



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del Deber Ciudadano"*

## INFORME TECNICO N° 16 - 2007

### **Butilbromuro de Hioscina 20mg + Metamizol 1g inyectable** **Butilbromuro de Hioscina 20mg + Metamizol 2.5g inyectable**

#### **I. EVALUACION DE LA SOLICITUD:**

Alternativas del PNME: <sup>3</sup>	Metamizol sódico 1 g/2 ml iny Hioscina butil bromuro 20 mg/ml iny Diclofenaco sódico 25 mg/ml x 3 ml iny
ATC/DCI: <sup>1</sup>	A03DB04 butilescopolamina y analgésicos – Antiespasmódicos en combinación con analgésicos
DDD: <sup>1</sup>	butilescopolamina: 60mg vía parenteral. Metamizol: 3g vía parenteral.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>2</sup>	No incluido.
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Abril 2004
Condición(es) clínicas evaluadas:	Dolor Abdominal. Dolor espasmódico gastrointestinal.

#### **INTRODUCCION**

- El dolor abdominal es una de las causas más frecuentes de visitas en busca de atención médica primaria, por ejemplo en Estados Unidos representa 2.5 millones de visitas al médico por año. En muchos pacientes con dolor abdominal se ha obtenido un diagnóstico específico, sin embargo la etiología no fue identificable en 35 a 51% de pacientes con dolor abdominal<sup>11</sup>.
- El dolor abdominal se manifiesta en cuadros de dispepsia, ulcera péptica, pancreatitis aguda, apendicitis, isquemia mesentérica, enfermedad intestinal inflamatoria, enteritis, peritonitis, entre otras. Algunas causas más catastróficas de dolor abdominal son aneurisma aórtico abdominal, perforación visceral u obstrucción intestinal. Además, el dolor agudo abdominal en pacientes ancianos frecuentemente resulta de desordenes infecciosos, inflamatorios o isquémicos; en este sentido una revisión retrospectiva en 103 pacientes mayores de 65 años, encontró que las causas más frecuentes de dolor agudo abdominal incluyeron enfermedad biliar (23%), diverticulitis (12%), obstrucción intestinal (11%) y constipación (9%)<sup>11</sup>.
- Para el alivio de espasmos del músculo liso gastrointestinal se administran anticolinérgicos como la atropina y el butilbromuro de hioscina<sup>19</sup>. En el tratamiento de las urgencias de cólico intestinal y hepato-biliar se utiliza Diclofenaco 75mg vía intramuscular (IM). En casos donde el cuadro es muy intenso y altamente incapacitante se puede administrar analgésicos y espasmolíticos anticolinérgicos por vía intravenosa (IV)<sup>17</sup>.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"  
"Año del Deber Ciudadano"*

- Adicionalmente, cuando el dolor tipo cólico es de gran intensidad, requiere de un tratamiento inmediato y eficaz con analgésicos potentes como los opiáceos, solos o en combinación con agentes espasmolíticos<sup>21</sup>.

## **FARMACOLOGIA**

- Butilbromuro de Hioscina es un anticolinérgico y antiespasmódico<sup>5</sup>, derivado de amonio cuaternario, usado en condiciones asociadas a espasmos viscerales<sup>4</sup>; por ello, este medicamento ha sido usado como un antiespasmódico para aliviar el dolor de los espasmos del músculo liso del tracto gastrointestinal<sup>4,5</sup>.
- La dosis de butilbromuro de Hioscina por inyección IM ó IV lenta, en espasmos agudos y espasmos en procedimientos diagnósticos es 20mg repetidos después de 30min si fuera necesario; hasta un máximo de 100mg/día<sup>4,7</sup>.
- La administración de Metamizol por vía parenteral debe ser considerada en los pacientes que no pueden recibir o tolerar medicaciones orales. La dosis usual es de 0.5 a 1g IM o EV<sup>6</sup>, aunque la dosis que mejor efecto ha tenido es 2.5g<sup>16</sup>. Además, este medicamento debe ser administrado por el período más corto posible<sup>6</sup>.
- En Reino Unido, el uso de butilbromuro de Hioscina está aprobado en el alivio sintomático de desordenes gastrointestinales o genitourinarios caracterizados por espasmos del músculo liso y cólico intestinal<sup>4,7</sup>.
- El Metamizol es usado principalmente para el alivio del dolor causado por colicos biliares o renales; sin embargo, la FDA no ha aprobado el uso de Metamizol en el tratamiento del dolor<sup>6</sup>. Asimismo, en muchos países el uso de Metamizol está considerado justificado solamente en dolor severo y cuando no se halla disponible o no es adecuada otra alternativa<sup>4</sup>.
- En el Perú, el medicamento butilbromuro de Hioscina + Metamizol en solución para inyección, para administración por vía IM y EV, se comercializa en la concentración de 20mg+2.5g, medicamento que cuenta con 04 registros sanitarios vigentes. Asimismo, existe un registro sanitario vigente de butilbromuro de Hioscina + Metamizol de 20mg+1g inyectable<sup>8</sup>; no obstante, a la fecha no existe disponibilidad en el mercado farmacéutico de este medicamento<sup>23</sup>. Además existen 16 registros sanitarios vigentes de butilbromuro de Hioscina 20mg/ml y 22 registros de Metamizol 1g/2ml, ambos en solución para inyección<sup>8</sup>.

