

○ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Bromuro de Otilonio: Bases fisiológicas, farmacología y resultados de su uso

Otilonium Bromide: Physiologic basis, pharmacology and clinical use

Juan Octavio Alonso-Lárraga, José de Jesús Herrera-Esquivel

Resumen

Los criterios de Roma III definen al Síndrome de Intestino Irritable (SII) 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 México se ha señalado una prevalencia en la población abierta de aproximadamente 16%. Para el tratamiento del SII, la mayoría de los ensayos clínicos se enfocan en el uso de relajantes del músculo liso ya que solo este tipo de medicamentos ha probado disminuir de manera consistente el dolor; síntoma más frecuente e incapacitante del SII. Dentro de los diferentes relajantes del músculo, está el bromuro de otilonio, el cual se recomienda como primera línea de tratamiento, en particular cuando el dolor y la distensión son los síntomas predominantes. El objetivo de este trabajo fue revisar los fundamentos fisiológicos para la utilización del bromuro de otilonio en el SII y los resultados obtenidos con su utilización.

Palabras clave: Bromuro de Otilonio, Síndrome de Intestino Irritable, relajantes de músculo liso, Criterios de Roma, México.

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is defined as a functional gastrointestinal disorder characterized by abdominal pain or discomfort in association with changes in bowel movements, according to Rome III Diagnostic Criteria. In México the reported prevalence for IBS is 16% in non-selected population. Smooth muscle relaxants are the most frequent drugs reported in clinical trials for treatment of IBS since most have shown to consistently decrease abdominal pain, the most frequent and predominant symptom of IBS. Otilonium Bromide is recommended by some as first line treatment of IBS, especially when abdominal pain and bloating are the main symptoms. The aim of this paper is to review the pathophysiologic basis for the use of Otilonium Bromide in IBS as well as the clinical results reported in the literature.

Keywords: Otilonium Bromide, Irritable Bowel Syndrome, smooth muscle relaxants, Rome criteria, México.

Introducción

Los criterios de Roma III definen al Síndrome de Intestino Irritable (SII) 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.¹

Además, el SSI se considera un trastorno crónico y recurrente de curso benigno que cursa con episodios de exacerbación y remisión, que afectan la calidad de vida en grado variable. Actualmente se reconocen cuatro subtipos de acuerdo al comportamiento del hábito intestinal, los cuales son: SII con predominio de diarrea, SII con predominio de estreñimiento, SII mixto y SII no clasificable.

En México existen informes relacionados con la prevalencia del SII en población abierta. Uno de los más importantes es un estudio que se realizó en el estado de Tlaxcala en población abierta, utilizando los criterios de Roma II y en el que se evidenció la prevalencia de SII en 16% (IC 95% 30.4 - 41.0).² Otro de ellos, fue llevado a cabo en la ciudad de Veracruz, también en población abierta, que mostró una prevalencia de 16.7%.³

Fisiopatología de los síntomas y bases del tratamiento en el SII

Dolor abdominal: Los síntomas del SII se relacionan con anomalías de la motilidad y sensibilidad visceral y se encuentran influenciados por factores psicosociales a través del eje sistema nervioso central-intestino.⁴

El tratamiento se basa en la combinación de fármacos con cambios en el comportamiento del individuo. Por el momento no existe un fármaco que sea efectivo para todas las formas y todos los síntomas del SII.^{4,5} Pero en vista de que la evidencia actual señala la presencia de una percepción visceral aumentada en el SII y la frecuente ocurrencia de dolor como síntoma cardinal, se acepta que cualquier fármaco útil para el SII, debe mostrar afectividad en el alivio del dolor.⁶ El bromuro de otilonio es capaz de reducir la hipermotilidad; asimismo, disminuye y mejora la sensibilidad visceral, factores que se cree son responsables del dolor en el SII.^{7,8}

Distensión abdominal: La distensión abdominal; definida por algunos, como la sensación subjetiva de llenura o presión dentro del abdomen y por otros, como el aumento del diámetro abdominal o como la combinación de una sensación desagradable de llenura abdominal y distensión visible.⁹

Fisiopatológicamente es difícil definir que constituye la distensión abdominal. Sin embargo, se acepta que puede tener su origen en la alteración de tres mecanismos: 1) sensación abdominal, 2) expansión intra-abdominal (acumulación de grasa, líquido y gas intraluminal), y 3) mecanismos de adaptación y deformación de la pared abdominal a su contenido.⁹

