



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COMUNICACIÓN BREVE

Ensayo clínico aleatorizado con diltiazem tópico para la cicatrización de heridas posthemorroidectomía



U. Rodríguez-Wong^{a,*}, U. Rodríguez-Medina^b y G.R. Medina-Murillo^c

^a Servicio de Coloproctología, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México, México

^b Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México, México

^c Servicio de Dermatología, Hospital Ángeles Lindavista, Ciudad de México, México

Recibido el 10 de julio de 2018; aceptado el 3 de octubre de 2018

Disponible en Internet el 24 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Diltiazem;
Cicatrización;
Cicatrización posthe-
morroidectomía

KEYWORDS

Diltiazem;
Cicatrization;
Post-
hemorrhoidectomy
cicatrization

Resumen El espasmo del esfínter anal contribuye al retardo en la cicatrización de las heridas quirúrgicas después de una hemorroidectomía. Se realizó un estudio aleatorizado, prospectivo, experimental, doble ciego, de dos grupos de pacientes en los que se efectuó hemorroidectomía con técnica cerrada. Cada grupo incluyó 26 pacientes; el grupo A recibió diltiazem tópico en la región anal 3 veces al día, y el grupo B recibió un placebo. Se documentó el tiempo de cicatrización, mediante fotografía digital, durante 6 semanas. El promedio del tiempo de cicatrización para el grupo tratado con diltiazem fue de 3.19 semanas (22.33 ± 0.884 días); en tanto que en el grupo control fue de 3.92 semanas (27.44 ± 1.130 días) ($p=0.012$ IC 95%). A la tercera semana, el 73.07% de los pacientes del grupo tratado con diltiazem habían cicatrizado, en comparación con el 46.15% de los pacientes del grupo control.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Randomized clinical trial with topical diltiazem for post-hemorrhoidectomy wound healing

Abstract Anal sphincter spasm contributes to the delay in surgical wound healing after hemorrhoidectomy. A prospective, experimental, randomized, double-blind trial was conducted on two groups of patients that underwent closed hemorrhoidectomy. There were 26 patients in each group. Group A received topical diltiazem in the anal region three times a day. Group B received a placebo. Cicatrization time was documented for 6 weeks through digital photography.

* Autor para correspondencia. Tepic 113 int. 611, Col. Roma Sur 06760 Ciudad de México, México. Teléfono: (55) 52-64-82-66
Correo electrónico: ulisesromed@prodigy.net.mx (U. Rodríguez-Wong).

Mean healing time for the group treated with diltiazem was 3.19 weeks (22.33 ± 0.884 days) and 3.92 weeks (27.44 ± 1.130 days) for the control group ($p=0.012$ 95% CI). At week three, the wounds in 73.07% of the patients in the diltiazem group had healed, compared with 46.15% of the patients in the control group.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hemorroidectomía se ha asociado con dolor postoperatorio y cicatrización lenta de las heridas quirúrgicas. El espasmo del esfínter anal ha sido señalado como uno de los factores que favorecen el retardo de la cicatrización de las heridas quirúrgicas después de hemorroidectomía.

Con la finalidad de disminuir la presión del esfínter anal, después de hemorroidectomía, y acortar el tiempo de cicatrización de estas heridas quirúrgicas, se han realizado estudios con nitroglicerina tópica y toxina botulínica^{1,2}. El diltiazem tópico también disminuye la presión máxima en reposo del esfínter anal, por lo que ha sido utilizado para el tratamiento de las fisuras anales³ y se ha demostrado que disminuye el dolor en el postoperatorio después de hemorroidectomía⁴.

El objetivo de nuestro estudio fue, exclusivamente, el de evaluar la eficacia del diltiazem tópico en la disminución del tiempo de cicatrización de las heridas quirúrgicas de hemorroidectomía.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, aleatorizado, longitudinal y doble ciego, de 52 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente con el diagnóstico de enfermedad hemorroidal interna grados III y IV, mediante hemorroidectomía con técnica cerrada de Ferguson.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando que la incidencia mundial de la enfermedad hemorroidal en la población general es del 6%; no obstante, se calcula que con la utilización de medidas conservadoras y procedimientos de tratamiento no quirúrgicos como la ligadura con banda elástica, la fotocoagulación con infrarrojo y la escleroterapia, únicamente la cuarta parte de los pacientes que padecen enfermedad hemorroidal requerirán algún tipo de tratamiento quirúrgico; es decir, únicamente el 1.5% de la población general requerirá algún procedimiento quirúrgico.

Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente por el mismo cirujano y en todos los casos se resecaron los 3 paquetes hemorroidales primarios, utilizando en todos los casos sutura absorbible monofilamento 000, realizando hemostasia con electrocauterio, y con la colocación de una esponja hemostática al término de la intervención.

