



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 009-2022

## BROMURO DE OTILONIO 40 mg tableta Tratamiento de Síndrome de Intestino Irritable

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos  
Esenciales-PNUME)

Lima, febrero de 2022.

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*

*Equipo de uso racional de medicamentos - EURM*



## **Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas:**

Carmen Teresa Ponce Fernandez  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Nuñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Iván Solís Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

**Equipo Técnico Decisor - PNUME:** Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Area de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Bromuro de Otilonio 40 mg comprimido recubierto en el tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable, Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 009-2022. Lima, Perú. Febrero 2022.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Descripción de la condición de salud de interés</b>	<b>5</b>
1.1.1. Descripción de la condición clínica	5
1.1.2. Datos epidemiológicos	7
1.1.3. Tratamiento,	8
<b>1.2. Descripción de la tecnología de interés</b>	<b>10</b>
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	10
1.2.2. Farmacodinamia	10
1.2.3. Farmacocinética	11
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	11
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	11
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	11
<b>2. PREGUNTA CLINICA</b>	<b>11</b>
<b>3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Estrategia de búsqueda</b>	<b>12</b>
<b>3.2. Criterios de inclusión</b>	<b>12</b>
<b>3.3. Criterios de exclusión</b>	<b>13</b>
<b>3.4. Estudios identificados y seleccionados</b>	<b>13</b>
<b>4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA</b>	<b>13</b>
<b>4.1 SUMARIOS</b>	<b>13</b>
<b>4.2 Guías de Práctica Clínica</b>	<b>15</b>
<b>5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>16</b>
<b>6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD</b>	<b>17</b>
<b>6.1 Revisiones Sistemáticas</b>	<b>17</b>
<b>6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados</b>	<b>20</b>
<b>7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD</b>	<b>23</b>
<b>7.1 Ficha Técnica - Reacciones adversas reportadas</b>	<b>23</b>
<b>8. DATOS DE CONSUMO</b>	<b>23</b>



<b>9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS</b>	24
<b>10. RESUMEN</b>	24
<b>11. CONCLUSIONES</b>	25

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.**



## 1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

### ANTECEDENTES

El Hospital María Auxiliadora solicita la inclusión de Bromuro de Otilonio 40 mg comprimido recubierto al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. La solicitud reporta N° 744 casos al año.

<b>Denominación Internacional:</b>	<b>Común</b>	Bromuro de Otilonio
<b>Formulación solicitada</b>		Bromuro de Otilonio 40 mg comprimido recubierto
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>		09 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>		Escopolamina butilbromuro 10 mg tableta

### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.1.1. Descripción de la condición clínica <sup>3</sup>

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico común basado en síntomas que se caracteriza por dolor o malestar abdominal crónico y/o recurrente, y alteración de los hábitos intestinales en ausencia de otras causas para estos síntomas.

SII se ha subtipificado según el hábito intestinal predominante como:

- SII con estreñimiento
- SII con diarrea
- SII con síntomas mixtos de estreñimiento y diarrea (tipo mixto)
- SII no clasificado

El diagnóstico se basa en la historia clínica, exploración física y ausencia de síntomas de alarma sugestivos de otra patología.

- En pacientes sin síntomas de alarma colegio americano de gastroenterología (ACG) sugiere utilizar una estrategia diagnóstica basada en síntomas o positiva en lugar de una estrategia diagnóstica de exclusión para SII.
- El American College of Gastroenterology (ACG) utiliza los criterios de Roma IV para el diagnóstico del SII en adultos:<sup>4</sup>
  - Dolor abdominal recurrente, en promedio  $\geq 1$  día por semana en los últimos 3 meses con  $\geq 2$  de las siguientes características
    - relacionado con la defecación
    - asociado con cambios en la frecuencia de las deposiciones
    - asociado con cambios en la forma de las heces (aspecto)

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Octubre 2020.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso Octubre 2020.

<sup>3</sup> DynaMed. Irritable Bowel Syndrome (IBS). EBSCO Information Services. Accessed February 22, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/irritable-bowel-syndrome-ibs>

<sup>4</sup> Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel Disorders. Gastroenterology. 2016 Feb 18:S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Epub ahead of print. PMID: 27144627.

- Inicio de síntomas  $\geq 6$  meses antes del diagnóstico
- criterios de diagnóstico para los subtipos de SII en adultos (basados en la forma de las heces en días con  $\geq 1$  movimiento intestinal anormal, con el paciente evaluado mientras no tomaba los medicamentos) y usando la escala de forma de heces de Bristol que diferencia los tipos de heces por apariencia:

- 

#### Escala Bristol

Tipo	Características	Interpretación
1	Trozos duros separados, como nueces o excrementos de oveja, que pasan con dificultad.	Estreñimiento importante.
2	Como una salchicha compuesta de fragmentos.	Ligero estreñimiento.
3	Con forma de morcilla con grietas en la superficie.	Normal.
4	Como una salchicha; o serpiente, lisa y blanda.	Normal.
5	Trozos de masa pastosa con bordes definidos, que son defecados fácilmente.	Falta de fibra.
6	Fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares y consistencia pastosa.	Ligera diarrea.
7	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida.	Diarrea importante.

- SII con subtipo de estreñimiento predominante, criterios de diagnóstico basados en cualquiera de los siguientes:
    - 25 % de las deposiciones con heces de tipo Bristol 1 o 2 y  $< 25$  % de las deposiciones con heces de tipo Bristol 6 o 7
    - el paciente informa que los movimientos intestinales anormales son típicamente similares a los tipos de heces de Bristol 1 o 2
  - SII con subtipo de diarrea predominante, criterios de diagnóstico basados en cualquiera de los siguientes:
    - 25 % de las deposiciones con heces de tipo Bristol 6 o 7 y  $< 25$  % de las deposiciones con heces de tipo 1 o 2
    - el paciente informa que los movimientos intestinales anormales son típicamente diarrea, similar a los tipos de heces de Bristol 6 o 7
  - SII con subtipo de hábitos intestinales mixtos, criterios de diagnóstico basados en cualquiera de los siguientes:
    - 25 % de las deposiciones con heces de Bristol del tipo 1 o 2 y  $> 25$  % de las deposiciones con heces de Bristol del tipo 6 o 7
    - el paciente informa que las deposiciones anormales suelen ser tanto estreñimiento como diarrea ( $> 25$  % eran estreñimiento y  $> 25$  % eran diarrea)
  - SII con criterios de diagnóstico no clasificados: los pacientes cumplen con los criterios de diagnóstico generales para el SII, pero no se pueden clasificar con precisión en ninguno de los otros 3 subtipos
- El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)<sup>5</sup> sugiere considerar el diagnóstico de SII si  $\geq 6$  meses de las siguientes condiciones:
- dolor o malestar que se alivia con la defecación o asociado con cambios en la frecuencia intestinal o en la forma de las heces
  - y al menos 2 de:
    - alteración del paso de las heces (esfuerzo, urgencia, evacuación incompleta)

<sup>5</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE 2017 April:CG61PDF, summary can be found in BMJ 2015 Feb 25;350:h701



- hinchazón abdominal (más común en mujeres que en hombres), distensión, tensión o dureza
  - síntomas que empeoran al comer
  - paso de moco
- La guía de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG)<sup>6</sup> sobre el manejo del SII sugiere que los criterios NICE para el diagnóstico del SII pueden ser más aplicables a los pacientes en atención primaria
- todas las personas con síntomas de SII deben ser examinadas clínicamente y evaluadas para detectar señales de alerta o alarma que incluyan los criterios de Roma IV: Cribado previo de cáncer de colon, edad > 50 años y presencia de síntomas pérdida de peso involuntaria e inexplicable; cambios recientes en el hábito intestinal; sangrado gastrointestinal como (hematoquecia, melena, prueba de sangre oculta en heces positiva); antecedentes familiares de cáncer colorrectal; dolor o evacuación de heces por la noche; anemia por deficiencia de hierro; masa abdominal o rectal o linfadenopatía.
- La guía de práctica clínica NICE 2017 señala que, por lo general, no se necesitan pruebas exhaustivas para hacer el diagnóstico de SII, a menos que estén presentes las características de alarma en adultos > 60 años: cambio en los hábitos intestinales a heces más blandas y/o más frecuentes > 6 semanas; pérdida de peso involuntaria e inexplicable; sangrado rectal; antecedentes familiares de cáncer de intestino (colon) o de ovario; anemia; marcadores inflamatorios para la enfermedad inflamatoria intestinal; masa abdominal o rectal.

