

Biotransformación y efecto del diltiazem en la pared intestinal♦

Ulises Rodríguez-Wong,* María Esther Ocharán-Hernández,† Julia Toscano-Garibay,‡ Osvaldo Garrido-Acosta,§ Lillana Anguiano-Robledo,§ Jorge Cruz-Rico,** Nancy Jannet Ruiz-Pérez,** Jaime Sánchez-Navarrete,** Elizabeth Pérez-Cruz,** María del Rocío Montes-Vera**

RESUMEN

El diltiazem es un calcio antagonista que inhibe tanto los canales lentos de calcio con actividad en el músculo liso vascular y el músculo cardiaco, así como la liberación de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico. No obstante que el hígado se reconoce como el mayor sitio responsable del metabolismo de este fármaco, existe poca información respecto al papel de otros órganos en la biotransformación del diltiazem y de sus metabolitos. La presencia de citocromo P-450 y otras enzimas biotransformadoras en muchos otros órganos sugiere que los tejidos extrahepáticos pueden contribuir a la biotransformación de sustratos endógenos y exógenos. Algunos estudios in vitro han demostrado que las isoenzimas del citocromo P-450 necesarias para el metabolismo del diltiazem y de sus metabolitos se encuentran presentes no sólo en el hígado, sino también en órganos como el intestino, riñón y pulmones.

Palabras clave: Diltiazem, farmacocinética, efecto de primer paso.

ABSTRACT

Diltiazem is a calcium antagonist that inhibits both slow calcium channel activity in vascular smooth muscle and cardiac muscle, as well as the release of calcium stored in the sarcoplasmic reticulum. Although the liver is recognized as the major site responsible for the metabolism of this drug, there is little information regarding the role of other organs in the biotransformation of diltiazem and its metabolites. The presence of cytochrome P-450 and other biotransforming enzymes in many other organs suggests that extrahepatic tissues contribute to the biotransformation of endogenous and exogenous substrates. In vitro studies have demonstrated that the cytochrome P-450 metabolism necessary for diltiazem and metabolites are present not only in the liver but also in organs such as intestine, kidney and lungs.

Key words: Diltiazem, pharmacokinetics, first pass effect.

INTRODUCCIÓN

El diltiazem (DTZ) (D-3-aceroxy-cis-2,3-dihidro-5-(2-dietilamino-etil)-2-(p-metoxifenil)1,5-benzotiazepina 4,4/5H)-uno hidroclorido es un antagonista de calcio que inhibe tanto los canales lentos de calcio con actividad en el músculo liso vascular y el músculo cardiaco, así como la

liberación de calcio que se encuentra almacenado en el retículo sarcoplásmico.¹

Los canales voltaje dependientes de calcio (Ca_{21}) tipo L tienen un papel muy importante para que inicie la contracción del músculo en el sistema cardiovascular, tanto en el músculo liso vascular como en el miocardio, donde a su vez también participan en el ritmo de la contracción.^{2,3} Es por ello que algunos fármacos que inhiben el flujo de calcio a través de los canales tipo-L de calcio se han utilizado para el tratamiento de la hipertensión la angina de pecho y algunas arritmias cardíacas. Existen tres clases principales de agentes bloqueadores de los canales del calcio que han sido utilizados en la clínica: las dihidropiridinas (DHP), las fenilcilaminas (PA) y las benzotiazepinas (BZP). Los canales de calcio (Ca_{21}) están compuestos por una subunidad α_1 , grande formadora de poros, que a su vez está integrada por cuatro dominios análogos (I-IV), cada uno con seis segmentos transmem-

* Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN. Coloproctólogo, Hospital Juárez de México.

† Coordinadora del Área de Investigación Clínica de la Maestría en Ciencias de la Salud Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

‡ Doctora en Ciencias, Dirección de Investigación Hospital Juárez de México. Coordinadora de la Maestría en Ciencias de la Salud del Hospital Juárez de México.

§ Doctor en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, IPN.

