperatorio. Comparación del dolor postoperatorio entre el grupo control y grupo de estudio. En todas las mediciones se encontró una significancia estadística entre ambos grupos.

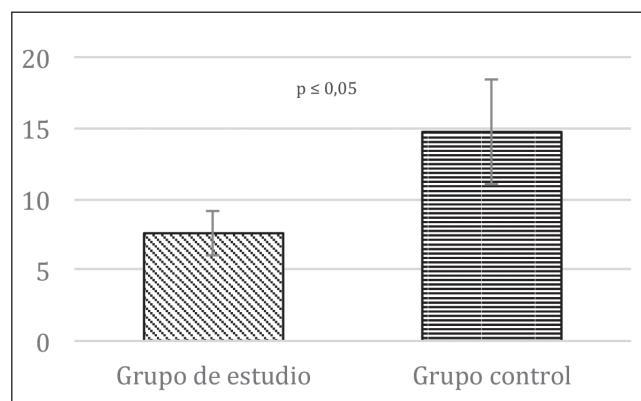


Fig. 2. Reincorporación a la actividad normal. Comparación de los días requeridos para la reincorporación a las actividades cotidianas de los pacientes de ambos grupos posterior a hemorroidectomía.

diatamente posterior a cirugía, siendo evaluado el dolor postquirúrgico con la escala visual análoga, la cual fue utilizada a diario durante los primeros 7 días y en el día 14, en donde se reportó una mejoría en la satisfacción del paciente, con un regreso a actividades laborales más rápido; se postulaba que el incremento en el dolor postoperatorio puede ser debido a infección secundaria, la cual mejora con profilaxis antimicrobiana. Utilizando técnica cerrada durante la hemorroidectomía, Balfour y su equipo (28) realizaron un estudio aplicando la misma dosis de 400 mg de metronidazol tres veces al día en 38 pacientes sometidos a hemorroidectomía cerrada, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre grupos para dar soporte al uso de metronidazol de manera rutinaria. Por lo contrario, Al-Mulhim y cols., empleando una combinación de metronidazol intravenoso 500 mg en la inducción anestésica y dos dosis adicionales a las 2 y 10 horas después de la cirugía, continuado con 500 mg vía oral cada 8 horas por 3 días más, encontraron una reducción significativa en la intensidad del dolor durante 7 días postquirúrgicos y una más rápida incorporación a las actividades normales en 84 pacientes que recibieron el antibiótico en comparación a 82 pacientes que no lo recibieron (29).

Durante el 2004 se realizó un estudio con 20 pacientes usando en presentación tópica metronidazol crema al 10%, en el cual se sustentaba que la biodisponibilidad del fármaco aumentaba, con un segundo beneficio de disminuir los efectos a nivel sistémico. En este estudio se les dio un seguimiento durante 28 días; encontrándose, en los pacientes del grupo de estudio, un menor dolor postoperatorio a los 7 y 14 días en comparación con el grupo control, proponiendo que las primeras horas y días del dolor postquirúrgico pudiese deberse directamente a la manipulación quirúrgica de los tejidos, con su posterior edema, y a la colonización bacteriana (30). Ala y cols. (31) confirman que el dolor posterior a hemorroidectomía, durante las primeras horas y días es debido principalmente a una inflamación local, sin embargo, después de días, apoyan que la principal causa es la colonización bacteriana. Un dato importante a resaltar es que a pesar de que las bacterias colonizan las heridas después de la hemorroidectomía, no parecen interferir con la cicatrización de estas. Finalmente, un ensayo clínico controlado publicado en el año 2014, Khan y cols. emplearon antibióticos intravenosos del tipo de la ceftriaxona y metronidazol a dosis de 1 g y 500 mg preoperatorios *versus* placebo, en 50 pacientes en cada grupo sometidos a hemorroidectomía abierta; los autores no pudieron demostrar reducción significativa en la intensidad del dolor, velocidad de cicatrización y tiempo de reincorporación al trabajo. Tampoco pudieron demostrar reducción significativa en los eventos infecciosos y bacteremias transitorias entre los grupos (32).