## **EFICACIA**

- Un metanálisis de 11 estudios controlados, aleatorizados y doble ciego, con 1053 pacientes (550 con Metamizol), evaluó la dosis única de Metamizol en adultos con dolor de cólico renal moderado a grave; calculó las estimaciones de eficacia, como el porcentaje de las medias ponderadas de pacientes que lograron un alivio del dolor de al menos un 50% con el rango de valores de los ensayos que contribuyeron al análisis. Los tratamientos por vía IV que se compararon en los ensayos fueron Metamizol, administrado solo, a dosis de 1g, 2g o 2.5g; Metamizol 2.5g más Hioscina 20mg; diclofenaco 75mg y Hioscina 20mg, entre otros. Los limitados datos disponibles encontrados señalaron que la dosis única de Metamizol fue de eficacia similar a otros analgésicos



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

que se utilizaron para el dolor del cólico renal, aunque Metamizol por vía IM fue menos eficaz que el diclofenaco en dosis de 75 mg; el Metamizol por vía IV fue más eficaz que el Metamizol por vía IM. Además, observó que la combinación de Metamizol con agentes antiespasmolíticos no parece mejorar su eficacia<sup>21</sup>.

- Un estudio aleatorizado y doble ciego en 96 pacientes con cólico renal, a los que se administró por vía IV: Metamizol 2.5g vs Metamizol 2.5g + Hioscina butilbromuro 20mg vs Metamizol 1g vs Hioscina butilbromuro 20mg; mostró que los regímenes que contienen altas dosis de Metamizol 2.5g (ADM) producen una reducción más significativa en la escala del dolor comparado con aquellos que contienen bajas dosis de Metamizol 1g (BDM) ó Hioscina; pues se observó que 61% de pacientes con Hioscina sola requieren de un analgésico narcótico para el control del dolor, comparado con pocos pacientes tratados con ADM (0%), BDM (17%) y ADM+H (4%); ( $p < 0.001$ ). También se demostró la eficacia del Metamizol a altas dosis en el tratamiento del cólico renal con un efecto que se inicia a los 10min después de la inyección y que alcanza el efecto máximo a los 30min después de la inyección. Este estudio concluye que el Metamizol IV a dosis de 2.5g produce un adecuado efecto analgésico en pacientes con cólico renal; las dosis bajas de Metamizol no son tan efectivas como la dosis de 2.5g pero son mejor toleradas. Asimismo, la Hioscina usada como tratamiento simple no es efectiva en el control del dolor en pacientes con cólico renal, pues no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con Metamizol independientemente de la dosis o adición de Hioscina; es decir que cuando se combina con Metamizol con Hioscina, ésta no provee un efecto analgésico adicional<sup>18</sup>.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego con 72 pacientes con cólico biliar, que recibieron una dosis simple de diclofenaco 75mg o Hioscina 20mg; valoró la severidad del dolor con la escala análoga visual (VAS) y observó que el diclofenaco provee mucho más rápido alivio del dolor que la Hioscina, como mostró la escala de menos dolor en 91.7% de los pacientes con diclofenaco comparado con 69.4% de pacientes con Hioscina cuyo dolor fue completamente aliviado; además se observó la progresión de la colecistitis aguda en 16.6% de los pacientes con diclofenaco comparado con 52.7% de los pacientes con Hioscina ( $P = 0.003$ ). Este estudio concluye que el alivio del dolor fue más rápido y efectivo con diclofenaco que con hioscina<sup>10</sup>.
