

doi: 10.30827/ars.v65i4.30928

Artículos de revisión

Avances terapéuticos en el abordaje de las fisuras anales: explorando la sinergia entre Farmacología y Nanotecnología

Therapeutic advances in the management of anal fissures: exploring the synergy between Pharmacology and Nanotechnology

Carlos Ostwaldo Pazmiño-Chiluza^{1,2}  0000-0003-0821-3732

María Luisa González-Rodríguez¹  0000-0002-2450-1622

¹Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sevilla, España.

²Laboratorio Neofármaco. Avda Atahualpa y Noboa y Caamaño, Ambato. Ecuador

Correspondencia

María Luisa González-Rodríguez
malugoro@us.es

Recibido: 21.05.2024

Aceptado: 30.08.2024

Publicado: 20.09.2024

Agradecimientos

A los médicos de familia por su colaboración.

Financiación

Los autores no han recibido financiación alguna para el presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses financieros o relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo en el presente trabajo.

Resumen

Introducción: La fisura anal es una patología proctológica frecuente, crónica, caracterizada por la presencia de lesiones dolorosas ocasionadas por la hipertonia del músculo liso del esfínter anal interno. A pesar de su impacto, los tratamientos convencionales disponibles pueden ser limitados en términos de reproducibilidad, eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Debido a ello, la exploración de nuevas terapias farmacológicas, en sincronía con nanovehículos que permitan su direccionamiento específico al lugar de acción, ofrecen una alternativa potencial para mejorar su tratamiento.

Método: Se plantea como un estudio de tipo retrospectivo y longitudinal.

Resultados: Se aplican diferentes abordajes terapéuticos, desde medidas higiénico-sanitarias, tratamientos farmacológicos no invasivos, hasta la cirugía, la mayoría de ellos dirigidos a disminuir la hipertonia. Los fármacos habituales a nivel hospitalario son lidocaína, diltiazem, nifedipino, nimodipino, nitrato de isosorbide y la toxina botulínica. Aprovechando las ventajas de la nanotecnología farmacéutica en la mejora de la eficacia terapéutica, disminuyendo los efectos adversos generados en la administración sistémica y aumentando la tasa de curación, se han encontrado estudios sobre la aplicación de nanopartículas poliméricas, vesiculares y micro-nano emulsiones para vehicular fármacos para el tratamiento sintomático de la fisura anal. Algunas formulaciones cuentan con autorización sanitaria y otras se encuentran en fase de investigación.

Conclusiones: Se ha evidenciado que las nuevas formulaciones, especialmente aquellas basadas en nanotecnología, muestran un potencial significativo para mejorar la cicatrización de las fisuras en comparación con los tratamientos convencionales. No obstante, son necesarios estudios sobre el uso seguro de estos sistemas antes de su implementación clínica generalizada.

Palabras clave: Fisura Anal; Farmacología; Nanotecnología

Abstract

Introduction: Anal fissure is a common proctological condition characterized by painful lesions caused by hypertonia of the internal anal sphincter smooth muscle. Despite its impact, conventional treatments available may be limited in terms of reproducibility, efficacy, and long-term tolerability. Therefore, exploring new pharmacological therapies, in sync with nanocarriers enabling their specific targeting to the site of action, offers a potential alternative to improve its treatment.

Method: This study adopts a retrospective and longitudinal approach.

Results: Different therapeutic approaches are applied, ranging from hygienic-sanitary measures and non-invasive pharmacological treatments to surgery, most of them aimed at reducing hypertonia. The most commonly used drugs in hospitals are lidocaine, diltiazem, nifedipine, nimodipine, isosorbide nitrate, and botulinum toxin. Leveraging the advantages of pharmaceutical nanotechnology to enhance therapeutic efficacy, reduce adverse effects from systemic administration, and increase healing rates, studies have been found on the application of polymeric nanoparticles, vesicular nanoparticles, and micro-nano emulsions to deliver drugs for the symptomatic treatment of anal fissure. Some formulations are already authorized for use, while others are still under research.

Conclusions: It has been demonstrated that new formulations, especially those based on nanotechnology, show significant potential in improving the healing of fissures compared to conventional treatments. However, further studies on the safe use of these systems are necessary before their widespread clinical implementation.

Keywords: Anal fissure; Pharmacology; Nanotechnology

Introducción

Las fisuras anales son lesiones dolorosas producidas en la mucosa del canal anal, debido a un incremento en el tono de la musculatura lisa del esfínter anal interno, lo que dificulta la deposición normal. Esto conlleva a que el paciente ejerza una sobrepresión con ruptura de la mucosa, generando sangrado activo de lenta cicatrización^(1,2). Además de esta causa, existen otras como son los procesos agudos de disentería, parto vaginal y estreñimiento crónico⁽²⁾. El sangrado que se produce a menudo es confundido con hemorroides, por lo que su diagnóstico oportuno y acertado es de gran importancia para el tratamiento eficaz y disminución de su persistencia. Esta patología afecta a un porcentaje significativo de la población población uno de cada mil personas la padece⁽²⁰⁾, provocando malestar y deterioro en

la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances en el tratamiento, la gestión efectiva en el abordaje de estas fisuras continúa siendo un desafío clínico^(3,4).

La etiopatogenia de las fisuras anales es multifactorial e involucra una combinación de factores anatómicos, fisiológicos y ambientales. La caracterización de este proceso proporciona una comprensión más profunda de cómo se desarrollan y persisten estas lesiones dolorosas en el canal anal.^(4,5)

En primer lugar, la causa principal de las fisuras anales suele ser un trauma o una lesión en la mucosa del canal anal (Figura 1). Este trauma puede ser el resultado de la defecación difícil o de la presión excesiva durante el paso de las heces, especialmente en personas con estreñimiento crónico. Además, el parto vaginal en mujeres y los traumatismos directos en la zona anal también pueden desencadenar la formación de fisuras.⁽⁶⁾

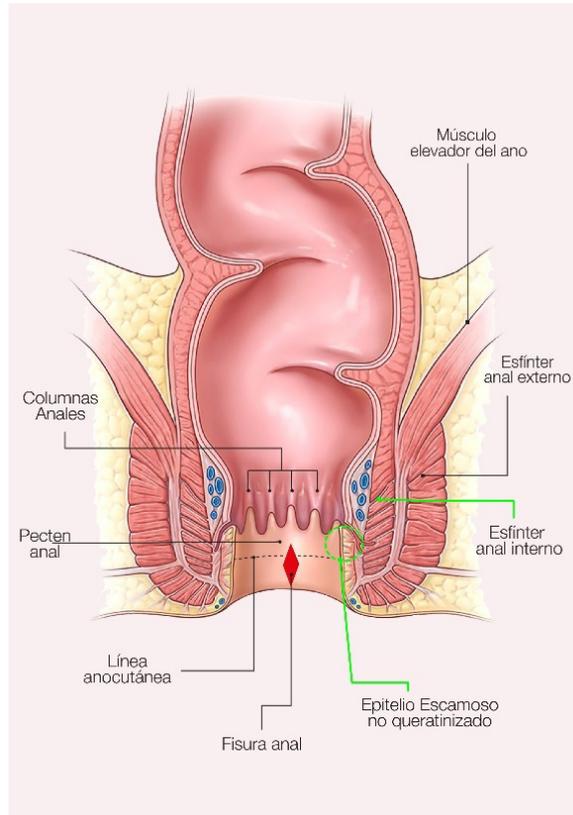


Figura 1. Representación esquemática de la localización anatómica de la fisura anal en el recto. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

A nivel anatómico, las características del esfínter anal interno, el cual es un engrosamiento de la capa muscular lisa circular del recto, desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de las fisuras anales. Se ha observado que la hipertonicidad o la contracción excesiva de este músculo pueden contribuir al desarrollo y persistencia de las fisuras, ya que aumentan la presión en la zona afectada y dificultan la cicatrización.⁽⁷⁾

Otros factores fisiológicos que pueden predisponer a las fisuras anales incluyen trastornos gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones anales, que pueden alterar la integridad de la mucosa anal y aumentar la susceptibilidad a las lesiones.⁽⁷⁾ Además, ciertos factores

ambientales y de estilo de vida, como una dieta pobre en fibra, el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo, pueden aumentar el riesgo de desarrollar fisuras anales al contribuir al estreñimiento y a la irritación de la mucosa anal.⁽⁸⁾

La fisiopatología de la fisura anal implica una serie de procesos complejos que conducen a la formación y persistencia de esta lesión dolorosa en el canal anal.⁽⁹⁾ A continuación, se describen las características principales de la fisura anal, así como los mecanismos subyacentes involucrados en su desarrollo:

- Lesión en la mucosa anal. La fisura anal es una ruptura o laceración en la mucosa del canal anal, generalmente ubicada en la línea media posterior.^(10,11) Esta lesión puede ser el resultado de la defecación difícil, el traumatismo directo, el parto vaginal o el paso de heces de gran tamaño y duras.^(12,13)
- Dolor intenso. Uno de los síntomas característicos de la fisura anal es el dolor intenso, especialmente durante y después de la defecación.^(11,13) Este dolor puede ser agudo y punzante, y puede durar varios minutos o incluso horas después de la evacuación intestinal.
- Sangrado. La fisura anal puede provocar sangrado leve, que se presenta como manchas de sangre brillante en el papel higiénico o en las heces.⁽¹¹⁾ Este sangrado generalmente es mínimo, pero puede aumentar si la fisura se agrava o se infecta.
- Espasmo del esfínter anal. Como respuesta al dolor, el esfínter anal interno tiende a contraerse de manera excesiva, lo que provoca espasmos musculares involuntarios. Estos espasmos pueden aumentar la presión sobre la fisura y dificultar su cicatrización.⁽¹³⁾
- Prurito anal. Algunos pacientes pueden experimentar picazón o irritación alrededor del área anal, debido a la inflamación y la irritación causadas por la fisura y los espasmos musculares.⁽¹⁴⁾
- Cicatrización retardada. Aunque las fisuras anales tienen el potencial de cicatrizar espontáneamente, en algunos casos la cicatrización puede ser incompleta o retardada. Esto puede deberse a la persistencia de factores predisponentes, como el espasmo del esfínter anal, el estreñimiento crónico o la presencia de infecciones locales.⁽¹⁵⁾