** Maestría en Ciencias de la Salud, IPN.

♦ Artículo elaborado en la Escuela Superior de Medicina con asesoría de la Dra. María Esther Ocharán Hernández y de la Dra. Julia Toscano Garibay. Directores de Tesis de la Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN.



brana (S1-S6), formando un complejo con subunidades auxiliares β , γ y $\alpha_2\delta$ (Figura 1).^{4,5}

Los tres grupos de fármacos que bloquean los canales de calcio tipo-L se fijan en sitios similares, pero no idénticos.⁶ Las dihidropiridinas (DHP) interactúan con los domi-

nios III S6 y los IV S6, en tanto que las fenilcilaminas (PA) interactúan con los dominios IV S6 de la subunidad α_1 .⁷

El sitio de acción de las benzotiazepinas (BZP) no ha sido aún esclarecido. El DTZ, fármaco integrante de la familia de las BZP, ha mostrado propiedades únicas que sugieren que su sitio de acción es diferente al de las DHP y las PA; a su vez se ha demostrado que estimula los sitios de unión de las dihidropiridinas e inhibe los sitios de unión de las fenilcilaminas. Hockerman y cols., en un estudio realizado en el 2000, concluyeron que existen residuos de aminoácidos que se relacionan con el bloqueo producido por el DTZ, pero que no están relacionados con el bloqueo producido por dihidropiridinas ni el ocasionado por fenilcilaminas (Figura 2).²

BIOTRANSFORMACIÓN EN EL INTESTINO DELGADO

El DTZ es un agente bloqueador de los canales del calcio de la familia de las benzotiazepinas, es ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho.⁸ Cuando se administra por vía oral está expuesto a un importante efecto de primer paso, y es sometido a un metabolismo oxidativo principalmente a cargo de citocromo P-450; como resultado de ello la bio-

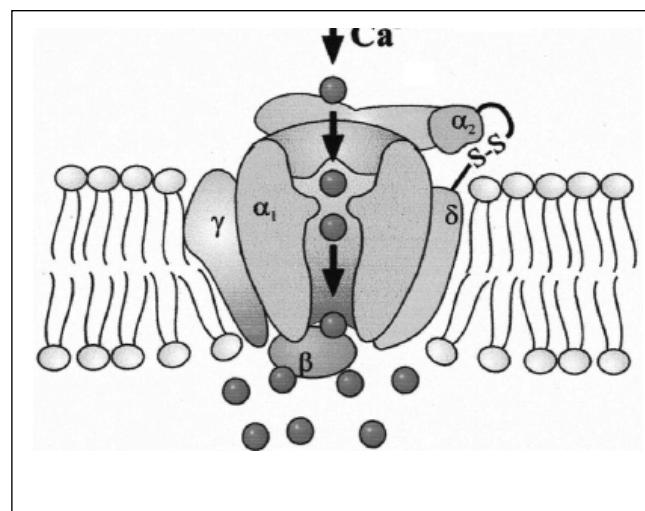


Figura 1. Estructura esquemática de un canal de calcio activado por voltaje (VACC). Lacinová, 2000.⁵