- Un estudio doble ciego, con 47 pacientes con cólico renal agudo que fueron tratados con AINE IV ó butilbromuro de Hioscina 20mg + Metamizol 2.5g; observó que el 80% de pacientes tratados con AINE y 72.7% de los pacientes tratados con la combinación mostraron una significativa mejoría luego de 1 hora de la administración del medicamento<sup>13</sup>.
- Un estudio multicéntrico, aleatorizado, simple ciego, grupo paralelo conducido en 5 centros alemanes, con 74 pacientes que sufrían dolor con cólico severo o insoportable causado por cálculos en el ducto biliar que recibieron por vía IV: Metamizol 2.5g ó butilbromuro de Hioscina 20mg. Este estudio encontró que el Metamizol fue significativamente más efectivo en reducción del dolor que el butilbromuro de Hioscina, de acuerdo a la VAS ( $P < 0.05$ ), además menos pacientes (03) con Metamizol comparado con los pacientes (08) con butilbromuro de Hioscina necesitaron una segunda inyección de medicación de rescate<sup>12</sup>.
- Un estudio prospectivo y aleatorizado, incluyó 75 pacientes con cólico renouretral severo, comparó la efectividad de butilbromuro de Hioscina+Metamizol versus otros analgésicos como el diclofenaco, empleó como variable de respuesta la diferencia en los grados de dolor (después – antes), mostrando que el cambio en la escala del dolor para butil-bromuro de Hioscina + Metamizol fue OR - 4,96 (IC95%; - 6.13, -3.79) y para diclofenaco fue OR -4,12 (IC95%; -5.12,-3.11), estos resultados

3



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

indican que ambos medicamentos reducen de manera significativa la intensidad del dolor, sin diferencias significativas entre ellos<sup>16</sup>.

- En una búsqueda sistemática realizada por Mackway-Jones K. y colaboradores, para determinar si butilbromuro de Hioscina es mejor que los analgésicos en controlar el dolor del cólico abdominal, se encontró un total de 31 artículos de los cuales ninguno era relevante y se concluyó que no existe evidencia que soporte el uso de butilbromuro de Hioscina en dolor abdominal no específico<sup>15</sup>.
- El Metamizol es un efectivo analgésico y antipirético pero ha producido severos e impredecibles efectos adversos; por ello la única indicación de Metamizol, se hace con precaución en casos de severa fiebre que amenaza la vida y no responde a otras medidas. Este medicamento no ofrece avances de eficacia clínica sobre los opioides u otros analgésicos disponibles por ello no puede ser recomendado en el tratamiento del dolor. El uso de Metamizol no está aprobado en Estados Unidos por lo cual no se comercializa en este país; no obstante, este medicamento es usado en otros países, principalmente como un analgésico<sup>6</sup>.
- Un comité de expertos de la OMS recomendó que la atropina (como un antiespasmódico) junto con el capítulo completo de medicamentos antiespasmódicos debe ser suprimido de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales porque carece de evidencia de eficacia y seguridad<sup>20</sup>.