Independientemente de la técnica empleada para la hemorroidectomía, abierta o cerrada como en el presente estudio, la colonización bacteriana se presenta de manera inmediata, sin afectar la cicatrización siempre y cuando

las cuentas bacterianas sean menores de 10^5 bacterias por gramo de tejido (11). El metronidazol tópico o sistémico, puede disminuir la fase inflamatoria al reducir las cuentas bacterianas a un límite que permita la transición a la fase fibroblástica y rápida granulación disminuyendo al menos por esta vía el dolor postoperatorio. La profilaxis antimicrobiana con una dosis parece no tener efecto en el control del dolor (32), ya que el efecto se limitará unas cuantas horas del postoperatorio y la colonización se presentará con cargas bacterianas variables de acuerdo a la lesión tisular, virulencia de los gérmenes y condiciones del huésped unas cuantas horas después de desaparecer el antibiótico de la circulación. A excepción de un estudio (28), los resultados de los estudios con el empleo tópico del antibiótico o extensión del tratamiento por vía oral al menos por 4 días, mostraron una reducción significativa en la intensidad del dolor postoperatorio (27,29-31). No observamos ningún evento adverso relacionado al uso del antimicrobiano ni complicaciones mayores relacionadas con el procedimiento.

En conclusión, la administración de metronidazol por vía oral en nuestro estudio mostró ser una medida terapéutica eficaz para el control del dolor posterior a hemorroidectomía cerrada. Además, el empleo de analgésico inicial fue menor, así como la duración del consumo para disminuir el dolor durante la defecación en el posoperatorio. La reincorporación a las actividades laborales también fue más corta en comparación con el grupo control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivadeneira DE, Steele SR, Ternent C, et al. Practice parameters for the management of hemorrhoids (revised 2010). *Dis Colon Rectum* 2011;54:1059-64. DOI: 10.1097/DCR.0b013e318225513d
2. Lohsirivat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012;18:2009-17. DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2009
3. Wang ZG, Zhang Y, Zeng XD, et al. Clinical observations on the treatment of prolapsing hemorrhoids with tissue selecting therapy. *World J Gastroenterol* 2015;21:2490-6. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2490
4. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:215-20. DOI: 10.1007/s00384-011-1316-3
5. Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. *BMJ* 2008;336:380-3. DOI: 10.1136/bmj.39465.674745.80
6. Fox A, Tietze PH, Ramakrishnan K. Anorectal conditions: hemorrhoids. *FP Essent* 2014;419:11-9.
7. Wang JY, Lu CY, Tsai HL, et al. Randomized controlled trial of LigaSure with submucosal dissection versus Ferguson hemorrhoidectomy for prolapsed hemorrhoids. *World J Surg* 2006;30:462-6. DOI: 10.1007/s00268-005-0297-1
8. Sugimoto T, Tsunoda A, Kano N, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of diltiazem gel on pain after hemorrhoidectomy. *World J Surg* 2013;37:2454-7. DOI: 10.1007/s00268-013-2124-4
9. Thomson WH. The nature and cause of haemorrhoids. *Proc R Soc Med* 1975;68:574-5.
10. Gaj F, Trecca A. Hemorrhoids and rectal internal mucosal prolapse: One or two conditions? A national survey. *Tech Coloproctol* 2005;9:163-5. DOI: 10.1007/s10151-005-0219-0
11. de Paula PR, Speranzini MB, Hamzag HC, et al. Bacteriology of the anal wound after open hemorrhoidectomy. Qualitative and quan-