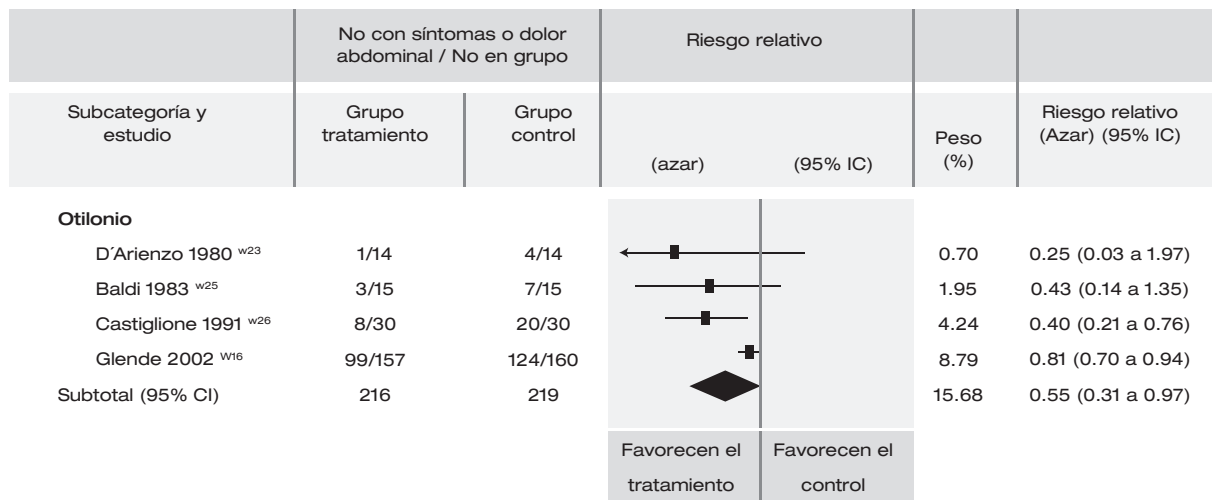
En los pacientes con trastornos funcionales intestinales, la distensión abdominal puede relacionarse a hipersensibilidad visceral, aunque los mecanismos o el nivel de disfunción aferente no se ha establecido. Por otro lado, se ha visto que la tolerancia al estímulo mecánico en el intestino depende de la actividad muscular y de la distensibilidad. Por ejemplo, se tolera mejor el gas en el colon, que en el intestino delgado.¹⁰ Además, la percepción depende de la longitud del intestino expuesto al estímulo, es decir del número de receptores activados. Se ha demostrado que un efecto sumatorio puede incrementar la percepción del intestino en las personas.¹¹

Reducción del gas: El gas es un candidato importante en la etiología de la distensión abdominal; sin embargo, la evidencia demuestra que distensión y flatulencia no significan lo mismo. La producción de gas en el intestino humano, está determinada por dos factores principales: 1) la cantidad de elementos fermentables que permanecen sin absorber en la luz del intestino delgado y entran al colon y 2) las características individuales de la flora colónica.

Aunque la producción de gas en pacientes con SII esté aumentada es importante tener en cuenta que este mecanismo solo, no es capaz de explicar la distensión abdominal. Diversos estudios han mostrado que individuos sanos pueden expulsar grandes cantidades de gas sin sensación de distensión e inclusive la fermentación puede aumentar la flatulencia, pero no la sensación de distensión. Al contrario muchos pacientes manifiestan distensión sin flatulencia;^{12,13} por tal motivo, los agentes surfactantes como la dimeticona y simeticona sólo se emplean en combinación con antiespasmódicos, para aliviar las molestias por exceso de gas en pacientes con SII acompañado de flatulencia, pero no existe evidencia de su utilidad como monoterapia.¹⁴⁻¹⁶

Mecanismo de acción del Bromuro de Otilonio: El bromuro de otilonio (BO) es un amonio cuaternario que tiene acción espasmolítica selectiva sobre el tracto digestivo distal, debido a sus propiedades miolíticas directas.^{17,18}

Este fármaco modifica el flujo de calcio desde sus depósitos intra y extracelulares en el músculo liso del intestino,^{19,20} se absorbe poco y tiene pobre

○ **Figura 1.** Diferencia significativa de bromuro de otilonio vs. placebo.³⁰

Ensayos controlados y aleatorizados de bromuro de otilonio versus placebo en el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Los eventos son el número de pacientes con síntomas globales de SII o dolor abdominal que no mejoraron o persistieron después del tratamiento.