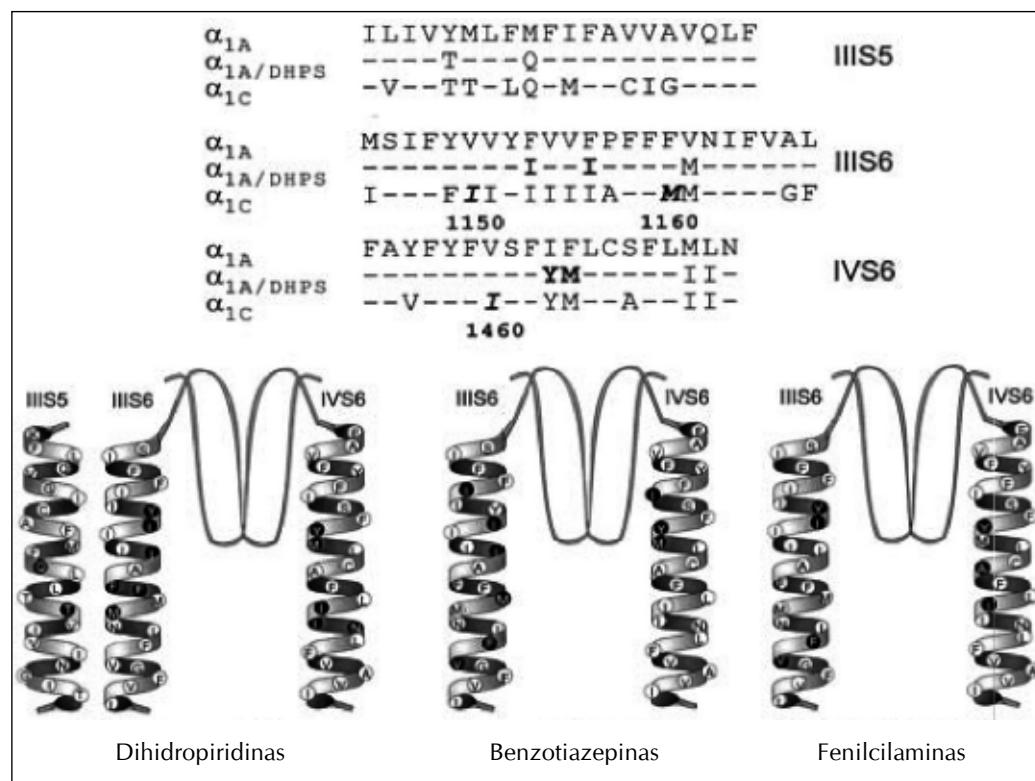


Figura 2. Residuos de aminoácidos necesarios para el acoplamiento de los antagonistas de calcio a los canales de calcio. Hockerman, 2000.²

disponibilidad del DTZ administrado por vía oral es tan sólo de 40%,¹ y menos de 4% de la dosis administrada por vía oral es eliminada a través de la orina.⁹ La biotransformación del DTZ genera varios metabolitos de tipo ácido y básico, los cuales, a su vez, también son biotransformados a través de reacciones de oxidación y de conjugación.¹⁰ Aunque menos potentes que el DTZ, algunos metabolitos básicos conservan su actividad farmacológica como antihipertensivos y vasodilatadores coronarios, como es el caso del desacetildiltiazem (M1) 100 y 50% respectivamente, el N-desmetildiltiazem (MA) 30 y 20% respectivamente y el N-desmetil-desacetildiltiazem (M2) con 33 y 16% de actividad respectivamente en comparación con el DTZ.^{11,12} En la figura 3 se muestra la fórmula química del DTZ, así como la de sus principales metabolitos.

No obstante que el hígado ha sido reconocido como el mayor sitio responsable del metabolismo de este fármaco, existe poca información con respecto al papel que tienen otros órganos en la biotransformación del diltiazem y de sus metabolitos. El hígado es el principal órgano biotransformador del DTZ, se tienen escasas evidencias acerca de la participación de otros órganos en esta importante tarea. La presencia de citocromo P-450 y otras enzimas biotransformadoras en muchos otros órganos sugiere que los tejidos extrahepáticos pueden contribuir a la biotransformación de sustratos endógenos y exógenos. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que las isoenzimas del citocromo P-450, necesarias para el metabolismo del DTZ y de sus metabo-

litos, se encuentran presentes en órganos como el intestino, el riñón, los pulmones y el hígado.¹³

El metabolismo de primer paso, realizado en el intestino, ha cobrado gran interés desde que se ha documentado la presencia de CYP3A (3A4 en humanos y 3A9 y 3A18 en ratas), una enzima metabolizante de fármacos, en elevadas concentraciones en la pared del intestino delgado;¹³ dentro de las interacciones enzimáticas es importante señalar la acción bien reconocida de la inhibición de esta enzima por el consumo de jugo de uva, lo cual puede conducir a un aumento en la biodisponibilidad de los fármacos que son sustrato de esta enzima. Si bien el DTZ está sujeto a un importante metabolismo de primer paso después de su administración oral,^{1,14} también se sabe que el DTZ es sustrato de CYP3A,¹⁵ lo cual se ha sugerido mediante estudios farmacocinéticos realizados en ratas.¹⁶ De tal manera que es posible concluir que el DTZ por vía oral sufre un amplio proceso metabólico tanto en el intestino delgado como en el hígado.

