

Rev. Soc. Esp. Dolor
3: 204-210; 2007

Tratamiento de la proctalgia en el síndrome fisurario anal

A. Arroyo¹, E. Miranda², F. Pérez¹, A. Sánchez¹, P. Serrano¹, R. Calpena¹

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 Definición de la fisura anal.
- 1.2 Clasificación de la fisura anal
- 1.3 Fisiopatología de la fisura anal

2. TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL

- 2.1. Tratamiento conservador o higiénico-dietético
- 2.2 Tratamiento quirúrgico.
 - 2.2.1 Dilatación anal
 - 2.2.2 Fisurectomía con anoplastia V-Y
 - 2.2.3 Esfinterotomía quirúrgica
- 2.3. Tratamiento médico
 - 2.3.1. Pomadas liberadoras de óxido nítrico
 - 2.3.2. Toxina botulínica
 - 2.3.3 Calcio antagonistas (diltiazem y nifedipino en pomada o vía oral)
 - 2.3.4 Otras

Arroyo A., Miranda E., Pérez F. Sánchez A.,
Serrano P., Calpena R.

Treatment of proctalgis dueto anal fissure

SUMMARY

Anal fissure is a split in the anoderm of the distal anal canal, characterized by severe anal pain on defecation and anal bleeding. Anal fissure is caused by a tear of the anoderm secondary to local ischemia associated to spasm of the internal anal sphincter. Treatments such as surgical or chemical sphincterotomy are effective, as overcoming spasm improves blood supply to the ischemic ulcer, leading to relief of symptoms and healing in the majority of cases.

Current treatment of anal fissure continues to be based on conventional surgical sphincterotomy. Because of the disability associated with surgery for anal fissure and the risk of incontinence, medical alternatives for surgery have been sought after. Most recently, pharmacologic methods that relax the anal smooth muscle, to accomplish reversibly what occurs in surgery, have been used to obtain fissure healing.

We have reviewed the various treatments for anal fissure described in literature.

Key words: Anal fissure. Treatment. Chemical sphincterotomy. Surgical sphincterotomy.

RESUMEN

La fisura anal es una herida en el anodermo de la parte distal del canal anal que se presenta habitualmente en forma de proctalgia o dolor anal incapacitante y rectorragia. La hipertonía del esfínter anal interno asociada a un proceso isquémico a nivel local son los factores más importantes en la etiopatogenia de la fisura anal. La finalidad del tratamiento (esfínterotomía quirúrgica o química) consistiría en reducir esta hipertonía con un descenso presivo en el conducto anal y mejorar la vascularización local y, por tanto, permitir la cicatrización y curación de la fisura.

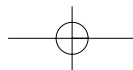
Actualmente la esfínterotomía quirúrgica continúa siendo la primera opción terapéutica en la fisura anal en la mayoría de los servicios quirúrgicos. Sin embargo, dada la tasa de incontinencia previamente descrita en la esfínterotomía quirúrgica y con el objeti-

¹ Unidad Coloproctología
Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo

² Servicio de Anestesiología y Reanimación
Hospital General Universitario Elche
Camí de l'Almazara, 11
03203 Elche

Recibido: 07/11/2006

Aceptado: 19/11/2006



vo de evitar la sección permanente del esfínter anal interno y sus consecuencias, se han ensayado diferentes tratamientos médicos para conseguir la curación de la fisura anal. El mecanismo sería producir una relajación transitoria o "reversible" del esfínter interno ("esfinterotomía química reversible").

En el presente artículo, se revisan los diferentes tratamientos descritos en la bibliografía en el tratamiento del síndrome fisurario anal.

Palabras clave: Fisura anal. Tratamiento. Esfinterotomía química. Esfinterotomía quirúrgica.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de la fisura anal:

La fisura anal (FA) es una úlcera lineal que se extiende desde la línea pectínea hasta el margen del ano, afectando al anodermo que cubre la mitad inferior del esfínter anal interno (EAI). Su diagnóstico es sencillo y se basa en la historia clínica (antecedentes, clínica y exploración) (1). Constituye uno de los problemas proctológicos más frecuentes en la población occidental cuya incidencia (1,2) es igual para ambos sexos pudiendo afectar a todas las edades, aunque se presenta con más frecuencia en jóvenes y adultos en la edad media de la vida. Produce una clínica de proctalgia y rectorragia, lo que conlleva una alteración en la vida socio-laboral del paciente junto con una alarma y preocupación personal (3,4).