### 1.1.2. Datos epidemiológicos

Las personas con SII se presentan con diferentes perfiles de síntomas, más comúnmente "predominante de diarrea", "predominante de estreñimiento" o perfiles de síntomas mixtos. El SII afecta con mayor frecuencia a personas de entre 20 y 30 años de edad y es dos veces más común en mujeres que en hombres. La prevalencia en la población general se estima entre un 10% y un 20%.<sup>7</sup>

SII es una fuente común de referencias a gastroenterólogos con una prevalencia de aproximadamente 4,4 % a 4,8 % en los Estados Unidos, el Reino Unido y Canadá, afecta con mayor frecuencia a mujeres y personas menores de 50 años. Los síntomas del SII afectan en gran medida la calidad de vida de los pacientes, y este marcado impacto negativo se destaca en 1 estudio que informó que la mayoría de los pacientes renunciaría a una esperanza de vida de 10 a 15 años por una cura instantánea para su afección.<sup>8</sup>

El estudio de Pontet<sup>9</sup> que revisa la prevalencia de SII en América Latina, examinó 22 referencias desarrolladas en 9 países. Encontrando que la prevalencia promedio total

<sup>6</sup> Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021 Jul;70(7):1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903147.

<sup>7</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. [NICE 2017 April:CG61PDF](#), summary can be found in [BMJ 2015 Feb 25:350:h701](#)

<sup>8</sup> Lacy, Brian E. PhD, MD, FACP<sup>1</sup>; Pimentel, Mark MD, FACP<sup>2</sup>; Brenner, Darren M. MD, FACP<sup>3</sup>; Chey, William D. MD, FACP<sup>4</sup>; Keefer, Laurie A. PhD<sup>5</sup>; Long, Millie D. MDMPH, FACP (GRADE Methodologist)<sup>6</sup>; Moshiree, Baha MD, MSc, FACP<sup>7</sup> ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome, The American Journal of Gastroenterology: January 2021 - Volume 116 - Issue 1 - p 17-44 doi: 10.14309/ajg.0000000000001036

<sup>9</sup> Pontet Yessica, Olano Carolina. Prevalencia de síndrome de intestino irritable en América Latina. Rev. gastroenterol. Perú [Internet]. 2021 Jul [citado 2022 Feb 22]; 41(3): 144-149. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1022-51292021000300144&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292021000300144&lng=es). <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.413.1154>



para América Latina fue 15,4% y la prevalencia promedio encontrada por criterios de Roma II fue 23,5%; por Roma III 11,8% y por Roma IV 6,98%.

### 1.1.3. Tratamiento<sup>10,11</sup>

La falta de un esquema de eficacia óptima y la fisiopatogenia multifactorial son algunas de las razones por las cuales se ha intentado tratar esta condición con intervenciones que van desde modificaciones del estilo de vida (hacer ejercicio regularmente), de la dieta hasta la psicoterapia. Considerando que el papel de la farmacoterapia para el SII es limitado y se centra principalmente en el control de los síntomas

#### Tratamiento general

- Relación médico-paciente (RMP) se evidencia en un metaanálisis del 2017 en el que se evaluó el efecto placebo de las terapias psicológicas en los pacientes con SII.
- **Dieta: Dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables FODMAPs (LFD)** Se han publicado muchos estudios utilizando LFD en el tratamiento del SII, con diferencias estadísticamente significativas y que demostraron eficacia de LFD en el control de síntomas de SII, eficacia que parece ser mayor en pacientes con SII con predominio de diarrea (SII/D) **Dieta libre de gluten** estudios sugieren que los pacientes con SII pueden beneficiarse de la dieta libre de gluten (DLG). Sin embargo, la evidencia disponible para recomendarla es controversial. **Intolerancia y sensibilidad a alimentos** (lactosa y fructuosa, otros) Los alimentos más vinculados con este fenómeno son los lácteos y los granos. **Fibra** El 2008 se publicó un metaanálisis que evaluó el efecto de la fibra en el tratamiento del SII. con el objetivo de evaluar mejoría de síntomas globales y de dolor abdominal contra grupos control. Las conclusiones mostraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de estudios que utilizó psillium, no así en el grupo de ensayos con salvado.

#### Tratamiento de los síntomas

##### • Dolor:

el uso de los antiespasmódicos se indica con la intención de mejorar síntomas como dolor abdominal, distensión y urgencia evacuatoria. La mayoría de los antiespasmódicos usados en el mercado no han sido autorizados por la FDA, y la mayor parte de los ensayos publicados presentan limitaciones metodológicas. A continuación, mostramos de forma individual los resultados de los agentes antiespasmódicos más utilizados en el tratamiento del SII:

##### Anticolinérgico antimuscarínico

- ❖ Hiosciamina o butil bromuro de hioscina es un o regulado por la FDA; la evidencia de su uso en SII es limitada. Dos metaanálisis citan 3 ECAs que evidencian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejoría global de síntomas; sin embargo, solo uno de estos ensayos reportó su eficacia en el manejo del dolor abdominal en SII y los resultados no mostraron diferencias significativas contra el grupo placebo.

<sup>10</sup> DynaMed. Irritable Bowel Syndrome (IBS). EBSCO Information Services. Accessed February 22, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/irritable-bowel-syndrome-ibs>

<sup>11</sup> Bustos-fernandez, Hanna-Jairala. Tratamiento actual del Síndrome de Intestino Irritable: una Nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(4):381-393 Available from: <https://actagastro.org/tratamiento-actual-del-sindrome-de-intestino-irritable-una-nueva-vision-basada-en-la-experiencia-y-la-evidencia>. Revisado febrero 2022.

- ❖ Dicyclomina o dicycloverina: La evidencia de este agente en el tratamiento de SII se limita a un ECA con 97 pacientes, que mostró diferencias significativas en cuanto a mejoría global de síntomas, dolor y distensión abdominal y mejoría de hábito evacuatorio.
- ❖ Bromuro de cimetropio: agente anticolinérgico antimuscarínico, un ECA con 30 pacientes, con diferencia significativa en favor del cimetropio en dolor abdominal.

#### Reguladores del musculo liso

- ❖ Mebeverina es un antiespasmódico con acción musculotrópica directa sobre el músculo liso del intestino, en la data disponible en forma de metaanálisis no se observan diferencias estadísticamente significativas en favor de la droga en cuanto a mejoría global de síntomas, distensión o dolor abdominal.
  - ❖ El bromuro de Otilonio: antiespasmódico con acción sobre los receptores muscarínicos y bloqueante de canales de calcio. En un metaanálisis publicado en 2012 se incluyen 4 ECAs que evaluaron bromuro de otilonio contra placebo, observándose diferencias estadísticamente significativas en favor de la droga en cuanto a mejoría global de síntomas, con un NNT de 7, y de dolor abdominal, con un NNT de 8.
  - ❖ El citrato de alverina antiespasmódico bloqueante de canales de calcio que comúnmente se asocia a simeticona en el tratamiento del SII. ha mostrado mejoría global de síntomas, dolor abdominal, distensión abdominal y calidad de vida estadísticamente significativa de en estudios individuales.
  - ❖ El bromuro de pinaverio antiespasmódico bloqueante de canales de calcio usado en el tratamiento del SII, (solo o en combinaciones). ECAs evaluaron la eficacia de esta droga en la mejoría de dolor abdominal, con diferencia significativa en favor del pinaverio (solo o en asociado a simeticona) los cuales mostraron beneficios significativos de la asociación en cuanto a mejoría de distensión abdominal
  - ❖ Trimebutina antiespasmódico bloqueante de los canales de calcio que se emplea en el tratamiento del SII que, en altas concentraciones, reduce la amplitud de las contracciones espontáneas y de los potenciales de acción. También tiene una acción analgésica, actuando como agonista débil de receptores opioides mu. Sin embargo, los estudios con trimebutina han sido realizados con un número bajo de pacientes.
  - ❖ El aceite de menta es bloqueante de los canales de calcio, antagonista de los receptores opiáceos  $\kappa$ , y antagonista de receptores 5-HT<sub>3</sub>. Es por esto que además de tener propiedades antiespasmódicas produce efectos como la normalización del tiempo de tránsito orocecal. La evidencia sobre su utilización en el tratamiento del SII parece más sólida que la de los antiespasmódicos convencionales
  - ❖ Eluxadolina es un agonista de los receptores opioides tipo mu y kappa, y antagonista del receptor opioide tipo delta del sistema nervioso entérico. La acción agonista de receptores mu promueve el retardo de vaciamiento gástrico, el enlentecimiento del tránsito intestinal y el aumento de la presión del esfínter anal, mientras que el efecto antagonista de receptores delta contrarresta la constipación resultante y aumenta la analgesia. Está indicado en el tratamiento del SII/D.
- **Diarrea:**
- ❖ La loperamida es el único agente antidiarreico evaluado con ECAs en pacientes con SII con diarrea. Sin embargo, el número de artículos es escaso, de corta duración y con un número pequeño de pacientes.