Alexander C Ford, Nicholas J Talley, Brennan MR Spiegel, Amy E Foxx-Orenstein, Lawrence Schiller Eamonn MM Quigley, Paul Moayyedi. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.

penetración a SNC; ejerce su acción de manera local y se acumula de manera selectiva en las capas de músculo liso del intestino, sin causar efectos sistémicos mayores.^{7,21} De hecho, sólo se absorbe menos de 5% desde el tracto gastrointestinal.²²⁻²⁴

Se han propuesto diferentes mecanismos de acción del BO. Inhibe la actividad contráctil espontánea del intestino y la actividad contráctil estimulada por la acetilcolina, serotonina, sustancia P, histamina y nicotina.^{7,25} Otro mecanismo propuesto, es la fijación del fármaco a receptores muscarínicos y receptores de taquinina y neuroquinina-2.^{8,26,27}

Estudios clínicos y eficacia del BO en el tratamiento del SII

Para el tratamiento del SII la mayoría de los ensayos clínicos se enfocan en el uso de relajantes del músculo liso y agentes formadores de volumen. Sin embargo, la evidencia apoya la eficacia de los espasmolíticos en aquellos pacientes cuyo síntoma predominante es el dolor, ya que sólo este tipo de medicamentos ha probado disminuir de manera consistente dicho síntoma, el más frecuente e incapacitante del SII. Diversos

ensayos clínicos de alta calidad han demostrado la eficacia de los relajantes del músculo liso entre los que se encuentra el BO.²⁸

La razón para la utilización de agentes antiespasmódicos es atenuar la contractilidad basal y postprandial observada en pacientes con SII, particularmente cuando presentan diarrea.²⁹

Los antiespasmódicos como el BO, se recomiendan como primera línea de tratamiento; en particular, cuando el dolor y la distensión son los síntomas predominantes.³⁰

En una revisión publicada por la Asociación Americana de Gastroenterología, se expone al BO, como uno de los cuatro medicamentos que reducen significativamente el riesgo de permanecer sintomático.³¹

El BO ha sido evaluado en ensayos clínicos contra placebo y en estudios clínicos transversales en el control de variables como dolor abdominal, meteorismo, flatulencia y frecuencia de defecación; empleado a dosis de 40 mg tres veces por día, es capaz de controlar los síntomas de dolor y distensión abdominal en el SII. Existen múltiples estudios que han mostrado diferencia significativa en comparación con el placebo ($p < 0.001$) (**Figura 1**).³²⁻³⁴



○ **Tabla 1.** Relajantes de músculo liso versus placebo para SII (duración tres días a 24 semanas). Tasa de eventos no esperados.³⁷

Mejoría	Medicamento	N° estudios	Medicamento 55%	Placebo 38%	95% IC 49% (37 a 61)	NNT(IC) 6 (5 a 8)
Global	Todas	22	52%	37%	47%(9 a 84)	4(6 a 31)
	Mebeverina	4	60%	40%	63(29 a 2)	4(3 a 9)
	Cimetropio	54	53%	24%	98%(63 a 117)	5 (4 a 7)
	Trimebutina	3	97%	34%	60%(33 a 87)	5 (4 a 9)
	Otilonio	3	53%	42%	26%(7 a 124)	10(12 a 32)
Dolor	Todos	11	53%	41%	30%(16 a 45)	9(6 a 18)
	Otilonio	3	47%	29%	62%(30 a 96)	7(4 a 12)
	Cimetropio	1	87%	27%	198%(81 a 253)	2 (2 a 5)
Distensión	Todos	6	44%	35%	26%(6 a 46)	12 (7 a 46)

A pesar del acuerdo internacional expuesto en una revisión sistemática para utilizar relajantes de músculo liso en el tratamiento de SII por periodos de ocho a 12 semanas, son muchos los ensayos clínicos que reportan su empleo por periodos menores a ese tiempo. El BO produce una mejoría sintomática significativa cuando se emplea por periodos de cuatro semanas ($p < 0.01$).^{27,35}

Poynard y colaboradores, con dos meta-análisis aseveran que el BO es uno de los mejores miorelajantes en el tratamiento del SII. Produce mejoría sintomática global, disminuye el dolor y la distensión en