1.2 Clasificación de la fisura anal:

Existen dos formas típicas de FA: "primaria o idiopática", típica del paciente sano y no asociada a causa bien establecida y "secundaria", mucho menos frecuente y asociada a patología digestiva o infecciosa (Crohn, tuberculosis, enfermedades de transmisión sexual, S.I.D.A.,...) (5).

Atendiendo a la evolución clínica del paciente con FA y a las características patológicas de la lesión se distinguen dos formas, conocidas como fisura aguda y crónica. La fisura anal aguda corresponde al episodio inicial del proceso, manifestándose por una intensa proctalgia e hipertonia esfinteriana, apreciándose a la exploración una pequeña herida superficial y de bordes netos en el anodermo. Este episodio agudo revierte normalmente espontáneamente o con medidas higiénico-dietéticas produciéndose la cicatrización de la misma en 4-6

semanas. Sin embargo, en ocasiones el dolor y el sangrado disminuyen progresivamente sin desaparecer totalmente, presentando episodios recurrentes de reagudización y persistiendo la lesión con características crónicas a la exploración (induración de bordes, edema fibroso, papila hipertrófica y hemorroide centinela), apreciándose en ocasiones fibras del EAI en el fondo de la lesión (1,6,7).

1.3 Fisiopatología de la fisura anal:

La fisiopatología de la FA es mal conocida, aunque clásicamente era considerada una consecuencia del traumatismo de las heces duras en la mucosa anal o evacuación forzada ("teoría mecánica"). Sin embargo, estudios epidemiológicos demuestran tan solo el hábito intestinal estreñido en el 25-30% de los pacientes, encontrando en un 4-7% de los casos la diarrea como antecedente (8). Así mismo, esta teoría no explicaría su localización, preferentemente en el rafe posterior.

De esta manera, varias teorías han sido postuladas para explicar la fisiopatología de la FA:

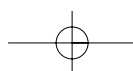
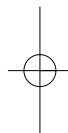
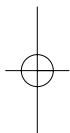
1.3.1 Hipertonía del esfínter anal interno:

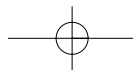
La presión basal del canal anal es debida al estado continuo de contracción del aparato esfinteriano, participando principalmente con un 80% el EAI causado por un tono miogénico del mismo a través de la vía α -adrenérgica simpática. La relajación de este músculo ocurre automáticamente en respuesta a la distensión rectal (reflejo anal inhibitorio) (9,10).

Los pacientes con FA generalmente muestran elevaciones de esta presión anal basal causada por una hipertonia del EAI. La esfinterotomía quirúrgica o química permitiría reducir este espasmo esfinteriano con la consecuente reducción de la presión máxima basal (PMB) y la curación de la fisura. El espasmo anal probablemente no es consecuencia del dolor anal, ya que anestésicos locales alivian el dolor pero no modifican las PMB elevadas (11,12).

1.3.2 Isquemia local:

La FA ha sido descrita como una "úlceración isquémica". El canal anal distal recibe su vascularización de la arteria rectal inferior, rama de la pudenda interna. En estudios angiográficos en ca-





dáver, se ha visto la ausencia de arteriolas en el rafo posterior del canal anal en el 85% de los casos, lugar predilecto de localización de la FA, coincidiendo con la decusación de fibras del EAE, aportando un sustrato anatómico susceptible de sufrir alteraciones. Por otra parte, el flujo sanguíneo del canal anal distal medido por doppler muestra una proporción inversa entre presión anal y flujo sanguíneo, con una disminución del flujo en la comisura posterior en relación al resto de cuadrantes del conducto anal (13). Se ha visto que la anestesia general, la esfinterotomía y la aplicación de nitroglicerina tópica en pacientes con FA, permiten reducir la presión basal a través del incremento local de la perfusión tisular.

1.3.3 Mixta:

Se describe como una predisposición individual a desarrollar una hipertonia esfinteriana asociada a una base isquémica. Se postula que los vasos sanguíneos que atraviesan el EAI hipertónico son comprimidos por el mismo con la consecuente hipoperfusión de la zona (14).

2. TRATAMIENTO DE LA FISURA ANAL

El tratamiento de la FA ha sufrido una evolución importante a lo largo de los últimos años, existiendo diferentes opciones terapéuticas reflejadas en la bibliografía: tratamiento higiénico-dietético, quirúrgico y médico (14,15).