Ninguno de los pacientes tenía diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares, ni se encontraba bajo tratamiento con medicamentos esteroideos o antagonistas de los canales del calcio. En el caso de las pacientes femeninas, ninguna se encontraba embarazada o se embarazó durante la realización del estudio. No se establecieron grupos por separado para pacientes con enfermedad hemorroidal grado III y grado IV, considerando que la clasificación evalúa más bien el grado de protrusión y no tanto el tamaño de los paquetes hemorroidales.

Los pacientes fueron divididos de manera aleatoria simple en dos grupos de 26 pacientes cada uno. Al grupo A se le administró diltiazem (gel al 2%) por vía tópica en el postoperatorio inmediato y se continuó el tratamiento durante 6 semanas administrando el medicamento por la misma vía 3 veces al día. En el grupo B se administró un placebo con las mismas indicaciones que en el grupo A.

Tanto el diltiazem gel al 2% como el placebo tuvieron las mismas características físicas, y se entregaron a los pacientes en una jeringa dosificadora, indicándoles aplicar 0.5 ml del producto en la región anal, equivalente a 10 mg por dosis. Las jeringas fueron marcadas con un número progresivo al azar, en forma aleatoria simple; y el estudio fue doble ciego.

Se realizó un registro muy cuidadoso durante todo el estudio aleatorizado, anotándose el número de jeringa que correspondió a cada paciente sin saber su contenido, se mantuvo cerrada la lista en donde se conocía cuáles jeringas contenían el diltiazem y cuáles el placebo; dicha lista fue elaborada por un asistente independiente, bajo promesa de no revelar el contenido de la relación y mantenida en sobre cerrado hasta finalizar el estudio.

A ambos grupos se les aplicó el tratamiento estándar en el postoperatorio de hemorroidectomía, durante el tiempo del estudio: baños de asiento en agua tibia cada 6 h, y ketorolaco 10 mg vía oral cada 6 h en caso de dolor, así como un laxante hidrofílico (Psyllium plantago), una cucharada disuelta en un vaso con agua por las noches, dieta con ingestión de 8 vasos con agua al día y de alto contenido en fibra, y evitar apoyar la zona de la intervención quirúrgica al estar sentado (sentarse de lado).

Para la evaluación de los resultados se realizó exploración proctológica completa postoperatoria (inspección, palpación, tacto rectal y anoscopia) de los pacientes de manera semanal durante 6 semanas, considerando cicatrizadas las

heridas cuando estas presentaban epitelización completa, lo cual se documentó mediante fotografías clínicas de los pacientes, con cámara digital. Toda la investigación se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 25.0, se realizó prueba no paramétrica con U de Mann-Whitney para comparar los dos grupos de pacientes, y confirmar que fueran comparativos. Así mismo, se aplicó la prueba t de Student para comparar las medias de los tiempos de cicatrización entre ambos grupos como muestras independientes y determinar si existió diferencia estadísticamente significativa.

Resultados

La edad promedio para los pacientes del grupo control fue de 47.61 años, en tanto que el promedio de edad en los pacientes del grupo de diltiazem fue de 47.57 años; no existió diferencia significativa en cuanto a la edad entre ambos grupos, $p=0.657$ con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En el grupo control 11 pacientes correspondieron al sexo femenino y 15 al masculino; en tanto que en el grupo tratado con diltiazem, 14 pacientes correspondieron al sexo femenino y 12 al masculino. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al sexo entre ambos grupos, $p=0.317$ con un IC del 95% (U de Mann-Whitney).

A la primera semana de evaluación ningún paciente se consideró cicatrizado. A la segunda semana un paciente del grupo control y 2 del grupo de diltiazem presentaron cicatrización; a la tercera semana, 11 pacientes del grupo control y 18 del grupo de diltiazem presentaban cicatrización; a la cuarta semana, 6 pacientes del grupo control y 3 del grupo de diltiazem; a la quinta semana, 5 pacientes del grupo control y 2 del grupo de diltiazem, y a la sexta semana, 3 pacientes del grupo control y uno del grupo de diltiazem.

El promedio del tiempo de cicatrización para el grupo control fue de 3.92 semanas (27.44 días), en tanto que el promedio para el grupo tratado con diltiazem fue de 3.19 semanas (22.33 días). A la tercera semana el 46.15% de los pacientes del grupo control habían cicatrizado, en comparación con el 73.07% de pacientes cicatrizados a la tercera semana en el grupo tratado con diltiazem (fig. 1).

Se realizó el análisis estadístico entre los dos grupos mediante la prueba t de Student, encontrando un valor $p=0.012$ con un IC del 95%.

Únicamente en uno de los pacientes del grupo tratado con diltiazem se presentó prurito anal a la quinta semana de aplicación del medicamento. No se presentaron otros efectos colaterales en ambos grupos.

