

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Efectividad del bromuro de otilonio en el síndrome de intestino irritable en población chilena

María Cecilia Abuaud A.

RESUMEN

Introducción: Un tratamiento recomendado para el síndrome de intestino irritable (SII) es el bromuro de otilonio (BO), por lo que resulta relevante valorar su efecto en condiciones clínicas de uso en población chilena. Material y método: En el segundo semestre de 2012, se realiza un estudio observacional, de cohorte prospectivo en que se invitó a participar a 155 sujetos, con diagnóstico de SII de acuerdo a consenso de Roma III, con ausencia de patología orgánica, para seguimiento y tratamiento con BO, en tres tomas con dosis de 40 mg durante 6 semanas; consiguiendo ingresar a la cohorte a 130 sujetos, para los cuales se registran variables demográficas y de sintomatología SII. Resultados: Para un seguimiento medio de 33,2 días, la media de peso así como las medianas de dolor abdominal, meteorismo, distensión, diarrea, dolor anal, sitios dolor, heces duras, heces delgadas, heces pequeñas, heces pastosas, heces líquidas son inferiores respecto a las anteriores al uso BO (p-valor <0,01; Prueba Wilcoxon para datos pareados). Las medianas para heces normales así como para ritmo intestinal son mayores respecto de las observadas previas al inicio de BO (p-valor <0,01; Prueba Wilcoxon para datos pareados). Los eventos adversos fueron leves con tasa de 0,12 por 100 días-sujeto tratado [CI 95%: 0,04% a 0,25%]. Conclusión: El BO es seguro y efectivo en reducir la sintomatología del SII principalmente el dolor abdominal, mejorando el ritmo intestinal semanal y las deposiciones alteradas.

Palabras claves: Síndrome intestino irritable, otilonio bromuro.

SUMMARY

Introduction: A recommended for irritable bowel syndrome (IBS) treatment is otilonium bromide (BO), so it is important to assess their effect on clinical conditions of use in Chilean population. Material and Methods: In the second half of 2012, an observational, prospective cohort that were invited to participate in 155 subjects diagnosed with IBS according to Rome III consensus, with

Médico Gastroenterólogo de Clínica Avansalud y Centros Médicos Vida Integra.

Correspondencia: Dra. María Cecilia Abuaud Abo Mohor. El Vergel 2271, Depto. 204, Providencia, Santiago, Chile. E mail: yorilola@msn.com

the absence of organic pathology, monitoring and treatment for B, is performed in three doses with dose 40 mg for 6 weeks, managing to enter the cohort 130 subjects. To which IBS symptoms and demographic variables were recorded. Results: At a mean of 33,2 days, the mean and median weight of abdominal pain, flatulence, bloating, diarrhea, anal pain, pain sites, hard stool, thin stool, small stool, tarry stools, liquid stools are lower compared to previous use BO (p-value <0.01, Wilcoxon test for paired data). Medians for normal stools and bowel habits for age compared to the pre-start of BO (p-value <0.01, Wilcoxon test for paired data) observed. Adverse events were mild -rate of 0, 12 per 100 days, subject treated [95% CI: 0, 04 to 0, and 25 %]. Conclusion: BO is safe and effective in reducing the symptoms of IBS, emphasizing the abdominal pain, improving weekly and altered bowel habits bowel.

Key words: Irritable bowel syndrome, otilonium bromide.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un cuadro clínico frecuente donde hay ausencia de síntomas y signos patológicos en los exámenes de rutina¹. Los criterios de Roma III² lo definen como un trastorno funcional intestinal, en el que el dolor o malestar abdominal se asocia a alteraciones en la defecación o cambios en el hábito intestinal. En Chile se ha señalado una prevalencia en la población de aproximadamente 26,2%³.

Para el tratamiento del SII, se han usado relajantes del músculo liso observándose la disminución del dolor abdominal; síntoma más frecuente e incapacitante del SII^{1,4}. Dentro de los diferentes relajantes del músculo, está el bromuro de otilonio (BO) que ha sido evaluado en ensayos clínicos contra placebo y en estudios clínicos transversales para el control de variables como dolor abdominal, meteorismo, flatulencia y frecuencia de defecación^{5,6}; empleado a dosis de 40 mg tres veces por día, se evidencia eficaz en el control de síntomas de dolor y distensión abdominal⁷⁻¹¹, recomendándose hoy día como primera línea de tratamiento, en particular cuando el dolor y la distensión son los síntomas predominantes.