La histopatología de las fisuras anales ofrece una visión detallada de los cambios que ocurren en el tejido anal afectado. Entre los hallazgos más significativos destaca el agrandamiento de las papilas dérmicas en el margen de la fisura, lo que contribuye a los síntomas experimentados por los pacientes.⁽¹⁶⁾ Este agrandamiento e hipertrofia sugiere una respuesta del tejido a la lesión y puede desempeñar un papel en la persistencia de la fisura.⁽¹⁷⁾ Además, se observa un infiltrado inflamatorio crónico en la dermis subyacente, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y mastocitos. Esta respuesta inflamatoria puede contribuir al dolor y la irritación asociados con las fisuras anales.⁽¹⁸⁾

Otro hallazgo común es la presencia de ulceración lineal en la piel del canal anal.⁽¹⁹⁾ Esta ulceración, junto con el engrosamiento e hiperqueratosis en el epitelio adyacente a la fisura, sugiere cambios patológicos en la región afectada. La extravasación de eritrocitos en la dermis papilar también es un hallazgo característico, indicando la presencia de sangrado asociado con las fisuras anales.⁽²⁰⁾ Estos cambios en el tejido anal pueden ser más pronunciados en el caso de fisuras crónicas, donde se observa una mayor inflamación y fibrosis en comparación con las fisuras agudas.⁽¹⁶⁾

Además, se ha observado la posible trombosis venosa en fisuras anales crónicas, lo que puede contribuir a la sintomatología y dificultar la cicatrización.⁽²¹⁾ La hiperplasia de las glándulas anales en la base de la fisura sugiere una respuesta patológica local a la lesión. Finalmente, el uso de técnicas de inmunohistoquímica ha permitido identificar diferentes tipos de células inflamatorias en las fisuras anales, lo que proporciona una comprensión más detallada de los procesos patológicos involucrados y abre nuevas oportunidades para el diagnóstico y tratamiento de esta afección.⁽²²⁾

Las fisuras anales constituyen una afección común en todo el mundo, pero la prevalencia puede variar según la región y otros factores demográficos.^(23,24) A nivel mundial, se estima que alrededor del 10 % de la población general puede experimentar fisuras anales en algún momento de su vida.⁽²⁵⁾ Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas cifras pueden variar considerablemente según la población estudiada y los criterios utilizados para el diagnóstico.^(24,26)

En cuanto a la distribución por género, se observa un ligero predominio en las mujeres en comparación con los hombres, con una proporción de aproximadamente 2 a 1.⁽²⁰⁾ Esto puede atribuirse, en parte, a factores como el parto vaginal, que puede aumentar el riesgo de desarrollar fisuras anales en las mujeres.⁽²⁷⁾

En términos de edad, las fisuras anales pueden afectar a personas de todas las edades, desde niños hasta adultos mayores.⁽²⁸⁾ Sin embargo, la incidencia tiende a aumentar con la edad, con una mayor prevalencia en adultos de mediana edad y mayores.⁽²⁹⁾ Esto puede estar relacionado con cambios en la estructura y la función del canal anal con el envejecimiento, así como con un mayor riesgo de afecciones asociadas como el estreñimiento crónico.⁽³⁰⁾

En el abordaje terapéutico de esta enfermedad, se dispone de medidas higiénico-sanitarias, así como tratamientos farmacológicos, por vía oral y tópica, o a través de preparaciones magistrales a nivel hospitalario. Los fármacos de mayor relevancia han sido nifedipino, diltiazem, nitroglicerina y la toxina botulínica. El tratamiento médico específico está dirigido a la reducción reversible del tono del esfínter anal (ya que el espasmo del esfínter es responsable de la persistencia y/o aparición de la fisura anal), favoreciendo de esta manera una mejor vascularización del anodermo, que es esencial para el proceso de curación.^(31,32)

Sin embargo, los desafíos relacionados con la biodisponibilidad, la administración localizada y la minimización de efectos secundarios persisten en muchos casos.⁽³³⁾ Por otro lado, la nanotecnología ofrece herramientas innovadoras para abordar estas limitaciones al permitir el direccionamiento de fármacos a las áreas afectadas, la mejora de la solubilidad y la estabilidad de los medicamentos, además la reducción de la toxicidad sistémica.⁽³⁴⁾ La capacidad de diseñar nanomateriales con propiedades específicas, como los liposomas o las nanopartículas poliméricas, permite una liberación controlada y sostenida de los fármacos, optimizando su eficacia terapéutica. Asimismo, se presentan nanomateriales para mejorar la detección temprana de las afecciones.⁽³⁵⁾

Por esta razón, el objetivo de la presente revisión es explorar los avances terapéuticos y nanotecnológicos aplicados en el manejo de las fisuras anales ofreciendo soluciones innovadoras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad.^(2,36)

Métodos

El presente trabajo se planteó como un estudio de tipo retrospectivo y longitudinal.⁽³⁷⁾ Se aplicó el método prisma para identificar los artículos de revisión así como estudios clínicos existentes sobre la temática, los mismos que fueron agrupados por el sentido de sus resultados y se discutieron a la luz de los aspectos de inclusión y exclusión con relación al tema.⁽³⁸⁾

Como criterios de inclusión se establecieron:

- Estudios clínicos: investigaciones clínicas que evalúen tratamientos para fisuras anales, incluyendo ensayos clínicos controlados, estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados.
- Terapias farmacológicas: estudios que investiguen el uso de medicamentos para el tratamiento de fisuras anales, como pomadas, supositorios, entre otros.
- Nanotecnología aplicada: investigaciones que examinen el uso de la nanotecnología en el tratamiento de fisuras anales, incluyendo nanopartículas para la administración de fármacos, nanosensores para diagnóstico temprano, o nanorobots para intervenciones específicas.
- Evaluación de eficacia: estudios que informen sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en el manejo de fisuras anales, utilizando medidas como la tasa de cicatrización, reducción del dolor, mejoría en la calidad de vida, entre otros.
- Publicaciones recientes: investigaciones publicadas en los últimos diez años para garantizar la relevancia actualizada de los avances terapéuticos.
- Idioma: artículos disponibles en inglés, español u otros idiomas principales para asegurar la accesibilidad y comprensión.

Como criterios de exclusión se especificaron:

- Estudios preclínicos: investigaciones que se limiten a modelos animales o estudios *in vitro* sin aplicación clínica directa en humanos.
- Revisión de literatura: revisiones sistemáticas, metaanálisis o revisiones narrativas que no presenten datos originales.
- Estudios no relacionados: estudios que aborden temas no relacionados con el manejo terapéutico de fisuras anales o que no involucren intervenciones farmacológicas o de nanotecnología.
- Datos insuficientes: artículos que carezcan de información relevante sobre los criterios de interés o que no proporcionen resultados claros sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas.
- Publicaciones antiguas: investigaciones publicadas hace más de diez años, a menos que proporcionen información fundamental para el contexto histórico o el desarrollo de terapias actuales.
- Idioma restringido: artículos que estén únicamente disponibles en idiomas que no sean inglés, español u otros idiomas habituales, lo que podría limitar la accesibilidad y comprensión del estudio.

Para el estudio, se tomó como fuente de datos primarios las búsquedas en la base de datos de revistas: *The New England Journal of Medicine*, Elsevier, SciELO.org, OMS, OPS, Shilder.

Como fuente de datos secundarios se seleccionaron aquellos documentos escritos anteriormente sobre el tema en cuestión, analizados en nuestro trabajo de investigación que se encuentren reflejados en la introducción, justificación y desarrollo del documento para complementar el análisis.

Aplicando esta metodología, se obtuvo la información que queda recogida en el siguiente diagrama de flujo (Figura 2).

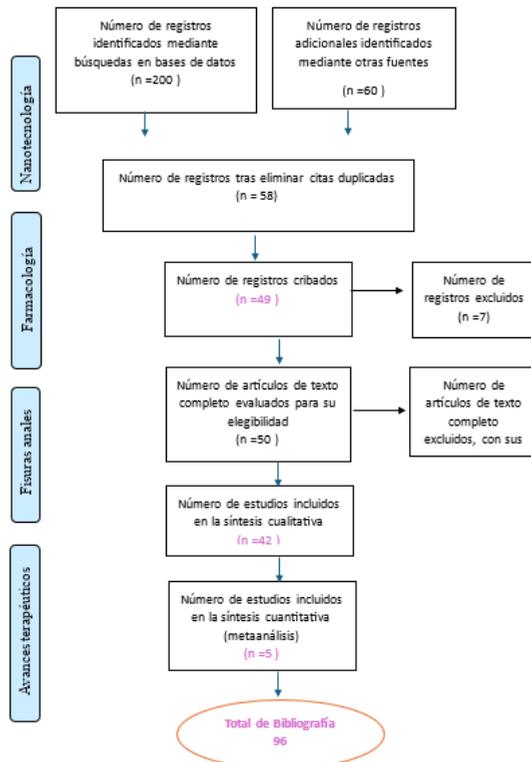


Figura 2. Diagrama de flujo de las investigaciones evidenciadas.