Por otra parte, se ha documentado que la biodisponibilidad del DTZ es afectada de manera mínima con la ingestión de jugo de uva,^{17,18} a diferencia de lo que ocurre con otros fármacos similares como la nifedipina, lo que puede sugerir que CYP3A no es la principal enzima involucrada en el metabolismo intestinal del DTZ; por lo que hay que tomar en cuenta el hallazgo de que la deacetilación hidrolítica mediada por las esterasas, así como la demetilación medida por CYP3A, son conjuntamente las vías involucra-

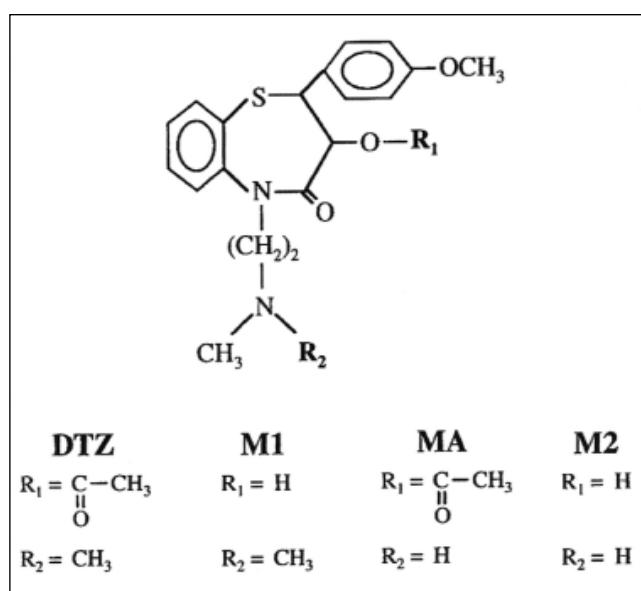


Figura 3. Fórmula del diltiazem (DTZ) y de sus principales metabolitos: desacetildiltiazem (M1), N-desmetildiltiazem (MA) y N-desmetil-desacetildiltiazem (M2).

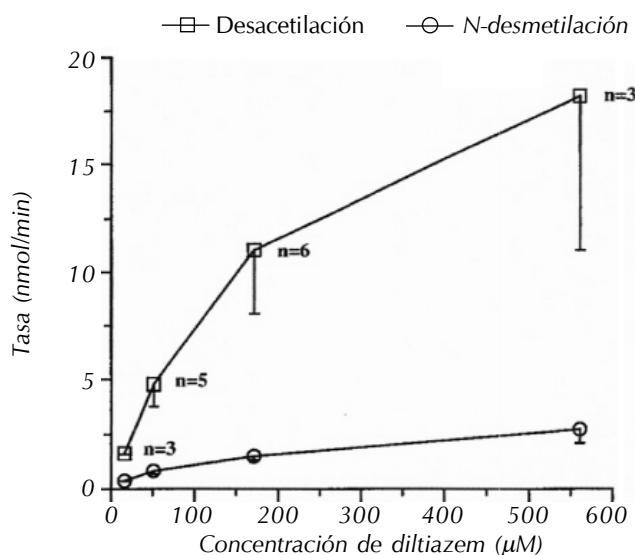


Figura 4. Desacetylación y N-desmetilación del diltiazem en la mucosa intestinal, la tasa de N-desmetilación es cinco veces menor debido a que tiene que llevarse a cabo a nivel intracelular. Molden, 1999.²²



das en el metabolismo intestinal del DTZ en varias especies animales, incluidos los humanos.^{19,20}