La hipertonia del EAI, que actúa como agravante del proceso isquémico, es el factor más importante en la perpetuación de la FA. La finalidad del tratamiento consistiría en reducir esta hipertonia con un descenso presivo en el conducto anal y mejorar la vascularización local y, por tanto, permitir la cicatrización y curación de la fisura.

2.1. Tratamiento conservador o higiénico-dietético

La dieta rica en fibra, la abundante ingesta hídrica, los agentes que aumentan el bolo fecal, los baños de asiento con agua templada y los analgésicos asociados o no con relajantes musculares son las recomendaciones iniciales en el tratamiento de la FA y tienen el objetivo de relajar el EAI y conseguir deposiciones blandas sin dolor y esfuerzo defecatorio,

rompiendo el círculo vicioso de dolor anal, espasmo esfinteriano e isquemia. Con todas estas medidas se curan hasta el 80-90% de las fisuras agudas; sin embargo, el éxito en las fisuras crónicas es de sólo un 20-50% de los casos (1,8).

La aplicación de preparaciones tópicas, como anestésicos locales o corticoides durante más de 1 semana, es controvertida, ya que producen sensibilización de la piel con dermatitis de contacto y dermatitis atrófica, respectivamente, sin producir los efectos esperados en términos de curación en las fisuras crónicas (16). Las infiltraciones con anestésicos de acción prolongada o con sustancias esclerosantes han caído en desuso debido a la baja tasa de curación asociada con unas altas tasas de morbilidad (17).

2.2 Tratamiento quirúrgico.

Desde la dilatación anal descrita por Recamier en 1829 hasta la esfinterotomía lateral interna abierta descrita por Eisenhammer en 1959 numerosas técnicas quirúrgicas han sido descritas en la literatura con el objetivo de conseguir la mayor tasa de curación con la menor morbilidad posible. De entre ellas, la dilatación anal, la fisurectomía con anoplastia y la esfinterotomía han sido las más promulgadas.

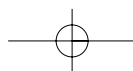
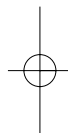
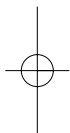
2.2.1 Dilatación anal

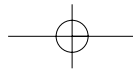
La dilatación anal ha sido clásicamente utilizada como tratamiento de diferentes patologías ano rectales, entre ellas la FA con tasas de curación iniciales del 87-100% y presentando una recurrencia variable entre 0-56% (15).

Sin embargo, esta técnica ha sido fuertemente criticada por causar un daño tanto del esfínter interno como externo difuso e incontrolado, con tasas de incontinencia inaceptables hasta en un 56% de los pacientes (18). Nielsen et al (19) realizaron un estudio de ecografía anorrectal a 20 pacientes tratados con dilatación anal y demostraron defectos esfinterianos en 13 de ellos (65%). Por ello, en la actualidad esta técnica está prácticamente en desuso.

2.2.2 Fisurectomía con anoplastia V-Y

Los colgajos de avance han sido utilizados para cubrir defectos dermo-mucosos de la zona anal, siendo también realizados colgajos mucosos





y plastias VY para el tratamiento de la FA con buenos resultados iniciales (20). Estos autores publicaron una serie de 2072 pacientes con buenos resultados y pocas complicaciones tales como la recidiva en 10 de ellos, estenosis postquirúrgica en 7, sangrado en 2 y necrosis-esfacelación del colgajo en 50 pacientes. Por ello, su dificultad técnica y complicaciones asociadas descritas (necrosis, infección,...) desaconsejan su utilización como primera línea de tratamiento, estando tan sólo indicada en pacientes seleccionados con recurrencia o persistencia de la fisura tras esfinterotomía completa o fisuras asociadas a estenosis anales (21).

2.2.3 Esfinterotomía quirúrgica

Consiste en la sección distal del EAI con el objetivo de producir una relajación del mismo que permita la cicatrización de la FA. En la actualidad, la esfinterotomía quirúrgica constituye el tratamiento de elección en la mayoría de los servicios quirúrgicos en el tratamiento de la FA, ya que presenta unas tasas de curación superiores al 90% de los pacientes (22,23). Sin embargo, la sección definitiva del EAI produce unas tasas de incontinencia irreversible en diferentes grados (soiling, gases, heces líquidas o sólidas) de entre 0-66% de los pacientes (15).