- ❖ Los secuestradores de sales biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam). Su uso se limita por sus efectos adversos (distensión, flatulencia, malestar abdominal y constipación) y por la escasa evidencia científica que lo respalda.
- ❖ Los antagonistas 5HT<sub>3</sub> como el cilansetrón, el ramosetrón y el alosetrón modulan la actividad visceral aferente intestinal, disminuyendo la motilidad y la secreción del colon.

• **Constipación:**

- ❖ Lubiprostona: se recomienda para el tratamiento del SII/C con base en resultados de varios ECAs, que muestran NNTs de entre 8 y 25, con valores promedio de 12,5, demostró eficacia a corto plazo en pacientes con SII/C, mejorando significativamente la frecuencia de movimientos intestinales espontáneos por semana, la consistencia de la materia fecal, el esfuerzo evacuatorio, la distensión y el dolor abdominal
- ❖ Agonistas de guanilatociclasa C: La linaclotida y la plecanatida reducen la contracción muscular y disminuyen el dolor visceral al aumentar guanosina-3', 5'-monofosfato cíclico extracelular. Debido a la excesiva secreción intestinal, la diarrea es un efecto secundario que parece ser menos frecuente en ECAs con plecanatida.
- ❖ Laxantes estimulantes/prucaloprida y polietilenglycol: El sen, bisacodilo, aceite de ricino o cáscara sagrada aumentan las evacuaciones promoviendo la secreción de líquido y electrolitos en el colon, o induciendo la peristalsis colónica. Con respecto al polietilenglycol (PEG), a pesar de la sólida evidencia de su eficacia en pacientes con constipación funcional, su beneficio en pacientes adultos con SII/C es menos claro.

- **Otros Tratamientos:** antidepresivos, Terapia psicológica, Prebióticos, probióticos y AINES, Narcóticos, Benzodiazepinas, Clonidina, Mesalazina, Gabapentina y antibióticos como Rifaximina

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Otilonio Bromuro 40mg comprimido recubierto<sup>12</sup>

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para trastornos funcionales gastrointestinales. Anticolinérgicos sintéticos, compuestos de amonio cuaternario

Código ATC: A03AB06

Indicaciones terapéuticas: Tratamiento de estados espásticos y discinesias gastrointestinales en adultos

### 1.2.2. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción del bromuro de otilonio resulta de sus propiedades antimuscarínicas y la actividad bloqueante de los canales del calcio, interfiriendo con la movilización de los flujos de calcio desde los depósitos intra y extracelulares.

<sup>12</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Otilonio Teva (Otilonio Bromuro) [En línea]. Fecha de consulta febrero 2022. URL Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.htm>



Por otro lado, se ha visto que el bromuro de Otilonio se une a los receptores de taquicinas en las células del músculo liso intestinal, suprimiendo las contracciones inducidas por taquicinas.

Presenta un efecto antiespasmódico que actúa directamente sobre la contracción del músculo liso del tracto digestivo

### 1.2.3. Farmacocinética

Absorción: Tras la administración por vía oral la absorción en el tracto digestivo es escasa.

Eliminación: La eliminación es principalmente por las heces de forma inalterada.

### 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA <sup>13</sup>	EMA <sup>14</sup>	AEMPS <sup>15</sup>
<b>Otilonio Bromuro 40 mg comprimido recubierto</b>	Otilonio bromuro no se encuentra registrado.	Tratamiento de estados espásticos y discinesias gastrointestinales en adultos	Tratamiento de estados espásticos y discinesias gastrointestinales en adultos.

### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Otilonio (Bromuro de Otilonio) 40 mg comprimido recubierto no se encuentra incluida en la 22ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS.<sup>16,17</sup>

### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Otilonio (Bromuro de Otilonio) 40mg comprimido recubierto no se encuentra incluido en el PNUME.<sup>18</sup>

## 2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes adultos con síndrome de intestino irritable es seguro y eficaz el uso de bromuro de Otilonio comprimidos recubiertos en comparación con el tratamiento convencional?

<sup>13</sup> Food and Drug Administration (FDA). Otilonium bromure [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.fda.gov/drugs>

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Otilonio Qualigen (Otilonio Bromuro) [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

<sup>15</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Otilonio Teva (Otilonio Bromuro) [En línea]. Fecha de consulta febrero 2022. URL Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

<sup>16</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 22th edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>17</sup> World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 8th edition. 2021. [En línea]. [Fecha de consulta: febrero 2022]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>18</sup> Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

**Formulación PICO:**

<b>Población</b>	Pacientes adultos con síndrome de intestino irritable
<b>Intervención</b>	Bromuro de Otilonio
<b>Comparador</b>	Medicamentos PNUME, Escopolamina Butilbromuro
<b>Outcome (Desenlace)</b>	Evitar recaída de síntomas Calidad de vida Eventos adversos

**3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)****3.1. Estrategia de búsqueda****Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>19</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1:

**3.2. Criterios de inclusión**

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

<sup>19</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- DYNAMED.

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- SING, NICE, ACG

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

No se encontró ETS de la CADTH

#### Revisiones sistemáticas

Dos revisiones sistemáticas

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

Uno ensayo controlado aleatorizado (ECAs)

## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

### 4.1 SUMARIOS

#### **DYNAMED<sup>20</sup>**

En el manejo del síndrome de intestino irritable recomienda:

- Considere intervenciones de carga relativamente baja para el enfoque inicial del tratamiento de los síntomas del SII.
  - Considere los consejos generales de estilo de vida para hacer ejercicio regularmente, beber suficientes líquidos sin cafeína y limitar la ingesta de fibra insoluble.
  - Recomendar la ingesta de fibras solubles y evitar las fibras insolubles (Recomendación fuerte).
  - Considere un antiespasmódico, usando un fármaco (como dicyclomina, otilonio, pinaverio o citrato de alverina con simeticona) o aceite de menta (Recomendación débil).
  - Para SII con diarrea, considere loperamida 4 mg inicialmente (luego 2 mg después de cada deposición no formada hasta 16 mg/día) (Recomendación débil).
  - Para SII con estreñimiento, considere laxantes (Recomendación débil).
  - Considere los probióticos (recomendación débil).
- Para los síntomas persistentes del SII, considere neuromoduladores como amitriptilina en dosis bajas (recomendación débil) y/o intervenciones de apoyo para el autocontrol.