Iwao y cols.²¹ realizaron un estudio en 2004, midieron la concentración del DTZ en las venas mesentéricas (Fab) y la concentración dentro del mismo en la luz intestinal (Fa) en ratas, a las cuales se les perfundió DTZ en la luz del intestino delgado a razón de 0.05 mM, encontrando un radio de extracción de 0.874 ($E_i = 1 - F_i$), donde F_i corresponde a la biodisponibilidad intestinal ($F_i = Fa/Fab$); se demostró que existe un importante efecto de primer paso a nivel de la mucosa intestinal; sin embargo, los mismos autores concluyeron que la injerencia de CYP3A no es tan relevante, ya que la utilización de inhibidores específicos de esta enzima como el ketoconazol y la ciclosporina A, no modificaron significativamente la extracción de la luz intestinal del DTZ. Lee y cols.¹⁶ llegaron a conclusiones similares estimando un rango de biodisponibilidad del DTZ de 0.15 después de la administración oral de 25 mM de DTZ en dilución por vía oral. En humanos la dosis habitual de DTZ por vía oral es de 60 mg, la cual generalmente es ingerida con 200 mL de agua, por lo que la concentración de DTZ sería de 0.3 mg/mL (0.72 mM). Sin embargo, en el humano la absorción y la extracción son más eficientes; de hecho, en el estudio de Bianchetti y cols.¹⁴ se demuestra que la biodisponibilidad en humanos es de alrededor de 30% posterior a una dosis oral única de 120 mg.

En otro estudio realizado en Noruega por Molden,²² se investigó el metabolismo intestinal del DTZ y sus metabolitos en el yeyuno de la rata *in vitro*, basándose en el hecho de que la P-glucoproteína pudiera participar en dicho metabolismo. Esta P-glucoproteína inicialmente fue descrita en neoplasias resistentes a fármacos; pero después fue identificada en tejidos normales, incluido el tubo digestivo.²³ El estudio se realizó perfundiéndole el yeyuno de las ratas *in vitro* con DTZ y sus metabolitos; se observó una rápida desacetilación con la producción del metabolito desacetil-diltiazem (M1), el cual estuvo sujeto a la actividad de P-glucoproteína. De hecho, el metabolito M1 es el que se produce de manera más importante durante la intilación de DTZ en los sacos de yeyuno de rata evertidos.²³

El DTZ sufre un complejo metabolismo *in vivo*, la desacetilación y la N-demetilación son las dos principales vías metabólicas. Esto ocasiona la formación de desacetil-DTZ (M1), N-demetyl-DTZ (MA), y el metabolito secundario desacetil-N-demetyl-DTZ (M2). Las esterasas son las responsables de la desacetilación del DTZ; en tanto que la N-demetilación es catalizada por el citocromo P-450, a través de la subfamilia de isoenzimas CYP3A. El intestino tiene un importante efecto de

primer paso que influye tanto en la absorción del DTZ como en su metabolismo.

Homsy y cols.¹² llevaron a cabo un estudio *in vitro* para determinar el metabolismo del DTZ en tejido hepático y extra-hepático en conejos. De acuerdo con sus resultados concluyeron que 75% del DTZ es metabolizado en el hígado y 25% en tejidos extra-hepáticos; dentro de estos últimos, el intestino es responsable de 20% del metabolismo total del DTZ. La mayor parte del metabolismo del DTZ en el intestino ocurre en las porciones proximales, sobre todo para el metabolito N-demetyl-DTZ (MA), en tanto que la actividad para desacetil-DTZ (M1) es baja en comparación con lo que ocurre en el hígado, el metabolismo del DTZ en el intestino distal se presenta en una proporción más baja; sin embargo, es más fácil medir y encontrar desacetil-DTZ (M1) en estas porciones distales. Es por ello que los investigadores de este estudio concluyen que en el intestino proximal el DTZ es fundamentalmente biotransformado a N-demetyl-DTZ (MA), en tanto que en las porciones distales del intestino los principales metabolitos que se forman son el N-demetyl-DTZ (MA) y el desacetil-DTZ (M1) en proporciones semejantes.

BIOTRANSFORMACIÓN EN EL COLON

La vía de administración oral tiene como objetivos disminuir los efectos adversos, mantener concentraciones plasmáticas adecuadas y provocar menos molestias al paciente. Para mantener una concentración plasmática constante y por un periodo prolongado es deseable que la absorción del fármaco a través del tubo digestivo sea la conveniente. Desde luego, el intestino delgado es el responsable de la mayor parte de la absorción de los fármacos administrados por vía oral; sin embargo, el tránsito en este sitio es relativamente rápido de 2 a 5 h en promedio. En el colon el tránsito es mucho más lento, incluso mayor a 30 h; por ello es conveniente considerar qué tanto de un fármaco se puede absorber en el colon y qué procesos de biotransformación pueden ocurrir en este sitio.²⁴