97%, 47% y 44% respectivamente cuando se compara con placebo (34%, 29%, 35%). Asimismo, define la dosis útil en 20 mg a 40 mg, administrada tres veces por día (**Tabla 1**).^{30,36,37}

El BO reduce la intensidad y disminuye la frecuencia de los episodios de dolor.³⁸ Esta característica del medicamento es importante a tomar en cuenta, si se considera que la característica primordial del SII es el dolor o malestar abdominal; por lo que, el BO puede ser una opción de tratamiento cuando el dolor es el síntoma predominante.³⁹ En un estudio de meta-análisis sobre el tratamiento del SII, donde se incluyó

○ **Tabla 2.** Informes sobre tratamiento con relajantes musculares.²⁸

Estudio	Medicamento	Pacientes	Diseño	Edad promedio	Mujeres (%)	Síntoma dominante	Duración (semanas)	Mejoría global	Síntomas que mejoraron
Dobrilla et al.	Cimetropio	70	Paralelo	45	67	-----	12	Si	Dolor Distensión
Centonze et al.	Cimetropio	44	Paralelo	-----	50	Dolor estreñimiento	24	Si	Dolor Trastorno intestinal
Moshal y Herron	Trimebutina	20	Cruzado	27	65	Dolor estreñimiento	4	-----	Dolor Estreñimiento
Awad et al.	Pinaverio	40	Paralelo	31	100	-----	3	Si	Dolor Frecuencia y consistencia de las heces
Baldi et al.	Cimetropio	30	Paralelo	41	37	Dolor	12	Si	Dolor
Battaglia et al.	Otilonio	72	Paralelo	40	61	-----	4	-----	Dolor Distensión
	Otilonio	325	Paralelo	47	69	-----	15	Si	Dolor Distensión



○ **Tabla 3.** Informes sobre tratamiento con relajantes musculares.³⁰

Estudio	País	Escenario	Criterio diagnóstico de SII	Criterio de Mejoría	Tamaño de la Muestra	Antiespasmódico	Duración	Calificación Jadad
D Arienzo 1980	Italia	Tercer Nivel	Diagnóstico clínico e investigación	Mejoría de síntomas globales	28	Otilonio 20 mg 3 veces/día	4 semanas	3
Baldi 1983	Italia	Segundo Nivel	Diagnóstico clínico e investigación	Disminución de la calificación del dolor	30	Otilonio 40 mg 3 veces/día	4 semanas	4
Glende 2002	Italia	Segundo y tercer nivel	Roma I	Disminución de los síntomas informados	317	Otilonio 40 mg 3 veces/día	15 semanas	3

estudios aleatorizados y de doble ciego, se observó disminución del dolor en 13 de 16 estudios con relajantes musculares incluyendo dos de ellos realizados con bromuro de Otilonio;⁴⁰ el primero realizado con 72 y el segundo con 325 pacientes (**Tabla 2**).³⁸

Ford y colaboradores, en una revisión sistemática y meta-análisis encontraron que, en cuatro ensayos clínicos, con un total de 435 pacientes en los que se utilizó BO, los síntomas persistieron en 111 de 216 pacientes (51%) en comparación con 155 de 219 (71%) de aquellos que recibieron placebo (riesgo relativo 0.55, 0.31 a 0.97, I 2 = 59.5%) y un número necesario a tratar de 4.5 (95% intervalo de confianza 3.0 a 10.0).³⁰ Estos resultados fueron similares a los obtenidos en otros estudios semejantes utilizando otros espasmolíticos (**Tabla 3**). Con base en lo enunciado, BO debe considerarse como una opción de tratamiento principalmente si el dolor o distensión es el síntoma predominante, ya que hasta la fecha no hay evidencia clara si en este sentido hay superioridad de parte de alguno de los miorrelajantes disponibles.³⁰

Conclusiones

Los diversos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis demuestran 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, lo que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, su perfil farmacocinético caracterizado por una baja absorción intestinal y una concentración selectiva a nivel del músculo liso intestinal, le hace ser un medicamento con escasos efectos secundarios y por lo tanto,

tolerable por los pacientes cuando se requiere el tratamiento por periodos prolongados.