<sup>20</sup> DynaMed. Irritable Bowel Syndrome (IBS). EBSCO Information Services. Accessed February 22, 2022. <https://www.dynamed.com/condition/irritable-bowel-syndrome-ibs>

- Para síntomas persistentes del SII con pacientes motivados por tratamientos más intensivos o costosos:
  - Para pacientes con SII sin estreñimiento (con o sin diarrea), particularmente para aquellos con sobrecrecimiento bacteriano potencial en el intestino delgado, considere rifaximina 400-500 mg 2-3 veces al día durante 10-14 días (Recomendación débil).
  - Para SII con diarrea, considere alosetrón (en mujeres), ramosetrón (si está disponible), ondansetrón o eluxadolina 100 mg por vía oral 2 veces al día (Recomendación débil); discontinuar la terapia en pacientes que tienen estreñimiento severo por más de 4 días; contraindicado en pacientes sin vesícula biliar
  - Para SII con estreñimiento, use secretagogos como linaclotida o como agente de segunda línea, lubiprostona (Recomendación fuerte) o agonistas 5-HT4.
  - Considere una prueba de dietas especializadas (dietas de eliminación), como las bajas en oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) (recomendación débil).
  - Intervenciones psicológicas como terapia cognitiva conductual, psicoterapia interpersonal, entrenamiento o terapia de relajación o hipnoterapia (Recomendación débil)

#### Medicamentos Antiespasmódicos

La orientación de organizaciones profesionales sobre el uso de antiespasmódicos para el tratamiento del SII no está de acuerdo

- el ACG no recomienda antiespasmódicos para el tratamiento de los síntomas globales del SII (recomendación condicional del ACG, evidencia de baja calidad)
- BSG sugiere que los síntomas globales del SII y el dolor abdominal pueden tratarse de manera efectiva con ciertos antiespasmódicos, pero advierte que los efectos secundarios comunes incluyen alteraciones visuales, mareos y sequedad de boca (recomendación débil de BSG, evidencia de calidad muy baja)
- El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) sugiere considerar el uso de antiespasmódicos con terapias dietéticas y de estilo de vida en el tratamiento del SII
- La American Geriatrics Society (AGS) recomienda evitar los fármacos antiespasmódicos con efectos anticolinérgicos en adultos mayores debido a la posible toxicidad anticolinérgica (excepto en cuidados paliativos a corto plazo para disminuir las secreciones orales). (AGS Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).
- Cabe señalar que BSG incluye el aceite de menta dentro de la categoría de antiespasmódicos, mientras que ACG parece tratarlo por separado. Tanto ACG como BSG consideran que el aceite de menta es un posible tratamiento eficaz para los síntomas globales del SII. BSG basa su sugerencia para el uso de antiespasmódicos en un metanálisis de 26 ensayos con 2811 pacientes (limitado por la heterogeneidad) que encontró que los antiespasmódicos pueden reducir los síntomas globales persistentes del SII (riesgo relativo 0,65, IC del 95 %: 0,56-0,76). Sin embargo, no se hizo ninguna recomendación de un antiespasmódico específico que no sea el aceite de menta.



## 4.2 Guías de Práctica Clínica

**Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG)**<sup>21</sup> sobre el tratamiento del síndrome de intestino irritable, recomienda.

### Tratamientos de primera línea

- Se debe recomendar a todos los pacientes con SII que hagan ejercicio regularmente (recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: débil).
- Se debe ofrecer asesoramiento dietético de primera línea a todos los pacientes con SII (recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: débil).
- No se recomiendan dietas de eliminación de alimentos basadas en anticuerpos IgG en pacientes con SII (recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada).
- La fibra soluble, como la ispágula, es un tratamiento eficaz para los síntomas globales y el dolor abdominal en el SII, pero se debe evitar la fibra insoluble (p. ej., salvado de trigo), ya que puede exacerbar los síntomas. (recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: moderada).
- Una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos y polioles fermentables, como terapia dietética de segunda línea. (recomendación: débil, calidad de la evidencia muy baja).
- No se recomienda una dieta sin gluten en SII (recomendación: débil, calidad de la evidencia muy baja).
- Los probióticos, como grupo, pueden ser un tratamiento efectivo para los síntomas globales y el dolor abdominal en el SII, pero no es posible recomendar una especie o cepa específica. (recomendación: débil, calidad de la evidencia: muy baja).
- Loperamida puede ser un tratamiento eficaz para la diarrea en el SII. Sin embargo, el dolor abdominal, la hinchazón, las náuseas y el estreñimiento son comunes y pueden limitar la tolerabilidad. Ajustar la dosis cuidadosamente puede evitar esto (recomendación: fuerte; calidad de la evidencia: muy baja).
- Ciertos antiespasmódicos pueden ser un tratamiento eficaz para los síntomas globales y el dolor abdominal en el SII. Sequedad de boca, alteraciones visuales y mareos son efectos secundarios frecuentes (recomendación: débil, calidad de la evidencia: muy baja). Los antiespasmódicos antimuscarínicos, incluidos la dicicloverina, la propantelina, el bromuro de otilonio y el butilbromuro de hioscina, reducen la motilidad intestinal, mientras que la alverina y la mebeverina son relajantes del músculo liso intestinal de acción directa. El mecanismo de acción propuesto de estos agentes se basa en la suposición de que algunos síntomas del SII son el resultado de espasmos gastrointestinales y dismotilidad, que los antiespasmódicos mejoran.
- El aceite de menta puede ser un tratamiento efectivo para los síntomas globales y el dolor abdominal en el SII. El reflujo gastroesofágico es un efecto secundario frecuente (recomendación: débil, calidad de la evidencia: muy baja).
- El polietilenglicol puede ser un tratamiento eficaz para el estreñimiento en el SII. El dolor abdominal es un efecto secundario frecuente (recomendación: débil; calidad de la evidencia: muy baja).

### Tratamientos de segunda línea

- Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son fármacos de segunda línea eficaces para el tratamiento de los

<sup>21</sup> Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021 Jul;70(7):1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903147.

síntomas globales y el dolor abdominal en el SII. Pueden iniciarse en la atención primaria o secundaria. (recomendación: débil, calidad de la evidencia: baja)

- La eluxadolina, Los antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 3, (alosetrón y el ramosetrón), Rifaximina son fármacos de segunda línea eficaz para el SII con diarrea en atención primaria y/o secundaria. (recomendación: débil, calidad de la evidencia: moderada).
- La linaclotida, lubiprostona, plecanatida, Tenapanor son fármacos eficaces de segunda línea para el SII con estreñimiento en atención secundaria. (recomendación: fuerte, calidad de la evidencia: moderada a alta).

#### Manejo del SII severo o refractario

- Los síntomas del SII graves o refractarios deben impulsar una revisión del diagnóstico, con la consideración de una investigación más específica (recomendación: débil, evidencia: muy baja).
- El SII grave o refractario debe manejarse con un enfoque multidisciplinario integrado (recomendación: débil, evidencia: muy baja).
- Deben evitarse los daños iatrogénicos debidos a la prescripción de opioides, la cirugía innecesaria y los enfoques diagnósticos o terapéuticos no regulados y no probados incentivados por ganancias financieras o de reputación (recomendación: fuerte, evidencia: muy baja).
- Se puede considerar el uso de una combinación de neuromoduladores intestinales y cerebrales, denominados potenciadores, para los síntomas más graves, con vigilancia de los riesgos del síndrome serotoninérgico (recomendación: débil, evidencia: muy baja).

**Sociedad Americana de Gastroenterología (ACG)<sup>22</sup>** sobre el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

No recomienda el uso de antiespasmódicos actualmente disponibles en los Estados Unidos para tratar los síntomas globales del SII. (Recomendación condicional; evidencia de baja calidad).

En la revisión de esta guía, se centraron en los medicamentos aprobados para su uso en los Estados Unidos: tres antiespasmódicos disponibles comercialmente (dicyclomina, hiosciamina e hioscina) con escasez de datos que respalden su eficacia. Los datos tienen décadas de antigüedad y son de mala calidad. Los estudios publicados son metodológicamente limitados debido al pequeño tamaño de la muestra, la falta de criterios de inscripción estandarizados, los diferentes diseños de ensayos y los diferentes criterios de valoración. Los efectos secundarios son comunes, particularmente en los ancianos, aunque los datos anecdóticos sugieren que estos agentes son relativamente seguros

## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitarias que respondieran la pregunta clínica

<sup>22</sup> Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021 Jul;70(7):1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903147.



## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1 Revisiones Sistemáticas

Se han publicado ocho revisiones sistemáticas de antiespasmódicos para el SII (Akehurst 2001; Brandt 2002; Ford 2008; Jailwala 2000; Lesbros-Pantoflickova 2004; Poynard 1994; Poynard 2001; Tack 2006b) que incluyen ensayos que demostraron un beneficio, principalmente para el dolor abdominal, (menos para el estreñimiento) el ensayo de Ford 2008 encontró pruebas consistentes de eficacia para el otilonio (RR 0,55; IC del 95%: 0,31 a 0,97) y la escopolamina (RR 0,63; IC del 95%: 0,51 a 0,78). e identificó el aceite de menta como un grupo individual, (uso escala de Jadad). Estas revisiones concluyeron que hay algunas pruebas de que los antiespasmódicos pueden mejorar los síntomas del dolor abdominal, pero son cuidadosos al recomendar antiespasmódicos para el tratamiento del SII debido a la baja calidad metodológica de los ECA incluidos.

#### Ruepert (2011)<sup>23</sup>

Es una revisión sistémica con el objetivo de evaluar la eficacia de agentes de carga, antiespasmódicos y antidepresivos para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. Se realizaron búsquedas estructuradas asistidas por computadora en MEDLINE, EMBASE, la biblioteca Cochrane, CINAHL y PsychInfo durante los años 1966-2009. Una búsqueda actualizada en abril de 2011 identificó diez estudios que se considerarán para su inclusión en una actualización futura de esta revisión.

Se consideraron para la inclusión los ensayos controlados aleatorios que compararon agentes de carga, antiespasmódicos o antidepresivos con un tratamiento con placebo en pacientes con síndrome del intestino irritable mayores de 12 años. (diagnosticados por criterios Manning o Roma). Sólo se incluyeron los estudios publicados como artículos completos. Los estudios no se excluyeron sobre la base del idioma. El resultado primario debía incluir la mejoría del dolor abdominal, la evaluación global o la puntuación de los síntomas.

13 ensayos con un total de 1392 pacientes informaron un resultado para la mejoría del dolor abdominal (58 % de los pacientes con antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 46 % del placebo). La prueba de ji cuadrado para la heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ ). El RR agrupado fue 1,32 (IC del 95%: 1,12 a 1,55.  $P < 0,001$ ; NNT = 7) mediante un modelo de efectos aleatorios. Los análisis de subgrupos mostraron un beneficio estadísticamente significativo para el bromuro de pinaverio (RR 1,57; IC del 95%: 1,08 a 2,26; 158 pacientes) (Delmont 1981; Dubarry 1977; Virat 1987) y la trimebutina (RR 1,32; IC del 95%: 1,07 a 1,64; 140 pacientes) (Fielding 1980; Ghidini 1986; Moshal 1979). No hubo un beneficio estadísticamente significativo para los derivados de la escopolamina (RR 1,00; IC del 95 %: 0,84 a 1,19; 360 pacientes).

22 estudios con un total de 1983 pacientes informaron un resultado para la mejoría de la evaluación global (57 % de los pacientes antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 39 % del placebo). La prueba de ji cuadrado para la heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $P < 0,0001$  y NNT = 5). El riesgo relativo combinado fue estadísticamente significativo (RR 1,49; IC del 95%: 1,25 a 1,77). Se presentó un beneficio estadísticamente significativo para los subgrupos de cimetropio/diciclomina (RR 1,78; IC del 95%: 1,15 a 2,75; 255 pacientes) (Centonze 1988; Dobrilla 1990; Page 1981; Passaretti 1989a), otilonio (RR 1,79; IC del 95%: 1,31 a 2,44 ; 363 pacientes) (Battaglia

<sup>23</sup> Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Aug 10;2011(8):CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3. PMID: 21833945; PMCID: PMC8745618.



1998; d'Arienzo 1980; Piai 1979); aceite de menta (RR 2,25; IC del 95%: 1,70 a 2,98; 225 pacientes) (Capanni 2005; Lech 1988) y bromuro de pinaverio (RR 1,66; IC del 95%: 1,25 a 2,19; 308 pacientes) (Chen 2004; Delmont 1981; Levy 1977 ); Virat 1987). No hubo un beneficio estadísticamente significativo para la alverina; mebeverina, derivados de la escopolamina y trimebutina.

4 estudios con un total de 586 pacientes que informaron un resultado de mejoría en la puntuación de los síntomas (37 % de los pacientes antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 22 % del placebo). La prueba de ji cuadrado para la heterogeneidad fue estadísticamente significativa ( $p = 0,004$ ). El riesgo relativo combinado fue estadísticamente significativo (RR 1,86; IC del 95%: 1,26 a 2,76). Se presentó un beneficio estadísticamente significativo para los subgrupos de aceite de menta (RR 1,94; IC del 95%: 1,09 a 3,46; 269 pacientes) (Capanni 2005; Cappello 2007; Czalbert 1990) y otilonio (RR 1,64; IC del 95%: 1,15 a 2,34; 317 pacientes RR 1,86; IC del 95 %: 1,26 a 2,76;  $P < 0,01$ ).

Los análisis de subgrupos para diferentes tipos de antiespasmódicos encontraron beneficios estadísticamente significativos para el cimetropio/diciclomina, el aceite de menta, el pinaverio y la trimebutina.

En el análisis de espasmódicos individuales los autores informan que no hubo suficientes datos para calcular un efecto de estimación.

Limitaciones: el diagnóstico de SII se ha dado por varios criterios (Manning o Roma) o por motivos clínicos, la variabilidad del número de pacientes en cada estudio. El sesgo de selección no está claro para muchos de los estudios incluidos porque no describieron los métodos utilizados para la asignación al azar y la ocultación de la asignación.

### **Martínez (2012)<sup>24</sup>**

Es una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios sobre la efectividad de los agentes antiespasmódicos disponibles en México para el tratamiento del SII. Los ensayos clínicos identificados desde enero de 1960 hasta mayo de 2011 se buscaron en MEDLINE, la Biblioteca Cochrane y en el registro ClinicalTrials.gov. se incluyeron ensayos que incluyeron sujetos mayores de 16 años, con diagnóstico de SII basado en criterios clínicos aceptados (Roma I, II o III). La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la mejoría global de los síntomas o el dolor abdominal, la distensión/distensión abdominal y la frecuencia de eventos adversos. El efecto de los antiespasmódicos frente a placebo se expresó en OR e IC del 95%.

Se identificaron un total de 450 publicaciones entre 1960 y 2011. De ellos 27 estudios cumplieron los criterios de inclusión y solo 23 se incluyeron en el metaanálisis después de determinar la puntuación de Jadad (se incluyó estudios con Jadad de 3 o superior). Se probaron nueve agentes específicos como monoterapias, además de las combinaciones de alverina/simeticona y pinaverio/simeticona.