En 1982 Hillestad y cols.²⁵ demostraron que las microvellosidades del intestino delgado y del colon están conectadas con esterasas, que son responsables de la rápida biotransformación del DTZ en su metabolito desacetil-DTZ (M1), lo que a su vez puede implicar un alto proceso de desacetilación del DTZ, incluso antes de su ingreso a las células del epitelio intestinal y del colon. Asimismo, Fraile y cols.²⁶ demostraron que las esterasas son las responsables de la desacetilación del DTZ; en tanto que Pichard comprobó que la N-demetilación del DTZ es catalizada por el citocromo P-450 y la subfamilia de isoenzimas

CYP3A.²⁷ De hecho, el metabolito M1 es el que se produce de manera más importante durante la intilación de DTZ en los sacos de yeyuno de rata evertidos; en tanto que la tasa de N-demetilación del DTZ es tan sólo de la quinta parte comparada con el desacetilación que produce desacetil-DTZ (M1), lo cual implica que el DTZ tiene que ser introducido a los enterocitos y colonocitos para que se lleve a cabo la N-desmetilación en contraste con la desacetilación que ocurre en la superficie epitelial; es necesario recordar que la N-desmetilación del DTZ conlleva a la formación de los metabolitos N-desmetildiltiazem (MA) y N-desmetil-desacetildiltiazem (M2), proceso que es catalizado por los miembros de la familia enzimática CYP3A, que se encuentran localizados intracelularmente en los enterocitos maduros con microvellosidades (Figura 4).

Tajiri y cols.²⁴ realizaron un estudio para comparar la concentración plasmática de algunos fármacos vs. su concentración en el colon en perros, después de que el fármaco fue administrado mediante colonoscopia en el colon ascendente de dichos animales; los autores concluyeron que en el caso del DTZ existe un gran efecto de primer paso para este fármaco, tanto a nivel hepático como a nivel intestinal.

Con base en estos hallazgos, se ha buscado un modelo animal adecuado para probar tanto la absorción como el metabolismo y la biodisponibilidad de diversos fármacos y poder compararlos con el humano; el intestino de la rata es el modelo más utilizado. Sin embargo, en el caso de algunos fármacos es posible extrapolar resultados en cuanto absorción, pero no en cuanto a metabolismo y biodisponibilidad.²⁸

EFFECTO EN REGIÓN ANO-RECTAL

El DTZ se ha utilizado por vía tópica en la región anorrectal para producir disminución de la presión en reposo del esfínter anal, como tratamiento de la fisura anal crónica,^{29,30} también para el manejo del dolor en el postoperatorio de hemorroidectomía.³¹ Aunque se han utilizado otros fármacos con este fin, como la nitroglicerina tópica y la toxina botulínica, la primera presenta un mayor número de efectos adversos y la segunda se administra mediante un procedimiento invasivo y es más costosa.^{32,33}

El esfínter anal interno tiene un mecanismo dependiente de calcio para mantener el tono, además de poseer una inervación inhibitoria colinérgica extrínseca. Se ha demostrado que los antagonistas de calcio tienen un efecto de relajación en el músculo liso de tubo digestivo³⁴ y en el esfínter anal interno.³⁵

Carapeti y cols.³⁶ realizaron un estudio para demostrar que el DTZ por vía tópica reduce la presión máxima en

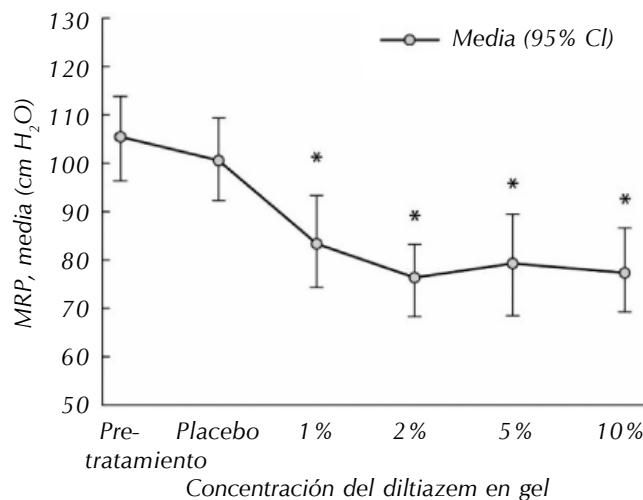


Figura 5. Curva de dosis respuesta del diltiazem en gel en diez voluntarios sanos (Carapeti, 2000).³⁶