Resultados

Tratamiento Farmacológico

Es importante tener en cuenta que la eficacia y la eficiencia de los fármacos empleados en el tratamiento de la fisura anal pueden variar según la respuesta individual de cada paciente y la gravedad de la misma. Además, siempre se recomienda consultar a un profesional de la salud para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso específico y evaluar los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.⁽³⁹⁾

La evaluación de la efectividad se basa en dos conceptos clave: eficacia y eficiencia. La eficacia se refiere a la capacidad de un medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado, como la reducción o eliminación de la fisura anal y la prevención de recaídas. Por otro lado, la eficiencia se relaciona con la relación entre los recursos empleados y los resultados obtenidos, considerando el coste del medicamento, el tiempo de administración, los efectos secundarios y su impacto en el sistema de salud. Al seleccionar un tratamiento farmacológico para la fisura anal, es fundamental evaluar tanto la eficacia como la eficiencia para garantizar una atención óptima y sostenible.⁽⁴⁰⁾

El tratamiento y manejo de la fisura anal requieren un enfoque integral que aborde tanto los síntomas agudos como las posibles causas subyacentes de la afección.⁽¹⁸⁾ En primer lugar, las medidas conservadoras desempeñan un papel fundamental en el alivio del dolor y la promoción de la cicatrización. Se recomienda una dieta rica en fibra y líquidos para ablandar las heces y reducir la irritación durante la defecación, al tiempo que se evita el esfuerzo excesivo.⁽⁴¹⁾ Además, los baños de asiento tibios pueden proporcionar alivio sintomático y ayudar a relajar el músculo esfínter anal.⁽⁴²⁾

En casos donde el dolor persiste a pesar de las medidas conservadoras, se pueden emplear medicamentos tópicos para aliviar los síntomas y promover la curación. Los grupos terapéuticos comúnmente utilizados en el tratamiento de las fisuras anales, y sus aspectos farmacológicos más relevantes, se recogen en la Tabla 1 y en la Figura 3.

Tabla 1. Medicamentos tópicos utilizados en el tratamiento de la fisura anal.

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Eficacia	Eficiencia	Ventajas	Desventajas
Anestésicos locales ^(12,43,44) (Lidocaína, benzocaína)	Inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje	Alta (alivio rápido del dolor)	Moderada (puede causar irritación local y no actúa sobre la etiología)	Alivio rápido del dolor durante la defecación	Puede causar irritación local en algunos casos. No es curativo. Alivio sintomático
Relajantes musculares ^(12,43-45) (Nifedipino, nimodipino, diltiazem)	Inhibidores de los canales de calcio de células musculares	Moderada (promueve la relajación del esfínter anal)	Moderada (posibles efectos secundarios por vía oral)	Promueven la relajación del esfínter anal interno	Posibles efectos secundarios como mareos o hipotensión. Sí es por vía oral. Sí es curativo
Antiinflamatorios no esteroideos ^(2,12,46,47) (AINEs)	Inhibidor de la ciclooxigenasa COX 1, COX 2	Moderada (reduce la inflamación y el dolor)	Moderada (riesgo de irritación gástrica)	Reducción de la inflamación y alivio del dolor	Pueden causar irritación gástrica y riesgo de sangrado gastrointestinal. En uso oral. Alivio sintomático no curativo
Corticosteroides tópicos ^(2,48,49) (Hidrocortisona, betametasona)	Inhibidores de la fosfolipasa A2	Alta (reduce la inflamación y promueve la cicatrización)	Moderada (riesgo de atrofia cutánea)	Reducción de la inflamación y promoción de la cicatrización	Posible riesgo de atrofia cutánea con el uso prolongado. Alivio sintomático no curativo

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Eficacia	Eficiencia	Ventajas	Desventajas
Antibióticos ^(43,50-52) (Mupirocina, metronidazol, neomicina)	Inhibidores de la síntesis proteica	Alta (trata infecciones bacterianas)	Variable (riesgo de resistencia bacteriana)	Tratan infecciones bacterianas secundarias	Riesgo de resistencia bacteriana y efectos secundarios sistémicos. Curativo a las infecciones generadas
Agentes vasodilatadores ^(2,53,54) (Nitroglicerina, sildenafil, minoxidil)	Promotores de la liberación de NO e inhibidores de la fosfodiesterasa. Aumento de cGMP.	Moderada (aumenta el flujo sanguíneo)	Moderada (posibles efectos secundarios)	Aumentan el flujo sanguíneo y promueven la cicatrización	Posibles efectos secundarios como cefalea y mareos. Curativo
Agentes cicatrizantes ^(2,55) (Óxido de zinc, dexpanthenol)	Humectantes	Moderada (promueve la cicatrización)	Moderada (puede tardar en mostrar resultados)	Promueven la cicatrización y protegen la piel circundante	Puede tardar en mostrar resultados y requerir aplicación frecuente
Analgésicos opioides ^(43,56,57) (Codeína, tramadol)	Agonista de los receptores opioides de tipo u. Bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina	Alta (alivio del dolor severo)	Baja (riesgo de dependencia)	Proporcionan alivio del dolor severo	Riesgo de dependencia, efectos secundarios graves y sobredosis. No curativo. Alivio sintomático
Agentes hemostáticos ^(2,58) (Adrenalina, trombina)	Agonista α y β adrenérgico. (Adrenalina) Activador del factor XIII de coagulación (Trombina)	Alta (controla el sangrado)	Moderada (puede causar irritación local)	Controlan el sangrado asociado con la fisura anal	Pueden causar irritación local y reacciones alérgicas. Sintomático no curativo. Alivio sintomático
Toxina Botulínica ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾	Denervación química inhibidor de la liberación de acetilcolina	Alta (Disminuye la contracción del esfínter anal interno)	Moderada (Técnica invasiva, alto coste, ocasiona sensibilización en uso prolongado)	Control del sangrado y el dolor asociado a la fisura anal	Técnica invasiva, Alto coste, Sensibilización a largo plazo. Curativa y sintomática

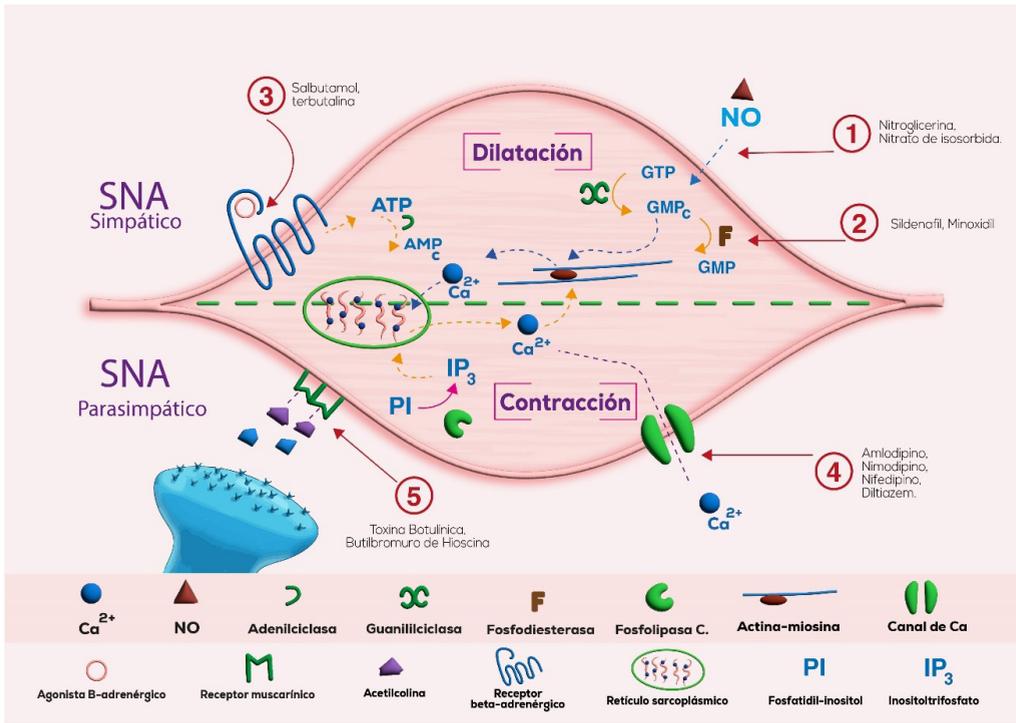


Figura 3. Mecanismos de acción de los principales fármacos empleados en la terapéutica de la fisura anal. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

Las cremas o ungüentos que contienen agentes anestésicos, antiinflamatorios o relajantes musculares se aplican directamente en el área anal después de la evacuación para reducir la incomodidad y favorecer la recuperación del tejido afectado.⁽²⁰⁾

En situaciones donde persiste la fisura anal crónica y no responde a las intervenciones conservadoras o médicas, se puede considerar la opción quirúrgica.⁽¹⁾ Las intervenciones quirúrgicas se clasifican principalmente en dos tipos: la esfinterotomía lateral interna y la esfinterotomía química.