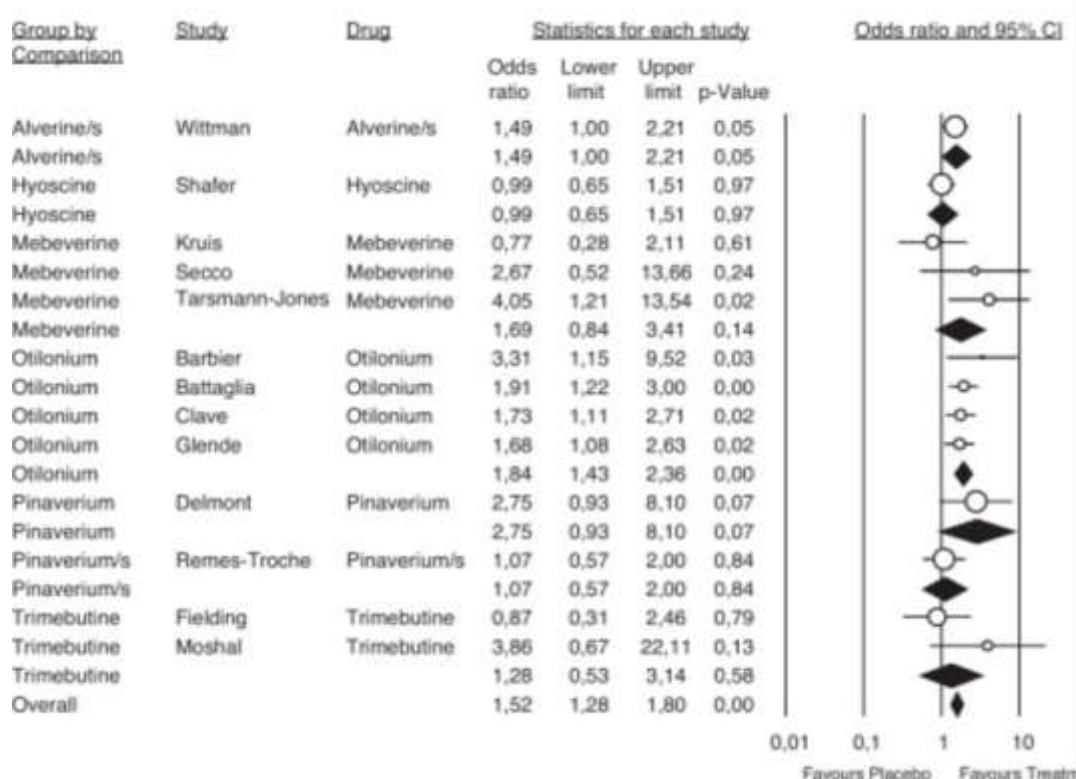
Los agentes estudiados fueron bromuro de pinaverio, mebeverina, otilonio, trimebutina, alverina, hioscina, alverina / simeticona, pinaverio / simeticona, fenoverina y diciclomina . Se incluyeron un total de 2585 pacientes en el metaanálisis. Los resultados son los siguientes:

<sup>24</sup> Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. Rev Gastroenterol Mex. 2012 Apr-Jun;77(2):82-90. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002. Epub 2012 Jun 5. PMID: 22672854.

**Mejoría global de los síntomas.-** De los 27 ensayos incluidos para el análisis de evaluación global, solo 18 tenían datos suficientes para su consideración. La muestra total incluyó 2585 pacientes, con 1297 asignados al grupo de tratamiento. Se confirmó la evaluación global con un OR de 1,55 y un IC del 95% de 1,33 a 1,83 para todos los antiespasmódicos. Con base en el método de Peto, se observó una diferencia significativa a favor de la combinación de alverina/simeticona y otilonio. El OR para el otilonio fue de 2,03 (IC del 95 %: 1,49 a 2,77) y de 1,76 (IC del 95 %: 1,18 a 2,61) para la combinación de alverina/simeticona. El OR para el bromuro de pinaverio fue de 1,48 (IC del 95 %: 0,95-4,63). El NNT para la mejoría global fue 7 para Otilonium y 8 para Alverine/simeticona y 8 y 11 para el alivio del dolor, respectivamente.

**Porcentaje de pacientes con alivio del dolor abdominal.-** Un total de 13 ensayos contenía datos suficientes para evaluar el alivio del dolor. Incluyeron un total de 2394 pacientes, 1053 asignados a otilonio y 409 al tratamiento combinado de alverina/simeticona; ambos proporcionan el mayor número de pacientes para una terapia en particular. Los antiespasmódicos probados para el alivio del dolor abdominal mostraron un OR de 1,52 (IC del 95%: 1,28 a 1,80), a favor de estos agentes antiespasmódicos en comparación con el placebo. (figura 5). se observó una diferencia significativa a favor de la combinación de alverina/simeticona 1,48 (IC 95 % 1,00-2,19) y otilonio 1,83 (IC 95 % 1,43-2,34) que demostraron valores significativos. aunque dos resúmenes que estudiaron la combinación de bromuro de pinaverio /simeticona llegaron a conclusiones interesantes (OR1.45, IC 95 % 1,11-3,91). Ver Figura 5.

Figura 5 Eficacia de los antiespasmódicos en el alivio del dolor.



**Limitaciones de este estudio:** La falta de coherencia metodológica en los ensayos publicados antes de 1995 dificulta llegar a conclusiones definitivas sobre la eficacia de determinados medicamentos. La variabilidad entre los grupos de pacientes en diferentes



ensayos y la insuficiencia de datos como la adherencia al tratamiento y el tiempo durante el cual cada paciente tomó los medicamentos. Asimismo, los criterios diagnósticos (varios estudios usaron ROMA II y/o III).

## 6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

No se halló ECA que respondan a la PICO de forma directa.

**Clave (2011)** <sup>25</sup> ensayo clínico de diseño aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo con el objetivo de evaluar la eficacia de bromuro de Otilonio (OB) en el control de los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII). Se incluyeron pacientes > 18 años con SII según criterios ROMA II entre enero 2006 y noviembre 2008. Un total de 356 pacientes (71 % mujeres edad media  $46.2 \pm 14.7$  años) con SII (43% mixto, 26% con predominio de diarrea y 31% con predominio estreñimiento) participaron en un estudio de fase IV, doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo.

Se administró OB (40 mg tres veces al día) o placebo durante 15 semanas y el seguimiento se extendió 10 semanas más. Después de un período de preinclusión de 2 semanas de tratamiento simple ciego con placebo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir bromuro de otilonio (bromuro de otilonio, tabletas de 40 mg tres veces al día antes de las comidas) o placebo (una tableta antes de cada comida) durante 15 semanas. Los pacientes debían tener al menos dos episodios de dolor abdominal por semana durante las 2 semanas de evaluación inicial para ser elegibles para el ensayo. En la visita 2 y en las visitas de seguimiento después de 5, 10 y 15 semanas realizaron una evaluación de la eficacia global del tratamiento sobre los síntomas del SII

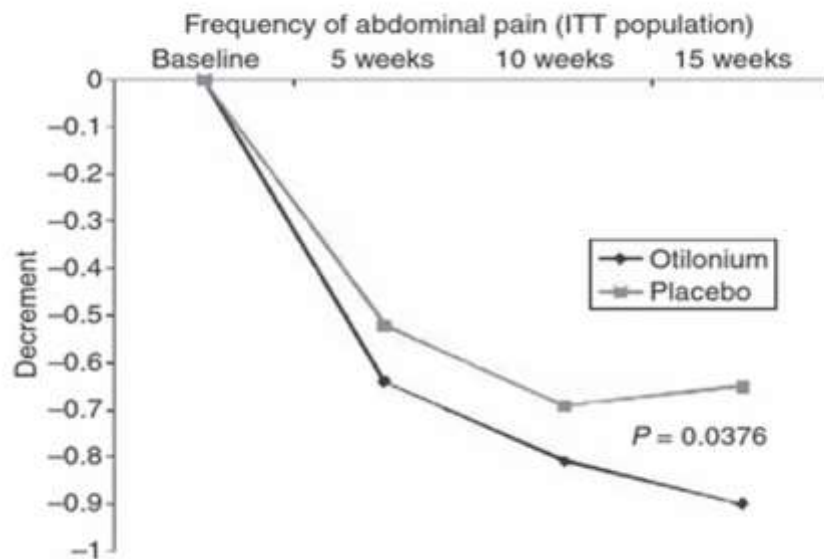
Resultados: Los grupos de bromuro de Otilonio OB (n = 179) y placebo (n = 177) tenían características demográficas, gravedad de los síntomas y subtipo de SII comparables. El efecto de la OB fue mayor que el del placebo en la reducción de la frecuencia semanal de episodios de dolor abdominal al final del período de tratamiento.

La variable principal es la disminución de la frecuencia del dolor abdominal a las 15 semanas, fue mayor en el grupo de OB en comparación con el grupo de placebo ( $-0,90 \pm 0,88$  frente a  $-0,65 \pm 0,91$   $P = 0,038$ ). Se observó una mejoría en la frecuencia del dolor abdominal para ambos brazos, con una tendencia favorable en el grupo OB en comparación con el placebo en todas las visitas, alcanzando significación estadística al final del período de tratamiento (Figura 2). Además, el grupo de OB mostró un mayor número de pacientes que mejoraron su puntaje de frecuencia del dolor al final del tratamiento en comparación con el grupo de placebo (117/169 vs. 96/170;  $P = 0,018$ ). El análisis por subgrupo de SII no reveló diferencias importantes en las tasas de respuesta a la OB entre el SII-mixto, el SII-C y el SII-D.