## **SEGURIDAD**

- En un metanálisis de 11 estudios controlados, aleatorizados y doble ciego, con 1053 pacientes (550 con Metamizol), se evaluó la dosis única de Metamizol en adultos con dolor de cólico renal moderado a grave, frecuentemente se informó sobre sequedad bucal y somnolencia con el Metamizol IV y ninguno de los estudios informó agranulocitosis<sup>21</sup>.
- Un estudio doble ciego, aleatorizado en 96 pacientes con cólico renal, a los que se administró por vía IV: Metamizol 2.5g, Metamizol 2.5g + Hioscina butilbromuro 20mg, Metamizol 1g ó Hioscina butilbromuro 20mg; mostró que el dolor en el sitio de inyección fue significativamente más frecuente con altas dosis de Metamizol (11/25 pacientes) comparado con bajas dosis de Metamizol (3/25 pacientes) ( $P < 0.001$ ); además, la sequedad de la boca fue significativamente más frecuente en aquellos tratados con Hioscina ya sea como tratamiento simple (11/23 pacientes) o combinado con Metamizol (11/25 pacientes) ( $P < 0.025$ )<sup>18</sup>.
- Luego del seguimiento desde 1980, de un total de  $78.73 \times 10^6$  personas/año, se encontraron 273 casos de agranulocitosis, de los cuales 96 casos se excluyeron por varias razones. Se realizó el análisis caso-control de 177 casos de agranulocitosis relacionados al uso de Metamizol, encontrándose un riesgo relativo de 25.8 (95% IC, 8.4-79.1) y se le atribuyó una incidencia de 0.56 (0.4-0.8) casos por año; asimismo se observó que el riesgo se incrementa con la duración del uso. Adicionalmente, indica que las diferencias geográficas en el riesgo estimado pueden ser particularmente explicados por las diferencias en los patrones de uso, en los términos de dosis, duración y medicaciones concomitantes<sup>14</sup>.
- En 1977, la Metamizol fue retirado del mercado en USA debido a serios efectos adversos incluyendo agranulocitosis, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica y anemia hemolítica<sup>6</sup>.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

## **COSTO**

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Hioscina butilbromuro + Metamizol por vía IV, en pacientes con dolor abdominal severo, se considera el costo de la administración del medicamento en asociación a dosis fija comparado con el costo de la administración de los monofármacos juntos en una sola administración, en ambos casos con la misma técnica de administración por vía IV lenta:

Medicamento inyectable	Dosis máx.	Costo/unidad S/.	Costo/Dosis S/.	Costo x adm. de dosis S/.	Δ costos
Hioscina butil bromuro 20 mg + Metamizol sódico 2,5g x 5ml	20mg+2,5g	3,9 <sup>22</sup>	3,9	3,9	
Metamizol sódico 1 g/2 ml	2,5g	0,3 <sup>9</sup>	0,75	1,35	2,55
Hioscina butil bromuro 20 mg/ml	20mg	0,6 <sup>9</sup>	0,6		

- De acuerdo a este análisis, se observa que cada dosis administrada con Hioscina butilbromuro + Metamizol como medicamento a dosis fija, es 2.8 veces más costoso que la dosis administrada utilizando ambos monofármacos juntos.
- También, se debe considerar que de acuerdo a la severidad del dolor, el rango de dosis del Metamizol es de 1g a 2.5g, variación de dosis que no podría ser manejada con el medicamento asociado a dosis fija, sin incrementar la dosis de butilbromuro de Hioscina.

## **II. CONCLUSIONES**

- El espasmo con dolor abdominal resulta de desordenes inflamatorios, infecciosos o isquémicos; se manifiesta en numerosos cuadros gastrointestinales como dispepsia, pancreatitis, enteritis, peritonitis, obstrucción intestinal, entre otros. En casos de dolor muy intenso y altamente incapacitante están indicados los opioides solos o en combinación con espasmolíticos, también se utilizan antiinflamatorios no esteroideos como diclofenaco y Metamizol; asimismo, el butilbromuro de Hioscina se utiliza para aliviar los espasmos del músculo liso del tracto gastrointestinal.
- El butilbromuro de Hioscina es un anticolinérgico y antiespasmódico usado para el alivio de los espasmos agudos y espasmos en procedimientos diagnósticos. El uso de Metamizol en el tratamiento del dolor está únicamente justificado en dolor severo y cuando no se cuenta con otra alternativa.
- Los pocos estudios que comparan el efecto de Hioscina butilbromuro con antiinflamatorios no esteroideos como Metamizol y Diclofenaco, concluyen que la Hioscina como monofármaco no es mas efectivo que el diclofenaco y que la Hioscina es significativamente menos efectivo que el Metamizol. Además, existen escasos estudios de buena calidad metodológica que evalúan el uso de Metamizol más Hioscina butilbromuro en asociación a dosis fija comparado con Metamizol y Hioscina butilbromuro como monofármacos, estos estudios concluyen que la asociación de Metamizol más antiespasmódicos como la Hioscina, no proporciona un efecto analgésico adicional. Por lo demás, según las búsquedas sistemáticas realizadas, no existe evidencia científica que soporte la eficacia y seguridad de antiespasmódicos como la Hioscina butilbromuro en dolor tipo cólico abdominal no específico.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