La esfinterotomía lateral interna es un procedimiento quirúrgico en el cual se realiza una incisión controlada en el esfínter anal interno con el objetivo de reducir la presión sobre la fisura anal. Esta reducción de presión facilita la cicatrización de la fisura y ayuda a aliviar el dolor asociado. Esta opción busca abordar la causa subyacente de la fisura al disminuir la tensión en el área afectada.⁽⁶²⁾

Por otro lado, la esfinterotomía química implica la inyección de toxina botulínica en el esfínter anal interno.⁽⁶³⁾ La toxina botulínica actúa relajando temporalmente el músculo esfínter interno por bloqueo del neurotransmisor acetilcolina, lo que disminuye la presión sobre la fisura, reduce el dolor, facilita la cicatrización de la herida y favorece su curación. Este método busca proporcionar alivio del dolor y promover la cicatrización de la fisura sin necesidad de una intervención quirúrgica invasiva.⁽⁶⁴⁾ En casos graves, la toxina botulínica puede ser una opción de tratamiento, la cual se inyecta en el esfínter anal interno.⁽⁵⁹⁾

Estudios han demostrado que la toxina botulínica es eficaz en la cicatrización de la fisura anal crónica. Un estudio demostró la cicatrización completa en el 78 % de los casos. Es generalmente segura cuando se administra por un profesional médico. Los efectos secundarios son leves y transitorios, como dolor local, hematomas y molestias rectales. En raras ocasiones se han reportado complicaciones más graves.⁽⁶⁰⁾

Las ventajas de la toxina incluyen su eficacia, seguridad, el hecho de ser un procedimiento ambulatorio y el rápido alivio del dolor. Las desventajas incluyen el coste, los efectos secundarios y la necesidad de reinyección.⁽⁶¹⁾

Ambos tipos de intervenciones quirúrgicas tienen como objetivo común reducir la presión sobre la fisura anal y facilitar su cicatrización. Sin embargo, cada uno presenta sus propias ventajas y consideraciones.⁽⁶⁴⁾ La esfinterotomía lateral interna es un procedimiento más invasivo, pero ofrece resultados duraderos, mientras que la esfinterotomía química es menos invasiva pero puede requerir tratamientos repetidos debido a su efecto temporal. La elección entre estas alternativas dependerá de la gravedad de la fisura, la preferencia del paciente y la evaluación del cirujano.⁽⁶²⁾

Aportes de la nanotecnología

La nanotecnología es la explotación de las propiedades únicas de los materiales a nanoescala y ha ganado popularidad en multitud de sectores, ya que ofrece productos más inteligentes y mejor contruidos. La aplicación de la nanotecnología en la medicina y la atención sanitaria se conoce como nanomedicina y se ha utilizado para combatir algunas de las enfermedades más comunes, incluidas las cardiovasculares y el cáncer.^(35,65)

No hay duda de que la nanomedicina ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes y ha permitido proporcionar importantes avances en las industrias biotecnológica, médica y farmacéutica. Existe un impulso constante para crear y desarrollar nanomateriales novedosos capaces de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades de manera específica, precisa, potente y duradera, con el objetivo final de hacer que las prácticas médicas sean más personalizadas, más baratas y más seguras.^(36,66)

El horizonte de la nanomedicina reside en utilizar los nanomateriales adecuados y reducir sus posibles efectos nocivos. Es importante señalar que, al igual que con cualquier otro producto, se requieren evaluaciones de riesgos antes de la aprobación de nuevos productos nanoestructurados para uso clínico y comercial. Se requiere, por tanto, una evaluación del ciclo de vida completo para determinar con mayor precisión la sostenibilidad y seguridad de su uso a largo plazo.^(36,67)

Otra aplicación interesante está basada en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para la reparación de tejidos. Estos biomateriales pueden diseñarse para simular las propiedades de los tejidos naturales y promover la cicatrización, en nuestro caso, de la fisura anal, de manera más efectiva.⁽⁶⁸⁾ Además, la nanotecnología permite la incorporación de factores de crecimiento y otras moléculas bioactivas en los biomateriales, lo que puede estimular la regeneración tisular y acelerar el proceso de cicatrización.⁽⁶⁹⁾

Además, la nanomedicina también ofrece la posibilidad de desarrollar técnicas de diagnóstico más precisas y no invasivas para evaluar la gravedad y la extensión de la fisura anal. Por ejemplo, se están investigando nanopartículas de contraste para mejorar la visualización de la fisura en imágenes médicas, lo que podría facilitar un diagnóstico más preciso y un seguimiento más efectivo del tratamiento.⁽⁶⁵⁾

Finalmente, la nanotecnología permite la implementación de terapias predictivas y basadas en inteligencia artificial, lo que representa un avance prometedor en la medicina personalizada y de precisión.⁽⁷⁰⁾

Evaluar la seguridad y la optimización de la administración de medicamentos mediante la aplicación de la nanotecnología es de suma importancia en la investigación biomédica y farmacéutica.⁽⁷¹⁾ Por tanto, además de tener en cuenta sus ventajas es crucial realizar una evaluación exhaustiva de la seguridad de estos sistemas nanométricos, ya que pueden plantear desafíos únicos, como la posible toxicidad de los nanomateriales o la interacción inesperada con el organismo.⁽³⁶⁾

En resumen, la aplicación de estrategias nanotecnológicas para optimizar los tratamientos convencionales deben abordar varios aspectos, como la selección adecuada del fármaco de interés con sus atributos de calidad fisicoquímicos más relevantes como son la solubilidad, permeabilidad y margen terapéutico. Además, es imprescindible conocer el tipo de nanomateriales o nanopartículas que se

utilizarán para vehiculizarlo, la optimización de las propiedades físicas y químicas de las nanopartículas sintetizadas y la comprensión de su comportamiento en el organismo a través de ensayos *in vitro*, *in vivo*, preclínicos y clínicos. Asimismo, es importante considerar la estabilidad a largo plazo de los sistemas de administración de medicamentos nanoestructurados y su capacidad para mantener la actividad terapéutica del fármaco durante su almacenamiento y distribución.^(72,73)

Entre las nanopartículas más utilizadas para el tratamiento tópico, y que podrían ser útiles en la fisura anal, se encuentran (Figura 4):

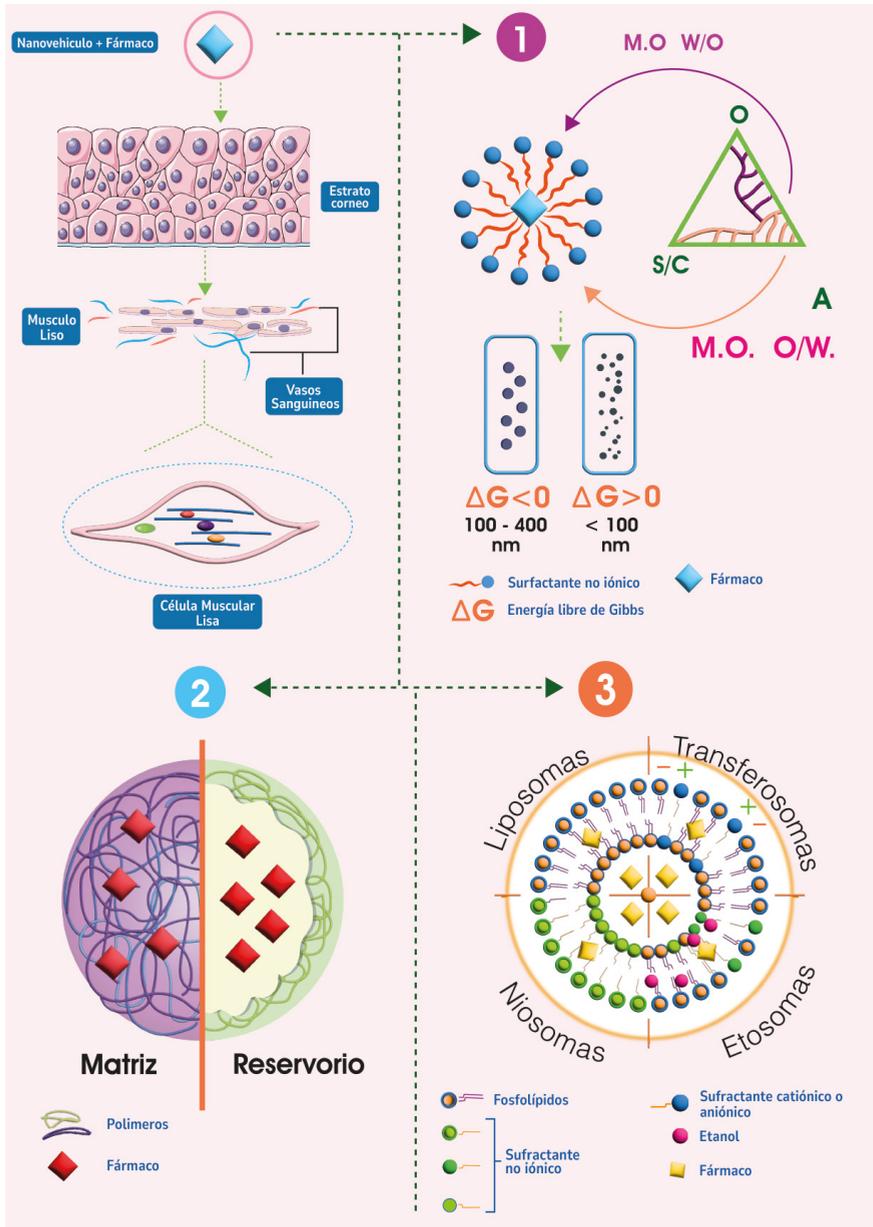


Figura 4. Nanosistemas útiles en la terapia de la fisura anal. 1) Micro y nanoemulsiones. 2) Nanosferas y nanocápsulas. 3) Nanovesículas. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

- **Micro y nanoemulsiones.** Las microemulsiones (M.O.) representadas en la figura 4 son sistemas dispersos muy finos, en el orden de 100 a 400 nm, isotrópicos y termodinámicamente estables cuya energía libre de Gibbs (ΔG) es menor a cero, formadas de manera espontánea, por la interacción de componentes principales como son los surfactantes de tipo no-iónico (preferentemente), co-surfactantes, fase oleosa y fase acuosa. Del grado de afinidad que tenga el fármaco con una de las fases dependerá el tipo de surfactante, su composición química y su HLB elegido, determinando de esta manera el sentido de la microemulsión, que puede ser o/w (HLB>10) o w/o (HLB<10). Debido a sus características de estabilidad termodinámica, capacidad de solubilización de fármacos tanto hidrofóbicos como hidrofílicos y su tamaño, las microemulsiones permiten una mejor administración de fármacos a través de la piel y, con ello, la focalización del efecto farmacológico sobre un sitio diana determinado. Por otro lado, las nanoemulsiones son sistemas coloidales dispersos pero termodinámicamente inestables, determinadas por su valor positivo de energía libre de Gibbs para su formación; su característica principal es su tamaño de gotícula inferior a 100 nm. Para su formación interactúan una fase oleosa, acuosa, uno o varios surfactantes y co-surfactantes, requiriendo adicionalmente procesos físicos externos para su estabilización y disminución del tamaño.⁽⁷⁴⁾ Algunos productos tales como naproxeno, anfotericina B, ibuprofeno, celecoxib, ácido retinoico, propranolol, curcumina, cariofileno, tacrólimus, metotrexato, resveratrol, quercetina, coenzima Q10, 5-fluorouracilo, entre otros, se encuentran en la literatura formando estos sistemas.⁽⁷⁵⁾