Además, en estudios clínicos-manométricos se ha demostrado que hay un grupo de pacientes con ciertos condicionantes asociados (> 50 años, incontinencia previa, factores de riesgo de incontinencia conocidos en la bibliografía, como cirugía anal previa, múltiples partos vaginales, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) o con fisura anal sin hipertonia asociada, en el que hay un mayor riesgo de incontinencia residual tras la cirugía, por lo que debemos evitarla como primera opción terapéutica y buscar otras alternativas, como la esfinterotomía química, que no produce incontinencia residual (23,24). Por todo ello, a pesar de la mayor tasa de curación con el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico en los estudios comparativos realizados, en las guías terapéuticas más recientes del tratamiento de la FA se empieza a establecer como primer escalón terapéutico la utilización de tratamientos médicos, dejando la esfinterotomía quirúrgica como segundo escalón en los casos de recidiva o pacientes seleccionados sin factores de riesgo para incontinencia (25-27).

2.3. Tratamiento médico

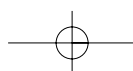
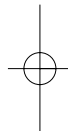
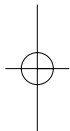
Dada la nada despreciable tasa de incontinencia previamente descrita en la esfinterotomía quirúrgica y con el objetivo de evitar la sección permanente del EAI y sus consecuencias, se han ensayado diferentes tratamientos médicos para conseguir la curación de la FA. El mecanismo sería producir una relajación transitoria o “reversible” del esfínter interno, suficientemente duradera como para permitir la cicatrización de la fisura pero con la posterior recuperación del tono basal normal del mismo y evitando así la incontinencia. El tratamiento con estas sustancias ha sido denominado “esfinterotomía química reversible”. De entre ellas, la aplicación anal de pomadas liberadoras de óxido nítrico e infiltración intraesfintérica de la toxina botulínica (TB) han sido las más popularizadas (15).

2.3.1. Pomadas liberadoras de óxido nítrico

El óxido nítrico ha sido descrito como uno de los neurotransmisores inhibitorios más importantes de la actividad del EAI. La utilización en pomadas tópicas de donantes exógenos de óxido nítrico tales como nitroglicerina y isosorbide dinitrato, que al degradarse producen la liberación del óxido nítrico, han demostrado la relajación del EAI con el descenso inmediato de la presión anal de reposo y el aumento del flujo sanguíneo del anodermo (28,29). Además, Lund demuestra un déficit en la síntesis de óxido nítrico en pacientes con FA predisponiendo así la hipertonia esfinteriana causante del cuadro (30).

Un meta-análisis de los estudios randomizados que comparan este tratamiento con placebo ha demostrado una mejora en la proctalgiya y curación entre un 60-90% de los pacientes con FA (27). El principal efecto colateral de este tratamiento es la cefalea transitoria, presente entre el 20 y el 30%, que puede ser tratada fácilmente con analgesia oral simple. Otros efectos infrecuentes descritos que conducen al abandono del tratamiento por parte del paciente han sido: taquifilaxia, hipotensión, síncope, hipertensión arterial de rebote y dermatitis anal (31). Su uso está contraindicado en: alergias a nitratos, anemia grave, cardiopatías con medicación concomitante, hipertensión intracraneal, tendencia a la hipotensión grave e insuficiencia cardiaca.

La heterogeneidad de los resultados publicados parece ser debido a las distintas formas de



aplicación, las diferentes concentraciones empleadas, a la duración del tratamiento y a la manera de comunicar los efectos adversos. Se han ensayado diversas preparaciones tópicas y en parches presentando los mejores resultados la pomada tópica de NTG al 0,4% 3 veces al día durante 8 semanas que proporciona la cantidad "ideal" de óxido nítrico liberada en el EAI, con tasas de cicatrización de hasta el 91% de las fisuras agudas y del 62% de las crónicas. Con todo ello, desde la introducción de las pomadas de NTG como tratamiento de la FAC se han reducido el número de intervenciones quirúrgicas entre un 60-70% en Reino Unido (32).

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento era la no disponibilidad en el mercado de esta pomada siendo necesaria su preparación como forma magistral en las farmacias, dificultando la homogeneidad de las preparaciones y su distribución. Recientemente se ha comercializado en el mercado europeo la primera pomada de NTG con estas características (Rectogesic®, Prostakan), que estará disponible en España los próximos meses.