- titative analysis. *Dis Colon Rectum* 1991;34:664-9. DOI: 10.1007/BF02050347
12. Selvaggi F, Pellino G, Sciaudone G, et al. Development and validation of a practical score to predict pain after excisional hemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:1401-10. DOI: 10.1007/s00384-014-1999-3
 13. Khanna R, Khanna S, Bhadani S, et al. Comparison of ligasure hemorrhoidectomy with conventional Ferguson's hemorrhoidectomy. *Indian J Surg* 2010;72:294-7. DOI: 10.1007/s12262-010-0192-3
 14. Ala S, Eshghi F, Enayatifard R, et al. Efficacy of cholestyramine ointment in reduction of postoperative pain and pain during defecation after open hemorrhoidectomy: Results of a prospective, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *World J Surg* 2013;37:657-62. DOI: 10.1007/s00268-012-1895-3
 15. Rahimi M, Kazemeini AR, Pourtabatabaei N, et al. Comparison of topical anesthetic cream (EMLA) and diclofenac suppository for pain relief after hemorrhoidectomy: A randomized clinical trial. *Surg Today* 2012;42:1201-5. DOI: 10.1007/s00595-012-0222-9
 16. Rajabi M, Hosseinpour M, Jalalvand F, et al. Ischiorectal block with bupivacaine for post hemorrhoidectomy pain. *Korean J Pain* 2012;25:89-93. DOI: 10.3344/kjp.2012.25.2.89
 17. Perrotti P, Dominici P, Grossi E, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment versus active control for pain after hemorrhoidectomy: Results of a multicentre, prospective, randomized, double-blind study. *Can J Surg* 2010;53:17-24.
 18. Silverman R, Bendick P, Wasvary HJ. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of the effect of a calcium channel blocker ointment on pain after hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1913-6. DOI: 10.1007/s10350-005-0135-4
 19. Ba-bai-ke-re MM, Huang HG, Re WN, et al. How we can improve patients comfort after Milligan-Morgan open haemorrhoidectomy. *World J Gastroenterol* 2011;17:1448-56. DOI: 10.3748/wjg.v17.i11.1448
 20. Ala S, Saedi M, Eshghi F, et al. Efficacy of 10% sucralfate ointment in the reduction of acute postoperative pain after open hemorrhoidectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *World J Surg* 2013;37:233-8. DOI: 10.1007/s00268-012-1805-8
 21. Neshige S, Kanaya Y, Takeshima S, et al. Reversible changes on MR images in a patient with metronidazole-induced encephalopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2015;55:174-7. DOI: 10.5692/clinicalneuro.55.174
 22. Huang H, Nord CE. Can metronidazole still be used for treatment of *Clostridium difficile* infections? *Curr Infect Dis Rep* 2009;11:3-6. DOI: 10.1007/s11908-009-0001-y
 23. Goldberg ND, Vadlamudi A, Parrish N. Treatment of refractory Crohn's disease and pyoderma gangrenosum with a combination regimen of rifaximin, gentamicin and metronidazole. *Case Rep Gastroenterol* 2015;9:25-8. DOI: 10.1159/000369965
 24. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: The OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581-9. DOI: 10.1111/apt.13069
 25. Oshima T, Takesue Y, Ikeuchi H, et al. Preoperative oral antibiotics and intravenous antimicrobial prophylaxis reduce the incidence of surgical site infections in patients with ulcerative colitis undergoing IPAA. *Dos Colon Rectum* 2013;56:1149-55. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31829f71a0
 26. Kim H, Kim YW, Kim SR, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with infectious colitis: A case report. *J Med Case Re* 2011;14:63. DOI: 10.1186/1752-1947-5-63
 27. Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, et al. Double-blind randomized controlled trial of effect of metronidazole on pain after day-case haemorrhoidectomy. *Lancet* 1998;351:169-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)09003-X
 28. Balfour L, Stojkovic SG, Botterill ID, et al. A randomized, double-blind trial of the effect of metronidazole on pain after closed hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1186-90. DOI: 10.1007/s10350-004-6390-y
 29. Al-Mulhim AS, Ali AM, Al-Masuod N, et al. Post hemorrhoidectomy pain. A randomized controlled trial. *Saudi Med J* 2006;27:1538-41.
 30. Nicholson TJ, Armstrong D. Topical metronidazole (10 percent) decreases posthemorrhoidectomy pain and improves healing. *Dis Colon Rectum* 2004;47:711-6. DOI: 10.1007/s10350-003-0129-z
 31. Ala S, Saedi M, Eshghi F, et al. Topical metronidazole can reduce pain after surgery and pain on defecation in postoperative hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:235-8. DOI: 10.1007/s10350-007-9174-3
 32. Khan KI, Akmal M, Waqas A, et al. Role of prophylactic antibiotics in Milligan Morgan hemorrhoidectomy - a randomized control trial. *Int J Surg* 2014;12:868-71. DOI: 10.1016/j.ijssu.2014.06.005