- **Nanopartículas poliméricas.** En la figura 4 (2) se ilustra la estructura tridimensional de las nanopartículas poliméricas. En este grupo se engloban las nanocápsulas y las nanoesferas. Las nanocápsulas son partículas de tipo reservorio que contienen en su núcleo componentes de tipo oleoso u acuoso en el que se encuentra disuelto o disperso el fármaco de interés. A este núcleo lo rodea una cobertura polimérica de naturaleza biodegradable en combinación con un surfactante o mezcla de surfactantes de diferente polaridad y HLB en una concentración entre el 0,2 al 2 %. Por otro lado, las nanoesferas son estructuras de tipo matricial polimérico en el que se encuentra atrapado o adherido el fármaco. Los principales polímeros usados para su formulación han sido: alginatos, gelatina, ácido poliláctico, quitosano, ciclodextrinas, poliláctico-co-glicólico, policaprolactonas y derivados de la celulosa como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, etc. Su aplicación a nivel tópico registra su uso para vehicular fármacos como indometacina, dehidroepiandrosterona, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, nimodipino, capsaisina, gemcitabina, entre otros.⁽⁷⁶⁾

- **Nanovesículas.** Finalmente, en la figura 4 (3) se han resumido los diferentes tipos de nanovesículas lipídicas investigadas en el presente trabajo. En esta categoría se encuentran los nanovehículos basados en lípidos tales como liposomas, niosomas y vesículas elásticas representadas como etosomas y transferosomas. La característica básica de estos sistemas coloidales es su capacidad para vehicular a nivel molecular al fármaco en su espacio hidrofílico o hidrofóbico, transportarlo a través del estrato córneo de la piel y liberarlo una vez que ha llegado a la dermis permitiendo la liberación del activo, pero sin causar una modificación irreversible a la epidermis.⁽⁷⁷⁾

Los **liposomas** son nanovesículas estructuradas, compuestas por una o varias bicapas lipídicas (unilamelares y multilamelares) constituidas por fosfolípidos naturales o sintéticos derivados de la lecitina, colesterol, modificadores de carga tales como desoxicolato, DOTMA (1,2-di-O-octadecenil-3-trimetilamonio propano), DOTAP (1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano), entre otros y una solución acuosa con pH regulado por diferentes sales como soluciones de Heps, fosfatos, citratos, etc. Sus dominios hidrófobo (bicapa) e hidrofílico (núcleo) han permitido su versatilidad para transportar una serie de fármacos tras ser administrados por vía tópica debido a que pueden interactuar con el estrato córneo de la piel y facilitar su transporte a través de la misma. Entre los fármacos comúnmente vehiculizados en liposomas para uso tópico se encuentran clindamicina, ácido retinoico, peróxido de benzoilo, curcumina, resveratrol, paclitaxel, tretinoína, tamoxifeno, cianocobalamina, meloxicam, etc.⁽⁷⁸⁾

Los **niosomas** son nanovesículas compuestas por una bicapa lipídica y un núcleo hidrofílico. A diferencia de los liposomas, la bicapa de los niosomas está constituida por tensioactivos no iónicos (Span®, Brij®, Poloxamer®, derivados del alcohol cetílico y otros de HLB entre 6 a 10), colesterol, modificadores de carga y un medio acuoso tamponado, dependiendo del fármaco, su vía de administración y su vida útil. En muchos casos, el uso de los niosomas está desplazando al de los liposomas debido a su mayor

estabilidad frente a la peroxidación de la bicapa, así como su menor coste y facilidad de elaboración. Los niosomas actúan mejorando la permeabilidad del fármaco a través de la piel debido a las propiedades de sus tensioactivos. Se han vehiculizado algunos fármacos en forma de niosomas tales como tazaroteno, ácido retinoico, N-acetilglucosamina, ácido gálico, ácido ferúlico, entre otros.⁽⁷⁹⁾

Las **nanovesículas flexibles** son estructuras liposomales modificadas en su composición con co-surfactantes como el etanol, limoneno, cineol, fenchona, citral, etc., y/o surfactantes como Span® 80, Tween® 80, deoxicolato sódico, glicerilrizinato dipotásico, dibutil adipato, PEG-32 laurato de glicerilo, bromuro de didodecildimetilamonio, cetiltrimetilamonio, entre otros. Estas moléculas actúan activando la bicapa lipídica alterando el potencial zeta de la misma, permitiendo al liposoma deformarse al momento de pasar a través del espacio intersticial de la epidermis sin que ello genere su destrucción y liberación no intencionada del fármaco antes de llegar a la dermis. De esta manera, han mostrado en varios estudios una buena aplicabilidad como vehículos para aplicaciones tópicas para los siguientes fármacos: ácido azelaico, vitamina C, dapsona, tretinoína, ácido retinoico, dimetil fumarato, lamivudina, etc.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Con estos antecedentes, el tratamiento de la fisura anal con nanotecnología representa un enfoque innovador y prometedor en el campo biomédico.⁽⁶⁵⁾ Estas nanopartículas pueden mejorar la administración no invasiva, la solubilidad, permeabilidad y estabilidad física y química de los fármacos, favoreciendo la permeación y penetración de los medicamentos antes citados para el tratamiento profiláctico y control, a través de la zona de transición anal conformada por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, aumentando su contacto con los estratos celulares, su paso a través de tejido conectivo de la dermis, su absorción en el sitio diana (esfínter anal interno) y aumento de su eficacia terapéutica (relajación muscular).⁽⁸⁰⁾

En la tabla 2 se describen las aplicaciones actuales para el abordaje terapéutico de las fisuras anales. En ella se proporciona una comparación detallada entre diferentes formulaciones tópicas convencionales y de nanopartículas y nanovesículas utilizadas en el tratamiento de esta patología.

Tabla 2. Comparación de formulaciones tópicas comerciales, preparaciones magistrales de uso hospitalario y nanosistemas para el tratamiento de la fisura anal.

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Cicatridina®	Centella asiática, caléndula, aloe vera, maleleuca, glicéridos semisintéticos, BHT	Supositorios ⁽⁸¹⁾	Ácido hialurónico	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Liberación controlada del activo, hidratación profunda de la piel, cicatrización
Rectogesic®	Propilenglicol, lanolina, sesquioleato de sorbitán, parafina	Pomada ⁽⁸²⁾	Trinitrato de glicerilo 4 mg/g	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Reduce la presión anal y aumenta el flujo sanguíneo, lo que reduce la sensación de dolor
Titanorein®	Óxido de cinc, palmitoestearato de polioxietilenglicol, glicéridos poliglicosilados saturados, dimeticona, celulosa microcristalina, propilenglicol, metilparahidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, sorbato potásico y agua purificada	Crema ⁽⁸³⁾	Lidocaína 2 % Dióxido de titanio 2% Carragenan 2,5 %	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Alivio sintomático del dolor, picor, escozor e irritación

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Botox®	Albúmina humana, Cloruro de sodio	Polvo liofilizado para reconstituir ⁽⁸⁴⁾	Toxina botulínica Tipo A 50 Unidades	1512 nm	Inyección especializada en el esfínter anal interno	Cicatrización y alivio de los síntomas
Lambda-lina®	Agua purificada Propilenglicol Lecitina de soja hidrogenada Alcohol bencílico Polisorbato 80 Carbómero 940 Trolamina Colesterol	Liposomas ⁽⁶⁵⁾	Lidocaína 4 %	n/a	Aplicación tópica anestésica	Mayor penetración del fármaco en la piel, reducción del dolor local ⁽¹⁰¹⁾
Proctosteroïd®	Cera emulsionante, macroglicéridos de caprilcaproilo, polisorbato 20, propilenglicol, parahidroxibenzoato de metilo, fosfato disódico, ácido cítrico anhidro, agua purificada y 1,1,1,2-tetrafluoretano	Espuma rectal ⁽⁸⁶⁾	Triamcinolona diacetato 10 mg/aplicación	n/a	Aplicación tópica rectal	Antiinflamatorio de la mucosa rectal
Hospitalaria	Metilcelulosa Agua	Gel ^(12,87)	Nifedipino 0,2 %-0.5 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Remisión de la fisura anal
Hospitalario	Propilenglicol, hidroxietilcelulosa, agua	Gel ⁽¹²⁾	Diltiazem 2 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Reduce la presión anal y aumenta el flujo sanguíneo, lo que reduce la sensación de dolor. Menos efectos adversos que nitroglicerina
Hospitalario	Carbopol Agua	Gel ⁽⁸⁸⁾	Dinitrato de isosorbida 0,2 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Remisión de la fisura anal
Microemulsión	Tween® 80 y Labrasol® como surfactantes, Capriol® 9 como co-surfactante, Labrafac®, Lipofil® WL y Transcutol® P como fase oleosa, agua	Microemulsión ⁽⁸⁹⁾	Dexametasona 0,1 %	5-150 nm	n/a	n/a
Micropartículas	Eudragit® RS100, metilcelulosa y Poloxamer® 407	Microesponja ⁽⁹⁰⁾	Diltiazem HCl 2 %	60-80 µm	Aplicación tópica mucosa anal <i>ex vivo</i>	Liberación prolongada del fármaco, alta adhesión a la mucosa
Nanovesículas	Span® 80, colesterol, propilenglicol, Carbopol 974P, NaOH, y agua	Niosomas ⁽⁹¹⁾	Nitrato de isosorbida	200-300 nm	Aplicación transdérmica con iontoforesis	Incremento de la biodisponibilidad
Nanovesículas	L-α- fosfatidilcolina y colesterol	Liposomas multilaminares ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾	Toxina botulínica	1363 nm	Aplicación tópica. Hiperhidrosis	Incremento de la efectividad