Figura 2 Variable principal: disminución de la puntuación de la frecuencia del dolor abdominal desde el inicio a las 5, 10 y 15 semanas (final del tratamiento) para OB y placebo en la población ITT.

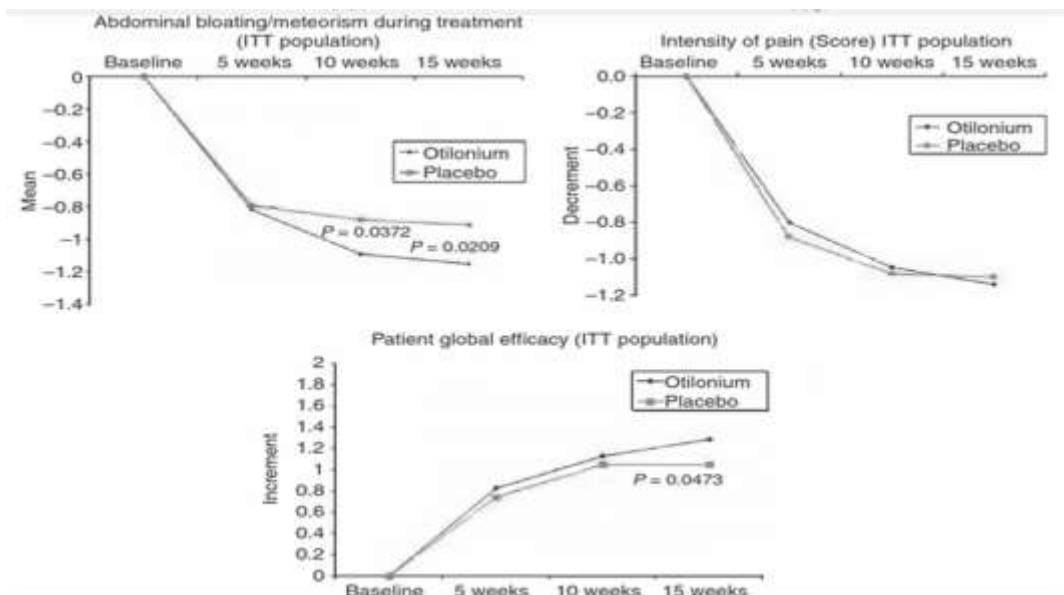
<sup>25</sup> Clavé P, Acalovschi M, Triantafillidis JK, Uspensky YP, Kalayci C, Shee V, Tack J; OBIS Study Investigators. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Aug;34(4):432-42. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04730.x. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21679214.

Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome



### Puntos finales secundarios

- Gravedad de los síntomas. Los síntomas del síndrome del intestino irritable (intensidad del dolor, intensidad de la hinchazón, consistencia de las heces, presencia de moco) mejoraron significativamente con el tratamiento en ambos grupos de tratamiento a partir de la semana 5 (todos  $P < 0,0001$ ) y la mejora persistió hasta el final del tratamiento. La gravedad de la distensión abdominal mejoró con OB a partir de la semana 10 (OB  $-1,1 \pm 1,1$  frente a placebo  $-0,9 \pm 1,1$   $P = 0,03$ ) y la semana 15 (OB  $-1,2 \pm 1,2$  frente a placebo  $-0,9 \pm 1,1$   $P = 0,02$ ) en comparación con placebo (Figura 3). El número promedio de deposiciones mejoró frente al valor inicial solo en el grupo OB al final del tratamiento ( $p = 0,004$ ). No se observaron diferencias significativas en la intensidad del dolor, mucosidad y consistencia de las heces. cabe señalar que la gravedad de la distensión abdominal al inicio del estudio fue de intensidad moderada y disminuyó a una intensidad leve durante el tratamiento.
- Eficacia global del tratamiento según el juicio de los pacientes mejoró significativamente en ambos grupos de tratamiento desde la semana 5 (OB  $+0,8 \pm 0,9$ , placebo  $+0,7 \pm 1,0$ ; ambos  $P < 0,0001$  frente al valor inicial) hasta el final del período de tratamiento (OB  $+1,3 \pm 1,1$  placebo  $1,0 \pm 1,1$   $P < 0,0001$  frente al valor inicial). Además, según el investigador, la eficacia global del tratamiento mejoró significativamente en ambos grupos de tratamiento a partir de las 5 semanas (OB  $+0,9 \pm 0,9$ , placebo  $+0,8 \pm 1,0$  ambos  $P < 0,0001$  frente al valor inicial) y persistió hasta el final del período de tratamiento (OB  $+1,3 \pm 1,1$  placebo  $1,1 \pm 1,1$   $P < 0,0001$  frente al valor inicial). No alcanzando diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de la eficacia global según el investigador.



- Tasas de respuesta. Las tasas de respuesta semanales fueron similares en los dos grupos de tratamiento durante todo el estudio. Al final del tratamiento, las tasas de respuesta semanal (73 % frente a 73 %), las tasas de respuesta mensual (83 % frente a 83 %) y las tasas de éxito del tratamiento (60 % frente a 55 %) no variaron. difieren entre el grupo OB y el grupo placebo.
- Seguimiento de pacientes tratados con éxito. Un total de 162 pacientes (82 en el grupo OB y 80 en el grupo placebo) fueron elegibles para el análisis de seguimiento al final del período doble ciego. Durante el período de seguimiento. Según los pacientes, la eficacia global de OB fue mejor que el placebo en la semana 18 ( $P = 0,0001$ ) y 21 ( $P = 0,009$ ), y tendió a ser mejor que el placebo en la semana 25 ( $P = 0,06$ ). Según los investigadores, la eficacia global de OB fue mejor que la del placebo durante todo el período de seguimiento (semana 18  $P = 0,0004$ , semana 21  $P < 0,0001$ ) y semana 25 ( $P = 0,0009$ ). Teniendo en cuenta el período de seguimiento general, la probabilidad de estar libre de recaídas fue significativamente mayor en el grupo OB ( $P = 0,038$ ). La figura 5 muestra las curvas de Kaplan-Meier por grupo de tratamiento durante el período de seguimiento:

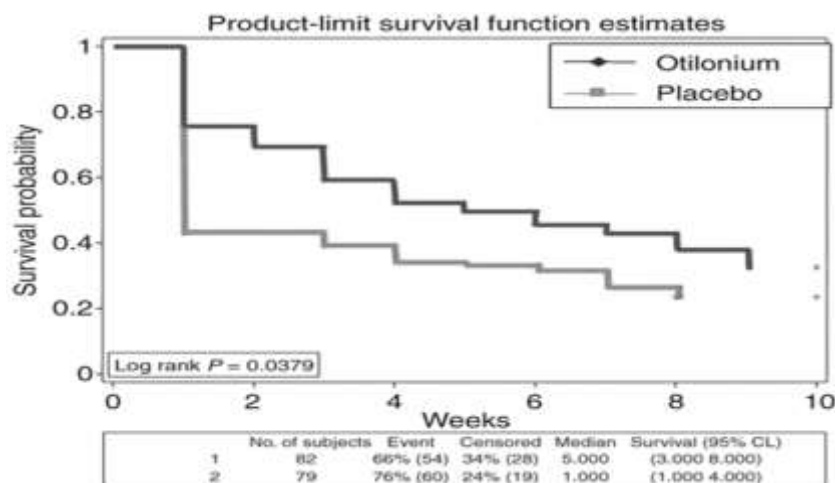


Figura 5. Efecto del tratamiento con bromuro de Otilonio en el tiempo desde el final del tratamiento hasta la recaída de los síntomas



La seguridad y las puntuaciones de calidad de vida se vieron afectadas de manera similar por la OB y el placebo. Durante el seguimiento, el efecto terapéutico de la OB siguió siendo mayor que el del placebo en términos de tasa de abandono debido a la recaída de los síntomas (10 % frente a 27 %,  $P = 0,009$ ).

### Limitaciones

En primer lugar, debido a la larga duración del estudio, incluido el ensayo simple ciego con placebo, solo los pacientes con síntomas de SII estables y más prolongados fueron elegibles para el estudio. Por lo tanto, los hallazgos del estudio no son aplicables a pacientes con síntomas de SII más transitorios.