2.3.2. Toxina botulínica

La TB produce una denervación por bloqueo de la placa motora mediante la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina. Por ello, provoca una parálisis muscular que se inicia a las pocas horas consiguiendo su máximo efecto entre la 1-3ª semana para desaparecer progresivamente a los 3-4 meses mediante el desarrollo de nuevos terminales nerviosos, recuperando el tono muscular normal previo al tratamiento. Su infiltración en el EAI permite la relajación del mismo con la reducción del espasmo esfinteriano asociado a una mayor vascularización local lo que permite la curación de la fisura (33).

En los últimos años, múltiples estudios acerca del tratamiento de la TB han sido publicados en el tratamiento de la FAC. En estudios comparativos (34) con pomadas tópicas de óxido nítrico, se han obtenido índices mayores de curación (96% versus 60%) con menores efectos secundarios (0% versus 20%) en los pacientes con TB.

Los mejores resultados en términos de curación (superiores al 80%) han sido obtenidos con dosis altas de TB (25-30U) con re-inyección en las recurrencias, inyectada directamente en el esfínter interno, dividida en varios puntos de inyección

(dos laterales y uno anterior) (16). Sin embargo, recientemente se ha descrito una tendencia progresiva de recidiva a largo plazo de hasta un 50% de los pacientes (35,36). Se ha demostrado que la asociación de toxina botulínica y NTG frente a toxina botulínica sola en pacientes con recurrencias consigue una mayor tasa de curación de rescate (37).

Por otra parte, los efectos secundarios de la toxina son muy escasos y banales lo que la convierte en un tratamiento seguro. Se han descrito la incontinencia fecal que desaparece en unos meses, trombosis hemorroidal, equimosis en puntos de inyección y epididimitis como los más frecuentes (38). Sin embargo, el gran problema de la utilización de la toxina botulínica es la no disponibilidad en la práctica clínica diaria por los facultativos al ser un medicamento restringido y de uso compasivo, lo que lo convierte en un tratamiento de segundo línea en casos de recidiva tras otros tratamientos médicos o cirugías.

2.3.3 Calcio antagonistas (diltiazem y nifedipino en pomada o vía oral)

Actúan bloqueando los canales de calcio, produciendo un mayor flujo sanguíneo en el EAI reduciendo así el espasmo esfinteriano. La mayoría de las publicaciones utilizan el diltiazem en forma de pomada al 2% dos veces al día, ya que el tratamiento vía oral ha presentado tasas inaceptables de náuseas, vómitos y cefalea.

Se asocia con una tasa de curación inicial entre el 65 y el 95% en el tratamiento de las fisuras crónicas, presentando a más largo plazo tasas de recurrencia similares a la toxina botulínica y NTG (alrededor 50%). Parece ser que tienen menos efectos secundarios que los nitritos (39), sin embargo se necesitan realizar más estudios comparativos para establecer la eficacia real de los calcio-antagonistas.

2.3.4 Otras

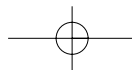
Otras sustancias tales como Viagra, minoxidil, gonyautoxin, etc... han sido utilizadas recientemente en estudios experimentales. Sin embargo, no han mostrado suficiente evidencia científica para ser consideradas como alternativa válida al resto de los tratamientos de la FA.

CORRESPONDENCIA

Antonio Arroyo Sebastián
 C/ Ramón de Campoamor nº 26
 Urbanización La Terreta. Bungalow 18.
 C. P. 03550
 San Juan de Alicante
 e-mail:arroyocir@hotmail.com
 Financiación: Ninguna
 Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