En consideración a que la recomendación de uso de un fármaco no sólo requiere estudios de eficacia sino también de efectividad¹². Es preciso ahora, valorar el efecto de dicha terapia en condiciones no experimentales para lo cual se decidió investigar la utilidad del uso de BO sobre la sintomatología del SII en población chilena, que acude a la consulta gastroenterológica.

MATERIAL Y MÉTODO

En el segundo semestre de 2012, se realiza un estudio observacional, de cohorte prospectivo en que se invitó a participar voluntariamente a 155 sujetos, con diagnóstico de SII, para seguimiento y tratamiento con BO, en tres tomas diarias con dosis de 40 mg durante 6 semanas;

consiguiendo ingresar a la cohorte de seguimiento y tratamiento a 130 sujetos [83,9%; CI 95%: 77,1 a 89], cumpliendo con normas éticas de la declaración de Helsinki^{13,14}. Para diagnóstico de SII se utilizaron los criterios del consenso de Roma III², con ausencia de hallazgos clínicos de patología orgánica. Los sujetos de 50 y más años así como los menores de 50 años, tenían respectivamente colonoscopia y rectoscopia sin alteraciones.

Para cada sujeto se registra edad, sexo femenino, talla (centímetros: cm), tiempo control (días) y variables que son valoradas previo al tratamiento y al control como peso, dolor abdominal, localización dolor abdominal (cuadrantes abdominales comprometidos), meteorismo, distensión, diarrea, dolor anal, sitios dolor (número de cuadrantes abdominales comprometidos), heces normales, heces duras, heces delgadas, heces pequeñas, heces pastosas, heces líquidas, y ritmo intestinal semanal (frecuencia deposiciones durante una semana).

Con la información anterior se construye una base de datos en programa FileMaker Pro Advanced 11 y utilizando Stata 11.0, se realiza el análisis estadístico previa elaboración de la información respecto a su integridad y existencia de errores.

Para cada variable cuantitativa de razón y cualitativas ordinal, se determinan sus medidas de tendencia central (media, mediana), dispersión (rango intercuartílico, desviación estándar), valorando la hipótesis nula acerca de la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk^{15,16}. Las variables cualitativas nominales se describirán en términos de proporción con sus respectivos intervalos de confianza¹⁷.

En consideración a que se plantea valorar efecto de BO para las variables consignadas antes y después de su uso, se usa para variables cualitativas ordinales y cuantitativas, la prueba de Wilcoxon, para muestras pareadas así como para variables nominales, la prueba de proporciones para datos apareados^{16,17}.

Para toda la cohorte se registran los eventos adversos observados, los que son expresados en tasa con sus respectivos intervalos de confianza.

RESULTADOS

Para la cohorte se obtuvo un tiempo de seguimiento que tuvo una media de 33,2 días [CI 95%: 32 a 34,4], observando 20 sujetos de sexo femenino [84,6%; CI 95%: 78,4 a 90,8]. Para edad y talla se describe respectivamente una media de 45,8 años (desviación estándar: DS: 14,2) y 161,2 cm (DS: 8,5).

En la Tabla 1, respecto al uso de BO se evidencia, una reducción significativa no sólo en variables referidas a sintomatología de SII sino también en relación al peso y al número de cuadrantes abdominales comprometidos por dolor (sitios dolor) (Prueba de Wilcoxon datos pareados; p-valor una cola <0,01).

La localización del dolor antes y después del uso BO, son las contenidas en Tabla 2, presentando diferencias significativas (prueba para proporciones pareadas, p-valor a una cola <0,01) en la reducción del dolor, para los distintos cuadrantes del abdomen con el uso de BO (Tabla 3). Se observaron 2 suspensiones de BO [0,04 100 días-sujeto; CI 95%: 0,005% a 0,14%].