reposo del esfínter anal; encontraron que el DTZ gel al 2% redujo la presión máxima en reposo del esfínter anal en 28%, no encontrando un efecto adicional con concentraciones mayores del gel. Estos resultados se ilustran en la figura 5. Aunque si bien es cierto que el DTZ administrado por vía oral también produce relajación del esfínter anal interno, las dosis orales son mayores que las requeridas por vía tópica.

Jonas y cols.³⁷ realizaron un estudio aleatorizado en donde compararon el DTZ administrado por vía oral vs. aquel aplicado por vía tópica para la disminución de la presión máxima anal en reposo del esfínter anal interno, encontrando que el DTZ por vía tópica fue más eficaz que el administrado por vía oral, con menos efectos colaterales y con tasas de curaciones similares a las encontradas con la utilización de nitroglicerina tópica.

CONCLUSIONES

El DTZ es un antagonista de calcio que sufre un complejo metabolismo *in vivo*, la desacetilación y la N-demetilación son las dos principales vías metabólicas. Esto ocasiona la formación de desacetil-DTZ (M1), N-demetil-DTZ (MA), y el metabolito secundario desacetil-N-demetil-DTZ (M2). Las esterasas son las responsables de la desacetilación del DTZ; en tanto que la N-demetilación es catalizada por el citocromo P-450, a través de la subfamilia de isoenzimas CYP3A. Las esterasas ejercen su acción a nivel de las microvellosidades de los enterocitos, en tanto que las isoenzimas CYP3A se localizan en la región intracelular del enterocito. La biodisponibilidad del DTZ administrado por vía oral se reduce a 40%. Por otra parte, 75% del DTZ es metaboliza-



do en el hígado y 25% en tejidos extra-hepáticos; dentro de éstos el intestino es responsable de 20% del metabolismo total del DTZ. Se concluye que el intestino tiene un importante efecto de primer paso que influye tanto en la absorción del DTZ como en su metabolismo.