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Nanovesículas	Fosfatidilcolina, propilenglicol y etanol	Etosomas ⁽⁹⁵⁾	Nimodipino	80-100 nm	Tópica <i>in vivo</i> modelo animal	Liberación controlada del fármaco. Potencial aplicación cardiovascular
Micropartículas	Poliestireno	Microagujas ⁽⁹⁶⁾	Lidocaína	35 a 635 µm	Tópica <i>ex vivo</i>	n/a

Las nanopartículas y nanovesículas son sistemas de liberación de fármacos que presentan características únicas, como un tamaño reducido y una gran área de superficie, lo que les permite una penetración más eficiente en la piel y una liberación controlada de los principios activos. Estas formulaciones pueden vehicular una variedad de moléculas terapéuticas, como agentes analgésicos, antiinflamatorios o cicatrizantes, destinadas a aliviar los síntomas y promover la cicatrización de la fisura anal.^(12,31)

En cuanto a la composición, las nanopartículas suelen estar compuestas de materiales biocompatibles como polímeros sintéticos o naturales, mientras que las nanovesículas pueden ser liposomales o niosomales, elaboradas a partir de lípidos. Estas diferencias en la composición pueden influir en la estabilidad y la capacidad de carga de los principios activos, así como en su liberación en el sitio de acción.⁽⁷⁸⁾

En términos de tamaño, las nanopartículas suelen tener un tamaño inferior a 100 nanómetros, lo que les permite penetrar fácilmente en la piel y alcanzar las capas más profundas donde se encuentra la fisura anal. Por otro lado, las nanovesículas pueden variar en tamaño dependiendo de su composición y método de fabricación, pero también son lo suficientemente pequeñas como para garantizar una buena penetración en la piel.^(78,90)

La aplicación tópica de estas formulaciones ofrece varias ventajas, como una mayor concentración del fármaco en el sitio de acción, reduciendo de esta manera los efectos secundarios sistémicos. Además, la aplicación tópica proporciona comodidad al paciente y facilita el seguimiento del tratamiento en comparación con otras vías de administración más invasivas.⁽⁷²⁾

Discusión

La fisura anal es una patología ambulatoria que tiene una prevalencia similar en ambos sexos. Debido al contexto social, esta patología no es correctamente abordada y cuando ya existe su diagnóstico efectivo, la enfermedad tiene un avance negativo en el paciente debido a que ha dejado de presentarse como una afección de tipo agudo y se ha transformado en crónica, lo que dificulta el abordaje profiláctico y termina derivando en la intervención quirúrgica como único tratamiento efectivo.

La nanotecnología y su aplicación en farmacología ha demostrado ser una herramienta innovadora con múltiples ventajas que van desde la liberación de fármacos hasta el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Su capacidad para manipular la materia a escala nanométrica ha revolucionado la forma en que abordamos los desafíos médicos, ofreciendo soluciones más precisas y efectivas.

En este sentido, en esta revisión hemos presentado las principales moléculas utilizadas en el tratamiento a nivel ambulatorio y hospitalario de la fisura anal. Entre ellas, destacan como de mayor efectividad los inhibidores de los canales de calcio, como nimodipino y diltiazem en el abordaje agudo, así como el uso de la toxina botulínica para tratamientos de tipo crónico.

Así mismo, se ha evaluado la importancia de sincronizar los avances en el ámbito tecnológico a través de las nanopartículas vesiculares, micro y nanoemulsiones como promotores de la absorción focalizada de fármacos. Esta estrategia tecnológica ha permitido crear una sinergia entre los tratamientos convencionales y la nanotecnología para aumentar la efectividad farmacológica de las moléculas utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad.

De este modo, la sinergia entre farmacología y nanotecnología pretende mejorar la estabilidad y liberación de los fármacos usados para el tratamiento de la fisura anal. De manera esquemática esta sincronía se visualiza en la figura 5 que se presenta a continuación.

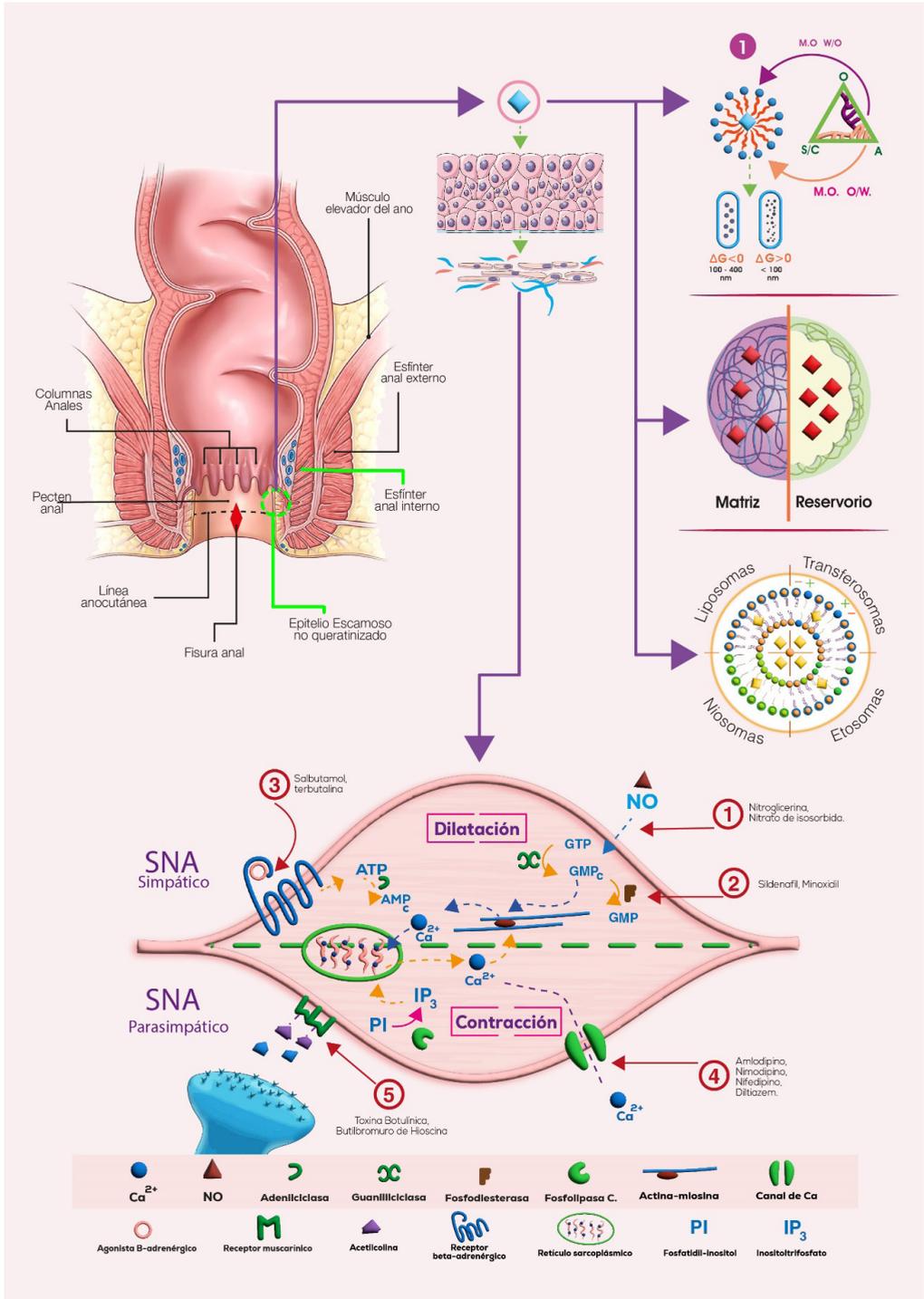


Figura 5. Representación esquemática de la aplicación de nanovehículos para el tratamiento de la fisura anal (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

Esta ilustración propone explicar de manera gráfica como podría ser el paso y la acción de los nanosistemas una vez que interactúen con las células del músculo liso del esfínter anal interno. Aquí se puede apreciar cómo las características anatómo-patológicas de la fisura anal pueden desencadenar en la aparición de una laceración del canal anal mediado principalmente por la hipertensión del músculo liso del esfínter anal interno. Y cómo la potencial aplicación de nanovehículos poliméricos, vesiculares y/o microemulsiones facilitaría el transporte eficiente de los fármacos a través del estrato córneo no queratinizado de la piel en la zona anal. De esta manera podrá ser posible su liberación y acción sobre las 5 dianas farmacológicas que desencadenan la relajación de las fibras de actina y miosina en el músculo liso del esfínter anal interno. La ilustración de la figura 5 permite poner en evidencia y de manera resumida cómo los fármacos utilizados para el abordaje de la hipertensión controlan la reabsorción del calcio citoplasmático al interior del retículo sarcoplásmico, así como limitan el ingreso de calcio extra celular.

En este contexto la vehiculización de fármacos a través de nanosistemas representa una innovadora y prometedora área de investigación en el campo de la medicina, ya que ofrece diversas ventajas en términos de eficacia terapéutica y comodidad de aplicación. Sin embargo, como podemos visualizar en la Tabla 2, el estado del arte de estos nanosistemas aún se encuentran en etapa de investigación *in-vitro*, *ex-vivo* y preclínica por lo que es importante continuar los estudios clínicos que permitan evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con esta afección.

Conclusiones

El presente estudio permitió disponer de evidencia científica actualizada sobre la etiopatogenia de la fisura anal y los diferentes abordajes farmacológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad a nivel hospitalario y ambulatorio así como la potencial aplicación de la nanotecnología para mejorar la efectividad tópica, administración focalizada y minimización de efectos adversos en el tratamiento de la fisura anal.