Discusión

El esfínter anal interno tiene un mecanismo dependiente de calcio para mantener el tono, además de poseer una inervación inhibitoria colinérgica extrínseca; los antagonistas del calcio tienen un efecto de relajación en el esfínter anal interno⁵. Por otra parte, el aumento de la presión del esfínter anal en reposo produce una disminución del flujo

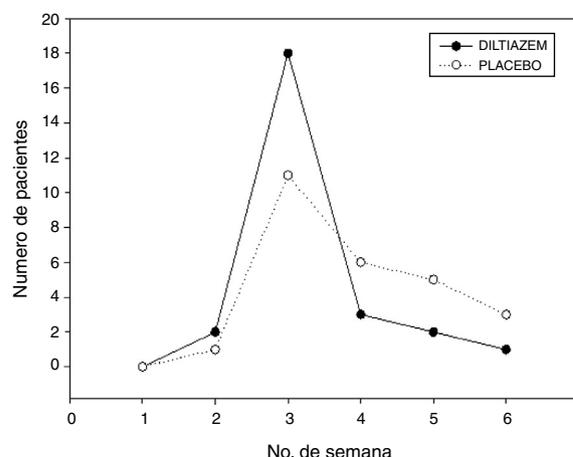


Figura 1 Comparación del tiempo de cicatrización entre diltiazem y placebo.

sanguíneo, lo cual provoca una disminución en la capacidad de cicatrización⁶.

El diltiazem por vía tópica reduce la presión máxima en reposo del esfínter anal. En un estudio³, el diltiazem gel al 2% redujo la presión máxima en reposo del esfínter anal en un 28%, no encontrando un efecto adicional con concentraciones mayores del gel. El diltiazem por vía tópica es más eficaz que el administrado por vía oral para la disminución de la presión máxima anal en reposo del esfínter anal interno⁷.

En un estudio⁸ en donde se utilizó nitroglicerina tópica al 0.2%, en el mejoramiento de la cicatrización después de hemorroidectomía, la tasa de cicatrización de las heridas quirúrgicas en el grupo tratado con nitroglicerina a las 3 semanas del postoperatorio fue del 74.5%, en comparación con una tasa del 42% en el grupo control ($p=0.002$). En nuestros pacientes obtuvimos tasas muy similares con la utilización de diltiazem tópico.

En otro estudio⁹ en pacientes postoperados de hemorroidectomía, se encontró el 42.5% de pacientes cicatrizados a la tercera semana, con la utilización de nitroglicerina al 0.2%, en comparación con el 19.04% de los pacientes del grupo control.

En un estudio más reciente¹, al final de la tercera semana, el grupo tratado con nitroglicerina tuvo una mayor tasa de cicatrización (76.7%) en comparación con el grupo control (46.7%) en pacientes operados de hemorroidectomía. En un metaanálisis¹⁰, el tiempo de cicatrización se redujo en los pacientes postoperados de hemorroidectomía en los que se utilizó nitroglicerina tópica.

También se ha reportado la utilización de toxina botulínica para disminuir el tiempo de cicatrización después de hemorroidectomía. En un estudio², el tiempo de cicatrización fue menor en los pacientes que recibieron toxina botulínica (23.8 ± 4.1 días) en comparación con los pacientes en los que se administró el placebo (31.3 ± 5.5 días) ($p < 0.05$). En nuestro trabajo, el promedio de tiempo de cicatrización en el grupo tratado con diltiazem fue de 22.3 días en comparación con 27.44 días en el grupo control.

En este estudio el diltiazem tópico al 2%, aplicado en el postoperatorio de hemorroidectomía con técnica cerrada, disminuyó en forma estadísticamente significativa el tiempo de cicatrización de las heridas quirúrgicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. En el presente artículo no ha publicado ningún dato personal que permita identificar a los pacientes.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial, o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Karanlik H, Akturk R, Camlica H, et al. The effect of glyceryl trinitrate ointment on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:280–5.
2. Patti R, Almasio PL, Muggeo VM, et al. Improvement of wound healing after hemorrhoidectomy: a double-blind, randomized study of botulinum toxin injection. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:2173–9.
3. Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK. Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:1359–62.
4. Silverman R, Benedick 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;48:1913–6.
5. Jonard P, Essamri B. Diltiazem and internal anal sphincter. *Lancet*. 1987;1:754.
6. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ, et al. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg*. 1996;83:63–5.
7. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, et al. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1074–8.
8. Hwang DY, Yoon SG, Kim HS, et al. Effect of 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment on wound healing after a hemorrhoidectomy: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:950–4.
9. Tan KY, Sng KK, Tay KH, et al. Randomized clinical trial of 0.2 per cent glyceryl trinitrate ointment for wound healing and pain reduction after open diathermy haemorrhoidectomy. *Br J Surg*. 2006;93:1464–8.
10. Ratnasingham K, Uzzaman M, Andreani SM, et al. Meta-analysis of the use of glyceryl trinitrate ointment after haemorrhoidectomy as an analgesic and in promoting wound healing. *Int J Surg*. 2010;8:606–11.