El uso de otros fármacos, tal como antiespasmódicos, antiácidos, medicación antirreflujo, ansiolíticos y antidepresivos son evidenciados en 15 sujetos, 11,54% [CI 95%: 6,05 a 17,03].

DISCUSIÓN

El BO corresponde a un amonio cuaternario que tiene acción espasmolítico selectiva sobre el tracto digestivo distal, debido a sus propiedades miolíticas directas¹⁸. Este fármaco modifica el flujo de calcio desde sus depósitos intra y extracelulares en el músculo liso del intestino proponiéndose diferentes mecanismos de acción del BO¹⁸⁻²³. Uno de esos mecanismos sería la inhibición de la actividad contráctil espontánea del intestino y la actividad contráctil estimulada por la acetilcolina, serotonina, sustancia P, histamina y nicotina^{19,24}. Otro mecanismo propuesto, es la fijación del fármaco a receptores muscarínicos y receptores de taquinina y neuroquinina-2^{18,25,26}.

La evidencia biológica anterior sumada a los diversos ensayos clínicos⁷⁻¹¹ y revisiones sistemáticas^{5,27,28} plantean hasta el momento que, el BO es un medicamento eficaz para el control de los principales síntomas del SII como son: el dolor y la distensión abdominal, mejorando la calidad de vida de los enfermos. Sin lugar a dudas, la experiencia que hemos realizado, al presentar ausencia de grupo control y tener sesgos inherentes al de un estudio observacional, no permite establecer una relación de causalidad, no obstante ello complementa la información

Tabla 1. Comparación para peso, molestias gastrointestinales, tipo y frecuencia de deposiciones antes o después del uso de bromuro de otilonio (BO) en 130 sujetos

Variable	Previo a uso BO	Después uso BO	p-valor*** una cola
Peso (kilogramos) media ± DS	69,12 ± 13,63	68,71 ± 13,32	0,0021
Dolor abdominal* mediana, RIQ	2,0	1,1	<0,0001
Meteorismo* mediana, RIQ	3,1	1,0	<0,0001
Distensión* mediana, RIQ	3,0	1,0	<0,0001
Diarrea* mediana, RIQ	1,2	0,1	<0,0001
Dolor anal* mediana, RIQ	1,1	0,0	<0,0001
Sitios dolor mediana, RIQ	3,3	1,2	<0,0001
Heces normal** mediana, RIQ	1,1	2,1	<0,0001
Heces dura** mediana, RIQ	1,1	0,1	<0,0001
Heces delgada** mediana, RIQ	1,1	0,1	<0,0001
Heces pequeña** mediana, RIQ	1,1	0,1	<0,0001
Heces pastosa** mediana, RIQ	1,1	0,1	<0,0001
Heces líquidas** mediana, RIQ	1,1	0,1	<0,0001
Ritmo intestinal semanal mediana, RIQ	4,16 ± 2,31	4,9 ± 1,77	0,0003

* Variables medidas en escala Likert de intensidad creciente de sensación, de 0 (ausencia) a 4 (muy intenso).

** Variable medida en escala Likert de frecuencia creciente, de nunca (0), ocasionalmente (1) y con frecuencia (2).

*** p-valor de Prueba Wilcoxon para datos pareados.

RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 2. Frecuencias en localización del dolor abdominal antes y después del uso de bromuro de otilonio* en 130 individuos

Sitio	Antes uso* % (n)	Después uso* % (n)
Hipocondrio derecho	16,15% (21)	1,54% (2)**
Epigastrio	29,23% (38)	6,15% (8)**
Hipocondrio izquierdo	22,31% (29)	6,15% (8)
Flanco derecho	33,85% (44)	14,62% (19)
Umbilical	32,31% (42)	10% (13)
Flanco izquierdo	53,08% (69)	27,69% (36)
Fosa ilíaca derecha	20% (26)	3,85% (5)**
Hipogastrio	38,46% (50)	10% (13)
Fosa ilíaca izquierda	31,54% (41)	10,77% (14)

La comparación con prueba para proporciones pareadas dio resultado significativo con p-valor a una cola, menor 0,01.