- Oh C, Divino CM, Steinhagen RM. Anal fissure. 20-year experience. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38:378-382.
- Arroyo A, Costa D, Fernández A et al. ¿Es la esfinterotomía lateral cerrada realizada ambulatoriamente con anestesia local la técnica ideal en el tratamiento de la fisura anal crónica? *Cir Esp*. 2001; 70:84-87.
- Griffin N, Acheson AG, Sheard C et al. Pain coping strategies and quality of life in patients with chronic anal fissure. *Gut* 2002; 50: 211.
- Linehan IP. The patient with anal problems. *Practitioner*. 2000; 244:329-334.
- Jonas M, Scholefield JH. Anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 2001; 30:167-181.
- Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg*. 1996; 83:1335-44.
- Gupta PJ. A study of hypertrophied anal papillae and fibrous polyps associated with chronic anal fissures. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 103-107.
- Lock MR, Thomsom JPS. Fissure-in ano: the initial treatment and prognosis. *Br J Surg* 1997; 65: 355-358.
- Sangwan YP, Solla JA. Internal anal sphincter: advances and insights. *Dis Colon Rectum* 1998; 1297-311.
- Bhardwaj R, Vaizey CJ, Boulos PB et al. Neuromyogenic properties of the internal anal sphincter: therapeutic rationale for anal fissure. *Gut* 2000; 46: 861-868.
- Arroyo A, Perez F, Miranda E et al. Manometric factors associated with recurrence in botulinum toxin treatment for chronic anal fissure. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28:311-314.
- Xynos E, Tzortzinis A, Chryrsos E et al. Anal manometry in patients with fissure-in-ano before and after internal sphincterotomy. *Int J Colorect Dis* 1993; 8:125-128.
- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-669.
- Rohde H. The pathogenetic mechanism causing anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18:95.
- Nelson R. Operative procedures for fissure in ano. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18:CD002199.
- Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;18::CD003431.
- Kamm MA. Diagnosis, pharmacological, surgical and behaviour developments in benign anorectal disease. *Eur J Surg*. 1998;582 Suppl:119-23.
- Weaver RM, Ambrose NS, Alexander-Williams J et al. Manual dilatation of the anus vs. lateral subcutaneous sphincterotomy in the treatment of chronic fissure-in-ano. Results of a prospective, randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30:420-423.
- Nielsen MB, Rasmussen OO, Pedersen JF et al. Risk of sphincter damage and anal incontinence after anal dilatation for fissure-in-ano. An endosonographic study. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 677-680.
- Samson RB, Stewart WR. Sliding skin grafts in the treatment of anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1970; 13: 372-375.
- Kenefick NJ, Gee AS, Durdey P. Treatment of resistant anal fissure with advancement anoplasty. *Colorectal Dis* 2002; 4: 463-466.
- Arroyo A, Perez F, Serrano P et al. ¿Disminuye la tasa de incontinencia tras la esfinterotomía lateral interna para el tratamiento de la fisura anal crónica la realización de la misma con anestesia local? *Cir Esp*. 2003; 73:177.
- Arroyo A, Perez F, Serrano P et al. Open vs close lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anaesthesia for chronic anal fissure. Prospective randomized study of clinical and manometric long-term results. *J Am Coll Surg*. 2004;199:361-367.
- Zbar AP, Pescatori M. Functional outcome following lateral internal anal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Colorectal Dis*. 2004; 6:210-211.
- Orsay C, Rakinic J, Perry WB et al. Practice parameters for the management of anal fissure. *Dis Colon rectum* 2004; 47: 2003-2007.
- American Gastroenterological Association. AGA medical position statement: diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroenterology* 2003; 124: 233-234.
- Lund JN, Nystrom G, Arroyo-Sebastian A et al. An evidence-based treatment algorithm for anal fissure. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 177-180.
- Bielecki K, Kolodziejczak M. A prospective randomized trial of diltiazem and glyceryltrinitrate ointment in



- the treatment of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* 2003; 5: 256-257.
29. Brisinda G, Maria G. Oral nifedipine reduces resting anal pressures and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 2000; 87:251.
 30. Lund JN. Nitric oxide deficiency in the internal anal sphincter of patients with chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 673-675.
 31. Werre AJ, Palamba HW, Bilgen EJ et al. Isosorbide dinitrate in the treatment of anal fissure: a randomised, prospective, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Surg*. 2001; 167:382-385.
 32. Scholefield JH, Bock JU, Marla B et al. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 2003; 52: 264-269.
 33. Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ. Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Br J Surg* 2004; 91: 224-228.
 34. Libertiny 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: long-term follow-up. *Eur J Surg* 2002; 168: 418-421.
 35. Minguez M, Herreros B, Espi A et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology* 2002; 123: 112-117.
 36. Arroyo A, Pérez F, Serrano P et al. Surgical vs chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure. Long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg*. 2005; 189:421-434.
 37. Lysy J, Isrealit Y, Sestey M et al. Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut* 2002; 48:221-224.
 38. Madalinski M, Slawek J. Safety of botulinum toxin therapies. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1719-1720.
 39. Nash GF, Kapoor K, Saeb-Parsy K et al. The long-term results of diltiazem treatment for anal fissure. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1411-1413.