El criterio principal de valoración, la disminución de la frecuencia de los episodios de dolor abdominal, difiere de los criterios de valoración binarios utilizados en muchos ensayos recientes de SII, y esto hace que sea más difícil comparar los resultados con otros estudios.

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Las revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión, señalan con respecto a los eventos adversos que no se observaron diferencias entre la frecuencia de eventos adversos para placebo versus OB.

### 7.1 Ficha Técnica<sup>26</sup> - Reacciones adversas reportadas

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuencia no conocida: cefalea

#### Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, dolor epigástrico.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia no conocida: Urticaria.

#### Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuencia no conocida: Vértigo

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia no conocida: Fatiga

## 8. DATOS DE CONSUMO

Consumos de Bromuro de Otilonio 40mg comprimido recubierto, reportado por SISMED:

Institución	Medicamento	2021
Essalud <sup>27</sup>	Bromuro de Otilonio 40 mg tab	No reporta consumo

<sup>26</sup> AEMPS. Otilonio Qualigen 40mg comprimido recubierto (bromuro de Otilonio Ficha Tecnica. Revisado: Febrero 2022. Disponib en [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59989/59989\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59989/59989_ft.pdf)

<sup>27</sup> Essalud. IETSI. Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

SISMED <sup>28</sup>	Bromuro de Otilonio 40 mg - tab	14,698
	Escopolamina N-Butilbromuro 10 mg - tab	1,814.507

## 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos reportados por SISMED 2021 es de acuerdo al detalle, Essalud no reporta consumos

### Reporte de Precio de Medicamento

Institución	Medicamento	2021
SISMED <sup>29</sup>	Bromuro de Otilonio 40 mg- tab	Precio Promedio S/2.80
	Escopolamina N- Butilbromuro 10 mg - tab	Precio Promedio S/0.55

### Costo mensual de tratamiento por paciente<sup>30</sup>

Medicamento	Dosis Diaria	Costo Diario S/.	Duración del Tratamiento	Costo tratamiento/mes/paciente S/.
Bromuro de Otilonio 40 mg- comprimido recubierto	120 mg/24h	4.11	70 días	287.7 soles

## 10. RESUMEN

El Hospital María Auxiliadora solicita la inclusión de Bromuro de Otilonio 40 mg comprimido recubierto al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. La solicitud reporta N° 744 casos al año.

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal crónico común basado en síntomas que se caracteriza por dolor o malestar abdominal crónico y/o recurrente y alteración de los hábitos intestinales en ausencia de otras causas para estos síntomas, se ha subtipificado en SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII mixto y SII no clasificado.

Bromuro de Otilonio es un fármaco antiespasmódico de propiedades antimuscarínicas y actividad bloqueante de los canales del calcio, interfiriendo con la movilización de los flujos de calcio desde los depósitos intra y extracelulares. Asimismo, se une a los receptores de taquicininas en las células del músculo liso intestinal, suprimiendo las contracciones inducidas por taquicininas. De escasa absorción tras la administración oral y la eliminación es principalmente por las heces.

Bromuro de Otilonio comprimidos recubiertos se encuentra registrada en la EMA para el tratamiento de estados espásticos y discinesias gastrointestinales en adultos, Bromuro de

<sup>28</sup> SISMED. RPT. CONSUMOS DIC 2021.

<sup>29</sup> SISMED. RPT. CONSUMOS DIC 2021

<sup>30</sup> Hospital María Auxiliadora. Solicitud de Inclusión a PNUME 2020. Anexo 1.



Otilonio no se encuentra registrado en la FDA. En el Perú cuenta con nueve registros sanitarios vigentes.

Bromuro de Otilonio comprimidos recubierto no se encuentra incluido en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (niños y adultos), ni en el PNUME.

En los sumarios y guías de práctica clínica sugieren considerar el uso de antiespasmódicos (diciclomida, bromuro de otilonio, pinaveria alverina o aceite de menta) junto con terapias dietéticas y cambios de estilo de vida en el tratamiento del SII. (Recomendación débil)

La Sociedad Americana de Gastroenterología no recomienda el uso de antiespasmódicos para tratar los síntomas globales del SII.

La revisión sistemática que evaluó la eficacia de agentes de carga, antiespasmódicos y antidepresivos para el tratamiento del SII, concluye que existe evidencia de que los antiespasmódicos son efectivos para el tratamiento del SII, de los cuales cimetropio/diciclomina y el aceite de menta mostraron beneficios en la evaluación de mejoría global de los síntomas y pinaverio y trimebutina (en la mejora del dolor abdominal), señalando que los hallazgos respaldan el uso de antiespasmódicos, aunque no está del todo claro si un antiespasmódico es más efectivo que otro. Así mismo, que la efectividad clínica de los agentes antiespasmódicos en el SII, concluye que otilonio y Alverine/simeticona mostraron beneficios en la mejoría global de los síntomas y en el porcentaje de alivio del dolor abdominal. La limitación principal es la insuficiencia de datos como la adherencia al tratamiento y el tiempo durante el cual cada paciente tomó los medicamentos.

No se halló ECA que respondan a la PICO de forma directa. El ECA que evalúa la eficacia de bromuro de Otilonio (OB) en el control de los síntomas del SII. muestra que el bromuro de otilonio es seguro, bien tolerado y superior al placebo en la reducción de la frecuencia del dolor abdominal, la gravedad de la distensión abdominal y la protección contra la recaída de los síntomas en el SII. La limitación principal es que solo incluyó los pacientes con síntomas de SII estables y prolongados. Por lo tanto, los hallazgos del estudio no son aplicables a pacientes con síntomas de SII más transitorios. Limitaciones de los estudios incluyen: diagnóstico de SII se ha dado por diversos criterios (Manning o Roma I, II o III) o por motivos clínicos, la variabilidad entre el grupo de pacientes, variabilidad del número de pacientes en cada estudio.

Con respecto a los eventos adversos los ensayos incluidos, informan que no se observaron diferencias entre la frecuencia de eventos adversos para placebo versus OB.

El consumo de Bromuro de Otilonio 40mg comprimido recubierto reportado por SISMED durante el año 2021 fue de 14,698 unidades, no se conoce la indicación médica específica del consumo. Essalud no reporta consumo.

El costo de Bromuro de Otilonio comprimido recubierto para el tratamiento de un paciente al mes es S/. 287.70.

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Bromuro de Otilonio comprimido recubierto 40mg para el tratamiento de pacientes adultos con síndrome de intestino irritable, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).



**ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<b>Árbol de búsqueda</b> <b>Resultados</b>	<b>1 RS</b> Martinez, 2012 <b>1ECA</b> Clave, 2011
	(irritable bowel syndrome) AND (otilonium bromide OR otilonium) AND (otilonium bromide OR antispasmodics) AND (irritable bowel syndrome or IBS OR functional diseases or colon or spastic colon or irritable colon or functional bowel)  <b>Fecha de búsqueda: del 2000 a la fecha</b> Resultados: 27  <i>Filters applied: Humans</i> <i>Meta-Analysis, Systematic Review: 4</i> <i>Controlled Clinical Trial: 2</i> <i>Randomized Controlled Trial.: 4</i> <i>Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 17</i>	
COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [Irritable bowel syndromme] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Otilonium] explode all tres #3 MeSH descriptor: [antispasmodics] explode all tres #4 #1 OR #2 #5 #1 OR #3 #6 #1 AND #3  <b>Fecha de búsqueda: Sin restricciones</b>  Cochrane Review: 01 Trial: 0	<b>1 RS</b> <b>Ruepert,</b> <b>ECA</b> <b>No</b> <b>Ensayos</b> <b>clínicos</b>
TRIPDATABASE	stable angina management Guías de Práctica Clínica: 3 Revisiones sistemáticas: 0	<b>03 GPC</b> AGA IBS NICE
DYNAMED	“irritable bowel syndrome”, “otilonium” Resultados: 2 sumarios	<b>02</b>
NICE	“: Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care” Resultados: 1 guía	<b>01</b>