- Entre los eventos adversos reportados, se encuentran el dolor en el sitio de inyección con el uso de Metamizol, y la sequedad de la boca con el uso de Hioscina butilbromuro, los cuales son frecuentes ya sea como tratamiento simple o cuando se combinan ambos medicamentos.
- El Metamizol más Hioscina butilbromuro en asociación a dosis fija no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente; actualmente tiene 05 registros sanitarios en vigencia. El Metamizol y la Hioscina butilbromuro están incluidos en el PNME como monofármacos.
- En el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional del uso de Metamizol más Hioscina butilbromuro en asociación a dosis fija, se observa que el costo del tratamiento por vía intravenosa del medicamento combinado, sería notablemente superior al costo tratamiento con los mismos medicamentos como monofármacos administrados concomitantemente, asimismo el uso de los monofármacos facilita la variación de la dosis de Metamizol de acuerdo al tipo de dolor en tratamiento, sin alterar la dosis de Hioscina butilbromuro.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que **no se encuentra justificada** la adquisición del medicamento Metamizol + Hioscina butilbromuro inyectable.

### **III. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA**

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Micromedex® Healthcare Series. Hyoscine. Dipyrrone en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Abril 2007.
5. USP DI® Drug Information for the Health Care Professional. Micromedex® Healthcare Series. Anticholinergics/Antispasmodics (Systemic) en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Abril 2007.
6. DRUGDEX® Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Dipyrrone en <http://www.thomsonhc.com>. Accesado Abril 2007.
7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Hyoscine Butylbromide. Accesado Abril del 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Abril 2007.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. A Nivel Nacional – Precio Unico. En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>
10. Kumar A., Deed J., Bhasin B., Thomás S. Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-N-butylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic (abst). ANZ Journal of Surgery 2004; 74 (7): 573–576.
11. Dominitz J., et al. Gastroenterology & Hepatology for the Primary Care Provider: Principles, Practice & Guidelines for referral: Abdominal Pain. University of Washington School of Medicine. Division of Gastroenterology. En [http://www.uwgi.org/guidelines/ch\\_06/ch06.htm](http://www.uwgi.org/guidelines/ch_06/ch06.htm).
12. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain (abst). Arzneimittel-forschung. 1993 Nov;43(11):1216-21.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

13. Al-Waili NS, Saloom KY. Intravenous tenoxicam to treat acute renal colic: comparison with buscopan compositum (abst). Journal of the Pakistan Medical Association 1998 Dec;48(12):370-2.
14. Ibañez L., Vidal X, Laporte J.R. Agranulocytosis associated with dipyron (Metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005;60:821-829.
15. Mackway-Jones K., Teece S. Buscopan (hyoscine butylbromide) in abdominal colic en Best Evidence Topic Reports. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Emerg. Med. J. 2003;20;263-267.
16. Cataño J., et al. N-butylbromuro de Hioscina más Metamizol, tramadol y diclofenaco en el manejo del cólico renoureteral. Universitas Médica 2004;45 (2): 69-73.
17. Breijo F., Tratamientos de Urgencia Extrahospitalaria. Accesado en <http://coeduca.com/curs.php?c=2023>.
18. Lloret J., Munoz J., Monmany J., Puig X., et al. Treatment of Renal Colic with Dipyron: A Double-Blind Comparison Trial with Hyoscine Alone or Combined with Dipyron. Current Therapeutic Research 1987; 42 (6): 1119-1128.
19. Formulario Modelo de la OMS 2004: Fármacos en patología gastrointestinal. pp 293.
20. Report of the WHO Expert Committee, 2005 (including the 14th Model List of Essential Medicines). WHO Technical Report Series: The Selection and Use of Essential Medicines. Ginebra 2006. pp 10.
21. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Dosis única de Metamizol para el cólico renal agudo. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Fecha de la modificación significativa más reciente: 17 de julio de 2002.
22. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. Hospital Daniel Alcides Carrión. En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>.
23. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID – DAUM. Memorandum N° 005-2007-DIGEMID-DAUM-ACCESO/MINSA.

Lima, 30 de abril de 2007.