REFERENCIAS

- Herman P, Rodger SD, Remones G, Theno JP, London DR, Morselli PL. Pharmacokinetics of Diltiazem After Intravenous and Oral Administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 349-52.
- Hockerman GH, Dilmac N, Scheurer T, Catterall WA. Molecular determinants of diltiazem block in domains IIIS6 and IVS6 of L-type Ca₂₊ channels. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 1264-70.
- Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: Structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 339-60.
- Catterall WA. Structure and function of voltage-gated ion channels. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 493-531.
- Lacinová L', Klugbauer N, Hofmann F. Low voltage activated calcium channels: from genes to function. *Gen Physiol Biophys* 2000; 19: 121-36.
- Nakayama H, Taki M, Striessnig J, Glossmann H, Catterall WA, Kanaoka Y. Identification of 1,4-dihydropyridine binding regions within the a1 subunit of skeletal muscle Ca₂₁ channels by photoaffinity labeling with diazipine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 88: 9203-7.
- Striessnig J, Glossmann H, Catterall WA. Identification of a phenylalkylamine binding region within the a1 subunit of skeletal muscle Ca₂₁ channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9108-12.
- Buckley MT, Grant SM, Goa KL, Mc Tavish D, Sorkin EM. Diltiazem-A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39: 757-806.
- Yeung PKF, Mosher SJ, Quilliam MA, Montague TJ. Species comparison of pharmacokinetics and metabolism of diltiazem in humans, dogs, rabbits and rats. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 1055-9.
- Sugihara J, Sugawara Y, Ando H, Harigaya , Etoh A, Kohno K. Studies on the metabolism of diltiazem in man. *J Pharmacobiodyn* 1984; 7: 24-32.
- Yabana H, Nagao T, Sato M. Cardiovascular effects of the metabolites of diltiazem in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7: 152-7.
- Homys W, Lefebvre M, Caillé G, du Souich P. Metabolism of diltiazem in hepatic and extrahepatic tissues of rabbits: in vitro studies. *Pharmaceutical Research* 1995; 12: 609-14.
- Doherty MM, Charman WN. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism? *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 235-53.
- Bianchetti G, Ragazzi M, Rondanelli R, Ascanole V, Morselli PL. Bioavailability of diltiazem as a function of the administered dose. *Biopharm Drug Dispos* 1991; 12: 391-401.
- Sutton D, Buttler AM, Nadin L, Murray M. Role of CYP3A4 in human hepatic hepatic N-desmethylation: Inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 294-300.
- Lee YH, Lee MH, Shim CK. Pharmakokinetics of diltiazem and deacetyldiltiazem in rats. *Int J Pharm* 1991; 76: 71-6.
- Sigusch H, Henschel L, Kraul H, Merkel U, Hoffmann A. Lack of effect of grapefruit juice on diltiazem bioavailability in normal subjects. *Pharmazie* 1994; 49: 675-9.
- Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ. Coadministration of grapefruit juice increased systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 515-20.
- Boyd RA, Chin SK, Don-Pedro O, Verotta D, Sheiner LB, Williams RL, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of diltiazem and its metabolites in healthy adults after a single oral dose. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 408-19.
- Tsui BCH, Feng JDZ, Buckley SJ, Yeung PKF. Pharmacokinetic and metabolism of diltiazem in rats following a single intra-arterial or single oral dose.
- Iwao T, Inoue K, Hayashi Y, Yuasa H, Watanabe J. Absorption and metabolic absorption of diltiazem from the perfused rat small intestine. *Drug Metab Pharmacokinetic* 2004; 19: 430-7.
- Molden E. Extensive metabolism of diltiazem and P-glycoprotein-mediated efflux of desacetyl-diltiazem (M1) by rat jejunum in vitro. *Drug Metabolism Dispos* 1999; 28: 107-9.
- Bellamy WT. P-glucoproteins and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 161-83.
- Tajiri S, Kanamaru T, Yoshida K, Hosoi Y, Konno T, Yada S, Nakagami H. The relationship between the drug concentrations profiles in plasma and the drug doses in the colon. *Chem Pharm Bull* 2010; 58: 1295-300.
- Hillestad B, Sund RB, Buajordet M. Intestinal handling of bisacodyl and picosulphate by everted sacs of the rat jejunum and stripped colon. *Acta Pharmacol Toxicol* 1982; 51: 388-94.
- Fraile LJ, Aramayona JJ, Bregante MA, García MA, Abadía AR. Deacetylation of diltiazem by several rabbit tissues. *Pharm Res* 1996; 13: 1875-80.
- Pichard L, Gillet G, Fabre I, Dalet-Beluche I, Bonfilis C, Thenot JP, Maurel P. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450IIIA as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 711-9.
- Cao X, Gibbs ST, Fang L, Miller HA, Landowski CP, Shin HC, et al. Why is it challenging to predict intestinal drug absorption and oral bioavailability in human using rat model. *Pharm Res* 2006; 23: 1675-86.



29. Kocher HM, Steward M, Leather AJ, Cullen PT. Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002; 89(4): 413-7.
30. Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK. The efficacy of diltiazem and glyceryl trinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(1): 1-6.
31. 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.
32. Medhi B, Rao RS, Prakash A, Prakash O, Kaman L, Pandhi P. Recent advances in the pharmacotherapy of chronic anal fissure: an update. *Asian J Surg* 2008; 31(3): 154-63.
33. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 15; 2: CD003431.
34. Stancheva-Stoytcheva D, Venkova K. Effects of the calcium antagonist diltiazem, verapamil and nitrendipine on the contractile responses of guinea-pig isolated ileum to electrical stimulation or carbachol. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44: 321-5.
35. Jonard P, Essamri B. Diltiazem and internal anal sphincter. *Lancet* 1987; 1: 754.
36. 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(10): 1359-62.
37. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1074-8.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Liliana Anguiano-Robledo
Plan de San Luis y Díaz Mirón, s/n
Col. Casco de Santo Tomás
Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11340, México, D.F.
Correo electrónico:
languijanorobledo@yahoo.com.mx