Tabla 3. Eventos adversos en 6 sujetos de 130 que usaron bromuro de otilonio (BO)

Evento adverso	Tasa por 100 días-sujeto (n) [Intervalo Confianza 95%]
Náuseas	0,019 (1) [0,0005 a 0,11%]
Estado confusional*	0,019 (1) [0,0005 a 0,11%]
Sequedad bucal**	0,019 (1) [0,0005 a 0,11%]
Constipación	0,12 (2) [0,04 a 0,25%],
Irritación bucal*	0,019 (1) [0,0005 a 0,11%]

* Sujeto con hipertensión arterial crónica, hipotiroideo, diabético con polifarmacia, suspendió tratamiento de BO;

** Sólo un caso suspendió tratamiento.

conocida respecto al uso del BO, apoyando su uso en condiciones clínicas habituales¹².

Los resultados de este estudio para el uso de BO, muestran una reducción del dolor abdominal la cual es reflejada no sólo en la reducción subjetiva del dolor, sino también en la reducción de los sitios de dolor como en la localización del mismo, como asimismo la reducción del dolor anal. Dicho efecto favorable sería explicado por la acción farmacológica de relajación intestinal¹⁸⁻²³, la que también explicaría la mejoría en la distensión abdominal, meteorismo y ritmo intestinal fenómenos que a su vez reflejan el aumento de heces normales y reducción de heces pequeñas, delgadas, pastosas, líquidas y duras.

De acuerdo a los resultados presentados el BO, se asociaría a una reducción de peso, efecto que podría ser explicado por la mejoría en el tránsito intestinal y reducción del meteorismo intestinal observado en los sujetos.

La baja incidencia de eventos adversos observada, es explicada por el perfil farmacocinético del BO,

caracterizado por una baja absorción intestinal y una concentración selectiva a nivel del músculo liso intestinal^{22,29}, lo que le hace ser un medicamento con escasos efectos secundarios¹⁹ y por lo tanto, tolerable y seguro cuando se requiere el tratamiento por periodos prolongados.

CONCLUSIONES

La medicina basada en la evidencia nos plantea que para determinar la utilidad de un medicamento, no sólo se requiere valorar su efecto en condiciones particulares de experimentación sino también determinar su real utilidad en las condiciones reales de uso¹². Es precisamente ello lo que nos informa este estudio en que bajo condiciones habituales de uso nos reporta que el uso del BO en dosis de 40 mg cada 8 hrs es efectivo en reducir el dolor abdominal, meteorismo, distensión

abdominal, diarrea, dolor anal y sitios de dolor abdominal así como el peso. Asimismo BO sería capaz de mejorar el ritmo intestinal semanal con mejoría en el tipo de deposiciones.