Además, se ha evidenciado que las nuevas formulaciones, especialmente aquellas basadas en nanotecnología, muestran un potencial terapéutico significativo para ser aplicados en el abordaje de esta enfermedad debido a que los resultados obtenidos a través de ensayos *in-vitro*, *ex-vivo* y preclínicos han sido prometedores. El análisis de los mecanismos de acción y la tolerabilidad de los sistemas nanotecnológicos ha revelado su potencial capacidad para proporcionar una liberación focalizada de fármacos en el lugar de la lesión, lo que puede mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento

Hasta el momento, existen diferentes tratamientos de tipo farmacológico no invasivos, para las etapas agudas de la enfermedad, siendo los bloqueantes de los canales de calcio los que prometen una mayor eficiencia terapéutica. De ahí la importancia de fusionarlos con nanotecnología para generar la sinergia en su acción terapéutica disminuyendo la reincidencia de síntomas y efectos adversos y aumentando el grado de cumplimiento terapéutico de modo que sea factible su comercialización a un coste asequible. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la aplicación de la nanotecnología en el tratamiento de fisuras anales plantea desafíos únicos, por lo cual se requiere realizar los estudios correspondientes, que permitan demostrar su seguridad y eficacia frente a los medicamentos tópicos convencionales

Bibliografía

1. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017; 52(6):663–676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0
2. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, et al. Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons. *Cirugía Española*. 2018 96(5):260–7. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.007

3. Martinena Padiál E, Pozuelos Estrada J, Fernández Díaz J y Marín Lencero L. Las fisuras anales. *Med Integral* [internet]. 2001; 37(4):170-191. [citado 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.el-sevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-las-fisuras-anales-10021659>
4. Opazo J. Estudio de la fisiología del esfínter anal interno porcino y de la rata, y de la fisiopatología de las alteraciones de la motilidad del esfínter anal interno en pacientes con fisura anal. 2012 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/101090>
5. Latif JA, Sánchez Zuazo I y Rodríguez Martín JA. Fisura anal, opciones terapéuticas actuales. *Rev Argent Coloproctol* [Internet]. 2008;1-12. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-574118>
6. Godeberge P. Fisuras anales. *EMC - Tratado Med* [internet]. 2022; 26(3):1-6. doi: 10.1016/S1636-5410(22)46830-9
7. Fernández MC. Prevalencia de cirugía coloproctológica en el Hospital Salvador B. Gautier, República Dominicana, del 2000-2010. [Internet]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2013 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/4939>
8. Schlichtemeier S y Engel A. Anal fissure. *Aust Prescr*. 2016;39(1):14-17. doi: 10.18773/austprescr.2016.007.
9. Ramos MZV, Ruiz GMB, Naspud GAU, Nicolalde LCP y Cruz EYÁ. Urgencias proctológicas, su abordaje en áreas de emergencia. *Tesla Rev Científica* [Internet]. 2023; 3(2):e235-e235 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/235>
10. Hornez E, Desfemmes FR, Werkoff G et al. Principios del tratamiento quirúrgico de los traumatismos anorrectales y de los órganos genitales. *EMC - Téc Quirúrgicas - Apar Dig*. 2016; 32(4):1-15. doi: 10.1016/S1282-9129(16)80544-9.
11. Van Outryve M. Physiopathology of the anal fissure. *Acta Chir Belg*. 2006; 106(5):517-518. doi: 10.1080/00015458.2006.11679942
12. Furusho JKY, Adame EC, Elizondo GV y Troche JMR. Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal CMG 3. Editorial Alfil; 2023. 334 p.
13. Basany EE. Manejo de la fisura anal [Internet]. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2014; 25(6). [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/958/BIT_2014_25_06_cas.pdf?sequence=9&isAllowed=y
14. Ortiz Agustín JJ. Concordancia entre el diagnóstico de envío y definitivo en la consulta externa de cirugía de colon y recto de CMN Puebla entre el periodo 2016-2018. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/14515>
15. Jiménez-Ruz A. Repercusión del proceso del parto en la salud sexual de la mujer. Impact of the birth process on the sexual health of women [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/21429>
16. Brown AC, Sumfest JM y Rozwadowski JV. Histopathology of the internal anal sphincter in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32(8):680-683. doi:10.1007/BF02555773
17. Pizzorno JE, Murray MT y Joiner-Bey H. 68 - Proctologic conditions. *The Clinician's Handbook of Natural Medicine*, 3ª ed. [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2016.pp.843-853. doi:10.1016/B978-0-7020-5514-0.00077-4
18. Kent I, Gilshtein H, Wexner SD, Kent I, Gilshtein H y Wexner SD. Fisura anal: anatomía, patogenia y tratamiento. *Rev Argent Cir* [Internet]. 2020; 112(4):388-397. doi: 10.25132/raac.v112.n4.anwex.
19. Roveló JMC. Cirugía gastrointestinal. Guía práctica. Editorial Alfil; 2023. 378 p.
20. Mapel DW, Schum M y von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14(1). doi: 10.1186/1471-230X-14-129

- 21.** Rintala RJ y Pakarinen MP. Other Disorders of the Anus and Rectum, Anorectal Function. *Pediatr Surg.* 2012; 2:1311–1320. doi: 10.1016/B978-0-323-07255-7.00104-5.
- 22.** Hequera JA, Obregón G, Banchemo L y Arece S. Adenocarcinoma mucinoso primario de glándulas anales. *Rev Mex Coloproctol* [Internet]. 2007; 13(2):66-71. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=12883>
- 23.** Carro García V. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con fisura anal crónica y esfinterotomía lateral interna. 2008 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/15901>
- 24.** Piedra J, Samaniego Vallejos F, Valenzuela W, Medina W y Macías ZJ. Prevalencia y tratamiento de fisura anal en el Hospital Provincial de Cotopaxi. 1997; s/f. 16(16). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-297188>
- 25.** Vera Quiñonez FA y Zambrano Mendoza CA. Patologías anorrectales más frecuentes en pacientes VIH/sida [Internet]. 2022 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/68245>
- 26.** Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ et al. Clinical practice guidelines on the management of hemorrhoids and anal fissure (updated 2007). *Gastroent Hepat.* 2008; 31(10):668–681. doi: 10.1016/S0210-5705(08)75815-1
- 27.** Carro García V. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con fisura anal crónica y esfinterotomía lateral interna. 2008 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/15901>
- 28.** Oumar T, Diarra AS, Tembiné K et al. Epidemiological and clinical profile of primary anal fissures in the hospital of Sikasso. *PAMJ-Clin Med.* 2022; 10(6). doi: 10.11604/pamj-cm.2022.10.6.35453
- 29.** Tovar Martínez E. Eficacia de la electroacupuntura en pacientes geriátricos con estreñimiento [Internet]. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18691/>
- 30.** Llorca Cardeñosa S. Estudi dels mecanismes fisiopatològics de la incontinència fecal. 2012 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/102004>
- 31.** Salati SA. Anal Fissure - an extensive update. *Pol Przegl Chir.* 2021; 93(4):46-56. doi: 10.5604/01.3001.0014.7879
- 32.** Wong UR. Fisura anal: Alternativas de tratamiento farmacológico. *Rev Hosp Juárez México* [Internet]. 2008; 75(2):122-125 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=42184>
- 33.** Aguirre D, Archila PE, Carrera J et al. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2012; 27:s1-44 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572012000500001&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- 34.** Narváez CEQ, Erazo AMG, Torres KER et al. Abordaje Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Cirugía y Medicina Interna en Sintonía. *Tesla Rev Científica* [Internet]. 2023; 3(2):e274-e274. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/274>
- 35.** Gogoi P, Kaur G y Singh NK. Nanotechnology for colorectal cancer detection and treatment. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(46):6497. doi: 10.3748/WJG.V28.I46.6497
- 36.** Huang Y, Guo X, Wu Y et al. Nanotechnology's frontier in combatting infectious and inflammatory diseases: prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1):34. doi: 10.1038/s41392-024-01745-z
- 37.** Jordi C, Laia F y Climent F. Investigación cualitativa longitudinal. CIS- Centro de Investigaciones Sociológicas. 2014. 154 p.

- 38.** Izcara Palacios SP. Manual de investigación cualitativa [Internet]. 2014 [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.minedu.gob.pe/handle/20.500.12799/4613>
- 39.** Pérez Peña J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. *Rev Cuba Farm* [Internet]. 2003 [citado 27 de febrero de 2024];37(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152003000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 40.** Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2016; 40(12):3064-3072. doi: 10.1007/s00268-016-3693-9.
- 41.** Munilla GM. Factores alimentarios y farmacológicos que influyen en la prevalencia de constipación en adultos mayores que concurren al Hogar Geriátrico Municipal Nuestra Señora del Huerto durante los meses de Octubre a Diciembre del año 2018 [Internet]. Tesis Doctoral. Universidad de Concepción del Uruguay. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.uca.edu.ar/xmlui/handle/522/127>
- 42.** hoja-para-el-paciente-de-jama-140319.pdf [Internet]. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://sites.jamanetwork.com/spanish-patient-pages/2014/hoja-para-el-paciente-de-jama-140319.pdf>
- 43.** Salati S. Anal Fissure – an extensive update. *Pol J Surg*. 2021; 93(4):46-56. doi: 10.5604/01.3001.0014.7879.
- 44.** Salem AE, Mohamed EA, Elghadban HM y Abdelghani GM. Potential combination topical therapy of anal fissure: Development, evaluation, and clinical study. *Drug Deliv*. 2018; 25(1):1672–1682. doi: 10.1080/10717544.2018.1507059
- 45.** Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5 % nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006; 12(38):6203-6206 doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6203.
- 46.** Ghlichloo I y Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- 47.** Newman M y Collie M. Anal fissure: Diagnosis, management, and referral in primary care. *Br J Gen Pract*. 2019; 69(685):409–410. doi:10.3399/bjgp19X704957
- 48.** Coloma M, Duffy LL, White PF, Kendall Tongier W y Huber PJ. Dexamethasone Facilitates Discharge After Outpatient Anorectal Surgery. *Anesth Analg*. 2001; 92(1). doi: 10.1097/00000539-200101000-00017.
- 49.** Gabros S, Nessel TA y Zito PM. Topical Corticosteroids. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>
- 50.** Karapolat B. Could local antibiotics be included in the treatment of acute anal fissure? *Turk J Surg*. 2018; 34(4):286–289. doi: 10.5152/turkjsurg.2018.3988
- 51.** Mert T. The importance of topical metronidazole in the treatment of acute anal fissure: a double-blind study controlled for prospective randomization. *Ann Coloproctol*. 2023; 39(2):31–138. doi: 10.3393/AC.2021.00675.0096
- 52.** Bandyopadhyay D. Topical Antibacterials in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2021; 66(2):117-25. doi: 10.4103/ijd.IJD_99_18.
- 53.** Shrestha SK, Thapa PB, Maharjan DK y Tamang TY. Effectiveness of 0.2 % Glyceril Trinitrate and 0.5 % Nifedipine in the Treatment of Chronic Anal Fissure. *J Nepal Med Assoc*. 2017; 56(205):149-152. doi: 10.31729/jnma.2990