Referencias

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91
2. Lopez-Colombo A, Bravo-González D, Corona-López A, et al. *Gastroenterology* 2006;130(Suppl):A508.
3. Valerio-Ureña J, Pérez-Sosa JA, Jiménez-Pineda A, et al. Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población abierta de la ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:124.
4. Drossman DA. An integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Review article. Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:3-14
5. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992;116:1009-1016.
6. Camilleri EA, Drossman DA, Health A, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-1159.
7. Evangelista S. Otilonium bromide: a selective spasmolytic for the gastrointestinal tract. *J Intern Med Res* 1999;27:207-222.
8. Santicoli 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-Schmiedberg's Arch Pharmacol* 1999;359:420-427.
9. Azpiroz F, Malagelada JR. The pathogenesis of bloating and visible distension in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin N Am* 2005;34:257-269.
10. Harder H, Serra J, Azpiroz F, et al. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003;52:1708-13.
11. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Modulation of gut perception in humans by spatial summation phenomena. *J Physiol* 1998;506:579-87.
12. Suárez FL, Dennis A, Savalano D, et al. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995;333:1-4.
13. Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR, et al. Intestinal gas and dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology* 1998;115:542-50.
14. Sierra Pueyo J. Intestinal gas and functional disorders of the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:263-9.
15. Fardy J, Sullivan S. Gastrointestinal gas. *CMAJ* 1988;139:1137-42.
16. Azpiroz F, Serra J. Treatment of excessive intestinal gas. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:299-305.
17. Maggi CA, Manzini S, Meli A. Otilonium bromide: a smooth muscle relaxant which interferes with calcium mobilization. *Arch Int Pharmacodyn* 1983;264:305-23.
18. Maggi CA, Meli A. Assessment of potential selectivity of antiespasmotics for the various sections of the gastrointestinal tract of the rat as a guideline for their clinical use. *Arch Int Pharmacodyn* 1983;262:221-230.
19. Giachetti A. Pharmacological Studies on otilonium bromide. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:56-9.
20. Manzini S, Maggi CA, Parlani M, Subissi A, Meli A. Further studies on the pharmacodynamic properties and organ selectivity of otilonium bromide. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14:265-70.

21. Manzini S, Maggi CA, Meli A. System and organ selectivity of smooth relaxants or in vitro spontaneously contracting preparations. *Arch Int Pharmacodyn* 1984;270:50-60.
22. Maggi CA, Grimaldi G, Volterra G, Meli A. Octylonium bromide: a new spasmolytic agent, devoid of atropine-like side effects. *Drug Exp Clin Res* 1983;3:235-242.
23. Baldi F, Ferrarini F, Cassan M, et al. Valutazione manometrica nell'uomo dell'azione miolitica locale a livello del sigma dell'otilonio bromuro. *Clinica Europea* 1982;2:3-11.
24. Evangelista S, Cochet P, Bromet N, et al. A distribution study with (14) C-otilonium bromide in the rat: evidence for selective tropism for large intestine after oral administration. *Drug Metab Dispos* 2000;28:643-6437.
25. Evangelista S, Giachetti A, Chapelain B, et al. Receptor binding profile of otilonium bromide. *Pharmacol Res* 1998;38:111-117.
26. Barone D, Maggi Ca, Baroldi P, et al. Octylonium bromide interacts competitively with the PAF receptor. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:363-367.
27. Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterology* 1988;95:232-241.
28. Jaiwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-147.
29. Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibiting abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1499-506.
30. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, 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.
31. American College of Gastroenterology Task Force on IBS. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:S1-S35.
32. Baldi F, Longanesi A, Blasi A, et al. Otilonium bromide in the treatment of the irritable bowel syndrome: A clinical-functional study. *Hepatogastroenterology* 1992;39:392-395.
33. Baldi F, Corinaldesi R, Ferrarini F, et al. 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.
34. Capurso L, Koch M, Tarquin M, et al. The irritable bowel syndrome: a cross-over study of otilonium bromide, mebeverine and placebo. *Clin Trials J* 1984;21:285-291.
35. Ligny G. Evaluation par un score symptomatique de l'effet thérapeutique de l'otilonium dans le colon irritable. Comparaison avec la mebeverine et recherché d'un effet mucilage. *Bulletin de l'Hospital Civil Charleroi* 1991;3:109-122.
36. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:499-510.
37. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
38. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, et al. Otilonium bromide in the irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1003-10.
39. Jaiwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-147.
40. Baldi F, Longanesi A, Blasi A, et al. Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:60-3.