Agradecimientos

A Laboratorios Recalcine por aporte medicamento y apoyo en análisis estadístico. A médicos gastroenterólogos por la recolección de la información clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- ALONSO- LÁRRAGA JO, HERRERA-ESQUIVEL JDJ. Bromuro de otilonio: bases fisiológicas, farmacología y resultados de su uso. *Endoscopia* 2010; 22(4): 155-60.
- LONGSTRETH GF, THOMPSON WG, CHEY WD, HOUGHTON LA, MEARIN F, SPILLER RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1480-91.
- MADRID A, OLGUÍN F, LARRAÍN S, MARTÍNEZ N, CORTÉS J, QUERA R, ET AL. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: Estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 392.
- MADRID S. AM, LANDSKRON RG. Controversias en síndrome de intestino irritable. *Rev Hosp Clin Univ Chile* 2010; 21: 197-206.
- JAILWALA J, IMPERIALE TF, KROENKE K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Annals of Internal Medicine* 2000; 133(2): 136-47.
- AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY TASK FORCE ON IRRITABLE BOWEL S, BRANDT LJ, CHEY WD, FOX-ORENSTEIN AE, SCHILLER LR, SCHOENFELD PS, ET AL. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* 2009; 104 Suppl 1: S1-35.
- BALDI F, LONGANESI A, BLASI A, MONELLO S, CESTARI R, MISSALE G, ET AL. Octylonium bromide in the treatment of the irritable bowel syndrome: a clinical-functional study. *Hepato-Gastroenterology* 1992; 39(5): 392-5.
- BALDI F, CORINALDESI R, FERRARINI F. Clinical and functional evaluation of otilonium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome. A double blind controlled trial. *Clin Trials J* 1983; 20: 77-88.
- CAPURSO L, KOCH M, TARQUIN M. The irritable bowel syndrome: a crossover study of otilonium bromide, mebeverine and placebo. *Clin Trials J* 1984; 21: 285-91.
- BATTAGLIA G, MORSELLI-LABATE AM, CAMARRI E, FRANCAVILLA A, DE MARCO F, MASTROPAOLO G, ET AL. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1998; 12(10): 1003-10.
- CLAVE P, ACALOVSKI M, TRIANTAFILLIDIS JK, USPENSKY YP, KALAYCI C, SHEE V, ET AL. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2011; 34(4): 432-42.
- RAY WA, GRIFFIN MR, AVORN J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329(27): 2029-32.
- Declaration of Helsinki. Recommendations guiding clinical research. *The Journal of the Kansas Medical Society* 1966; 67(12): 608 passim.
- NDEBELE P. The Declaration of Helsinki, 50 years later. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2013; 310(20): 2145-6.
- MARTÍNEZ M, IRALA J. Procedimientos descriptivos. In: Martínez M, Sánchez A, J F, editors. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos; 2006. p. 13-78.
- MARTÍNEZ M, SÁNCHEZ A, TOLEDO E. Probabilidad. Distribuciones de probabilidad. In: Martínez M, Sánchez A, Faulin J, editors. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos; 2006. p. 79-154.
- MARTÍNEZ M, IRALA J. Intervalos de confianza y contraste de hipótesis. In: Martínez M, Sánchez A, Toledo E, editors. *Bioestadística amigable*. España: Editorial Díaz de Santos; 2006. p. 155-209.
- SANTICIOLI P, ZAGORODNYUK V, RENZETTI AR, MAGGI CA. Antimuscarinic, calcium channel blocker and tachykinin NK2 receptor antagonist actions of otilonium bromide in the circular muscle of guinea-pig colon. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 1999; 359(5): 420-7.
- EVANGELISTA S. Otilonium bromide: a selective spasmolytic for the gastrointestinal tract. *The Journal of International Medical Research* 1999; 27(5): 207-22.
- MAGGI CA, MANZINI S, MELI A. Octylonium bromide: a smooth muscle relaxant which interferes with calcium ions mobilization. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1983; 264(2): 305-23.
- MAGGI CA, MELI A. Assessment of potential selectivity of antispasmodics for the various sections of the gastrointestinal tract of the rat as a guideline for their clinical use. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1983; 262(2): 221-31.
- GIACHETTI A. Pharmacological studies on otilonium bromide. *The Italian Journal of Gastroenterology* 1991; 23(8 Suppl 1): 56-9.
- MANZINI S, MAGGI CA, PARLANI M, SUBISSI A, MELI A. Further studies on the pharmacodynamic properties and

- organ selectivity of octylonium bromide. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1988; 14(4): 265-70.
24. EVANGELISTA S, GIACHETTI A, CHAPELAIN B, NELIAT G, MAGGI CA. Receptor binding profile of Otilonium bromide. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society* 1998; 38(2): 111-7.
25. BARONE D, MAGGI CA, BAROLDI P, GIACHETTI A, MELI A. Octylonium bromide interacts competitively with the PAF receptor. *Drugs under Experimental and Clinical Research* 1989; 15(8): 363-7.
26. KLEIN KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988; 95(1): 232-41.
27. FORD AC, TALLEY NJ, SPIEGEL BM, FOX-ORENSTEIN AE, SCHILLER L, QUIGLEY EM, ET AL. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313.
28. LESBROS-PANTOFlickOVA D, MICHETTI P, FRIED M, BEGLINGER C, BLUM AL. Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20(11-12): 1253-69.
29. EVANGELISTA S, COCHET P, BROMET N, CRISCUOLI M, MAGGI CA. A distribution study with (14)C-otilonium bromide in the rat: evidence for selective tropism for large intestine after oral administration. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 2000; 28(6): 643-7.