- 54.** Tranqui P, Trottier DC, Victor C y Freeman JB. Nonsurgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg.* 2006; 49(1):41-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207506/>
- 55.** Ågren MS, Phothong N, Burian EA, Mogensen M, Haedersdal M y Jorgensen LN. Topical Zinc Oxide Assessed in Two Human Wound-healing Models. *Acta Derm Venereol [Internet].* 2021; 66(2):117-125. doi: 10.2340/00015555-3829.
- 56.** Higuero T. Update on the management of anal fissure. *J Visc Surg.* 2015; 152(2):S37-S43. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.07.007
- 57.** Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals.* 2021; 14(11):1091. doi: 10.3390/ph14111091.
- 58.** Shaw JR, Castellucci LA, Siegal D y Carrier M. DOAC-associated bleeding, hemostatic strategies, and thrombin generation assays - a review of the literature. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(3):433-52. doi: 10.1016/j.jth.2022.11.029
- 59.** Witmanowski H y Błochowiak K. The whole truth about botulinum toxin – a review. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2020; 37(6):853-861. doi: 10.5114/ada.2019.82795.
- 60.** Soltany S, Hemmati HR, Toussy JA, Salehi D y Toosi PA. Therapeutic properties of botulinum toxin on chronic anal fissure treatment and the patient factors role. *J Fam Med Prim Care.* 2020; 9(3):1562-1566. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_944_19.
- 61.** Radwan MM, Ramdan K, Abu-Azab I y Abu-Zidan FM. Botulinum toxin treatment for anal fissure. *Afr Health Sci.* 2007; 7(1):14-17. doi: 10.5555/afhs.2007.7.1.14.
- 62.** Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M y Villani RD. The management of patients with primary chronic anal fissure: A position paper. *Tech Coloproctol.* 2011; 15(2):135-141. doi: 10.1007/s10151-011-0683-7
- 63.** Guglielmo MD y Sardiñas CE. Comparación de la inyección de toxina botulínica o la aplicación tópica de mononitrato de isosorbide como tratamiento de primera línea de la fisura anal crónica. *Vitae [Internet].* 2015 (64):1-12 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vit/article/view/24856
- 64.** Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos, P et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United Eur Gastroenterol J.* 2017; 5(2):293-297. doi: 10.1177/2050640616656708
- 65.** Haleem A, Javaid M, Singh RP, Rab S y Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Glob Health J.* 2023; 7(2):70-77. doi: 10.1016/j.glohj.2023.02.008
- 66.** Afzal O, Altamimi ASA, Nadeem MS et al. Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials [Internet].* 2022; 12(24):4494. doi: 10.3390/nano12244494
- 67.** Bharathala S, Sharma P. Biomedical Applications of Nanoparticles. *Nanotechnology in Modern Animal Biotechnology: Concepts and Applications.* 2019 ;113-32. doi: 10.1016/B978-0-12-818823-1.00008-9
- 68.** Romero G y Sarahí V. Polímeros de impresión molecular para la liberación de antibióticos. 2022 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7937>
- 69.** Ortega Oller I. Bio-nanotecnología aplicada a la regeneración ósea mediante el transporte de biomoléculas usando nanopartículas poliméricas: estudio in vitro [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/68568>
- 70.** Savaliya R, Shah D, Singh R, Kumar A, Shanker R, Dhawan A y Singh S. Nanotechnology in Disease Diagnostic Techniques. *Curr Drug Metab [Internet].* 2015; 16(8):645-661. doi: 10.2174/1389200216666150625121546

- 71.** Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM y González-Rodríguez ML. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharm* [Internet]. 2020; 61(2):81-96. doi: 10.30827/ars.v61i2.11358.
- 72.** Elnaggar YSR, El-Refai WM, El-Massik MA y Abdallah OY. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: an update on state of art and recent applications. *J Control Release*. 2014;180:10-24. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.02.004
- 73.** Sim S y Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery. *Biomed Rep* [Internet]. 2021; 14(5):42. doi: 10.3892/br.2021.1418
- 74.** Nikolaev B, Yakovleva L, Fedorov V, Li H, Gao H y Shevtsov M. Nano- and Microemulsions in Biomedicine: From Theory to Practice. *Pharmaceutics*. 2023;15:1989. doi: 10.3390/pharmaceutics15071989.
- 75.** Souto EB, Cano A, Martins-Gomes C, Coutinho TE, Zielińska A y Silva AM. Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery. *Bioeng*. 2022; 9(4):158. doi: 10.3390/bioengineering9040158.
- 76.** Elmowafy M, Samy A, Abdelaziz AE, Shalaby K, Salama A, Raslan MA, et al. Polymeric nanoparticles based topical gel of poorly soluble drug: Formulation, ex-vivo and in vivo evaluation. *J Basic Appl Sci*. 2017;6(2):184–91. doi: 10.1016/j.bjbas.2017.03.004
- 77.** Cristiano MC, Froiio F, Mancuso A et al. In vitro and in vivo trans-epidermal water loss evaluation following topical drug delivery systems application for pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed*. 2020;186:113295. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113295
- 78.** González-Rodríguez ML y Rabasco AM. Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011; 8(7): 857-871. doi: 10.1517/17425247.2011.574610
- 79.** Mancuso A, Cristiano MC, Fresta M, Paolino D. The challenge of nanovesicles for selective topical delivery for acne treatment: Enhancing absorption whilst avoiding toxicity. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15:9197–210. doi: 10.2147/IJN.S237508
- 80.** Gupta S, Bansal R, Gupta S, Jindal N y Jindal A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol J*. 2013; 4(4):267-272. doi: 10.4103/2229-5178.120635.
- 81.** CicatridinaSupposte (ES) F.I.ai. (n.d.). Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/producto/cicatridina/>
- 82.** Ficha técnica de RECTOGESIC 4 mg/g POMADA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/68286/P_68286.html
- 83.** Ficha técnica de TITANOREIN LIDOCAINA CREMA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62408/FT_62408.html
- 84.** Ficha técnica de BOTOX 50 UNIDADES ALLERGAN, POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/70602/P_70602.html
- 85.** Ficha técnica de LAMBDA LINA 40 mg/g CREMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/69789/P_69789.html
- 86.** Ficha técnica de PROCTOSTEROID 10 MG ESPUMA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/55845/P_55845.html
- 87.** Acofarma, Ficha técnica nifedipino. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc07e5d6b6acca6a.pdf>
- 88.** Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M, Kadyan H y Draganov V. Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(1):101–103. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01145.x

- 89.** Moghimipour E, Salimi A, Karami M, Isazadeh S. Preparation and characterization of dexamethasone microemulsion based on pseudoternary phase diagram. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013 ;8(3):105-12. doi: 10.17795/jjnpp-9373. .
- 90.** Ivanova NA, Trapani A, Franco C di et al. In vitro and ex vivo studies on diltiazem hydrochloride-loaded microsponges in rectal gels for chronic anal fissures treatment. *Int J Pharm.* 2019; 557:53–65. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.039
- 91.** Jain S, Chaudhari BH y Swarnakar NK. Preparation and characterization of niosomal gel for iontophoresis mediated transdermal delivery of isosorbide dinitrate. *Drug Deliv Transl Res.* 2011; 1(4):309–321. doi: 10.1007/s13346-011-0035-1
- 92.** Assuncao, d. P., Farago, p. V., Grassioli, s., Justus, b., Budel, j. M., Goncalves, m. M., & Paula, j. P. Development, characterization and assessment of botulinum toxin type A incorporated in nanocarriers. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2016; 10(43):926–935. doi: 10.5897/ajpp2016.4636
- 93.** Lueangarun S, Sermsilp C y Tempark T. Topical Botulinum Toxin Type A Liposomal Cream for Primary Axillary Hyperhidrosis: A Double-Blind, Randomized, Split-Site, Vehicle-Controlled Study. *Dermatol Surg.* 2018; 44(8):1094–1101. doi: 10.1097/DSS.0000000000001532
- 94.** Villalobos-Castillejos F, Granillo-Guerrero VG, Leyva-Daniel DE, Alamilla-Beltrán L, Gutiérrez-López GF, Monroy-Villagrana A, et al. Fabrication of Nanoemulsions by Microfluidization. *Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization.* 2018; 207–32. doi: 10.1016/B978-0-12-811838-2.00008-4
- 95.** Moideen Muthu Mohamed J, Khan BA, Rajendran V, El-Sherbiny M, Othman G, Bashir Ahmed Hussamuldin A y Hamed Al-Serwi R. Polymeric ethosomal gel loaded with nimodipine: Optimisation, pharmacokinetic and histopathological analysis. *Saudi Pharm J.* 2022; 30(11):1603–1611. doi: 10.1016/j.jsps.2022.09.003
- 96.** Yang H, Kang G, Jang M et al. Development of Lidocaine-Loaded Dissolving Microneedle for Rapid and Efficient Local Anesthesia. *Pharmaceutics [Internet].* 2020;12(11):1067 doi: 10.3390/pharmaceutics12111067.