

## N-butilbromuro de hioscina más dipirona, tramadol y diclofenaco en el manejo del cólico renoureteral

Juan Guillermo Cataño\*,  
César Rojas\*\*,  
Germán Patiño\*\*\*

### RESUMEN

Los términos cólico renal y ureteral se refieren al dolor y los síntomas asociados como resultado de la obstrucción aguda del uréter. Debido a que la gran mayoría de los pacientes asiste a los servicios de urgencia para su manejo inicial, éste se ha convertido en un área de interés para la investigación en el manejo del dolor. No se dispone de evidencia actual ni se han realizado estudios previos que comparen estas tres sustancias en esta patología y la experiencia clínica en su uso es muy amplia y ha demostrado ser segura con un bajo número de efectos adversos.

*Objetivos.* Comparar la efectividad analgésica de n-butil bromuro de hioscina más dipirona con tramadol y con diclofenaco en el manejo de pacientes con cólico renal.

*Materiales y métodos.* Es un estudio de tipo experimental prospectivo, aleatorizado y ciego. Se incluyeron 75 pacientes mayores de 18 años, con historia y examen físico compatibles con cólico renoureteral con intensidad moderada a grave y que aceptaron ingresar firmando el consentimiento informado escrito. El paciente determinó la intensidad del dolor por medio de la marcación en una escala visual análoga; posteriormente, fue asignado en forma aleatorizada a uno de los tres medicamentos; se le administró el medicamento y se realizó una nueva medición del dolor a los 30 minutos.

*Resultados.* El cambio promedio en la intensidad del dolor es igual para los tres medicamentos si se emplea como variable de respuesta la diferencia en los grados de dolor (después - antes) y variable de tratamiento los tres medicamentos: butil-bromuro

de hioscina + dipirona: OR - 4,96; IC95%, - 6,13,-3,79; diclofenaco: OR -4,12; IC95%, -5,12,-3,11; tramadol: OR -4,64; IC95%, -5,75,-3,50. No se registraron efectos secundarios significativos a corto plazo.

*Conclusiones.* Los medicamentos utilizados logran de manera similar una disminución significativa de la intensidad del dolor en los pacientes con cólico renoureteral. Podemos, entonces, recomendar que la selección del medicamento para el manejo inicial se fundamente en la disponibilidad en el servicio y su perfil de seguridad.

### ABSTRACT

*Background:* The term renal colic is referred to the pain and associated symptoms as the result of and acute ureteral obstruction. Due to the elevated assistance to the ER for the initial management the acute management has been converted in a field of interest in the research of pain management.

There is not actual evidence and there are not previously studies that compare this tree substances in this pathology, and the

\* Médico urólogo. Instructor de urología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

\*\* Residente IV año urología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

\*\*\* Residente IV año urología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana.

clinical experience in the use of this medicines it's wide and it has been shown to be safe with very low adverse effects.

**Purpose:** Compare the analgesic effectiveness of the dipyrrone/spasmolytic Vs tramadol and Vs diclofenac in the management of patients with acute renal colic.

**Materials and methods:** This study is a prospective, randomized and blind clinical trial. Included 75 patients, 18 years and old with clinical history and clinical exam compatible with moderate to severe renoureteral colic who accepted to participate in this study. The patient specifies the pain intensity using a visual analogue scale, then he was randomized with one of the tree medicines and it was administered, 30 minutes later the scale was repeated.

**Results:** The average of the pain intensity its the same for the tree medicines using as answer variable the difference between the grade of pain (after - before) and treatment variable the tree medicines. Dipyrrone / spasmolytic: -4.96 IC 95% (-6.13 -3.79), diclofenac: -4.12 IC 95% (-5.12 -3.11), tramadol: -4.64 IC 95% (-5.75 -3.50). There was not outstanding adverse effects in a short term.

**Conclusions:** The tree medicines achieve in the same way a significant diminution in the pain intensity in all the patients with acute renal colic. We will be able to recommend that the medicine selection as primary management can be founded in its availability at the ER and its clinical profile.

**Key words:** renal colic, dipyrrone, tramadol, diclofenac, treatment.

Los términos 'cólico renal' y 'ureteral' se refieren al dolor y los síntomas asociados que resultan de la obstrucción aguda del uréter. La intensidad del dolor es descrita como uno de los peores dolores que puede experimentar el ser humano y su intensidad se ha comparado (por aquellos que han experimentado los dos) con la del parto. Debido a que la gran mayoría de los pacientes asiste a los servicios de urgencia para el manejo inicial, el manejo agudo se ha convertido en un área de interés para la investigación en el manejo del dolor.

Los esquemas de manejo son diversos y no se ha logrado un consenso satisfactorio para el manejo de esta patología. Se exponen algunas observaciones previas relativas que justifican la valoración de los fármacos mencionados.

El uso de anticolinérgicos en varias alteraciones del tracto urinario ha sido bien estudiado. Modelos humanos y animales han demostrado la presencia de receptores muscarínicos y colinérgicos en el músculo liso de la vejiga. Se ha postulado que el mismo tipo de fibras musculares se encuentra en la pared del uréter y responde en forma similar, lo que produciría relajación ureteral y, por ende, disminución del espas-

mo ureteral y del dolor[1-3]. Tomiak y colaboradores condujeron experimentos con preparaciones aisladas de uréter animal que generaron preguntas sobre la utilidad real de tratar el cólico ureteral con drogas antimuscarínicas. Giambardino y colaboradores mostraron que el uso de una combinación de antiinflamatorios no esteroideos y N-butil-bromuro de hioscina tiene un efecto protector mayor en contra del desarrollo de hiperalgesia de origen ureteral que el uso de estos agentes aislados[4]. Se ha mostrado que la combinación de agentes analgésicos (dipirone) con agentes espasmolíticos es más efectiva que el uso individual de estos fármacos en pacientes con cólico renoureteral serio[5]. Otras publicaciones dan información contraria: Cordell *et al.* observaron que el uso de un compuesto anticolinérgico (sulfato de hiosciamina) no produce efectos aditivos o sinérgicos en el control analgésico de pacientes con cólico renoureteral[6].

El diclofenaco es el antiinflamatorio no esteroideo de mayor uso en el manejo del cólico renoureteral[7]. La inyección intramuscular de 75 mg de diclofenaco se ha identificado como un efectivo analgésico comparado con el placebo, los narcóticos antiespasmódicos y otros analgésicos[8]. Este medicamento, de acuerdo con la experiencia a largo plazo, ha demostrado ser efectivo sin tener mayores efectos colaterales[9-11].

El tramadol difiere de los otros opioides al combinar una débil acción opioide y un modo monoaminérgico de actividad; es efectivo en diferentes tipos de dolor moderado a intenso. Induce menor número de reacciones adversas para un nivel dado de analgesia comparado con otros opioides. No tiene efectos clínicamente relevantes en los parámetros respiratorios y cardiovasculares a las dosis de uso recomendadas[12]. El tramadol se ha empleado en estudios previos que comparaban su efectividad analgésica en el cólico renoureteral a una dosis de 100 mg con la dipirone y el N-butil bromuro de hioscina. En uno de esos estudios se evidenció que la dipirone es más efectiva que los otros dos medicamentos[13]. El tramadol no presentó efectos adversos significativos.

Los resultados de los estudios comparativos entre el diclofenaco y la dipirone han sido contradictorios[14]. La dosis que mejor efecto terapéutico ha tenido para la dipirone es de 2,5 g[14]. Su eficacia ha sido claramente demostrada al compararla contra un placebo, pero no hay descripción clara del efecto al ser mezclada con un anticolinérgico.

Se considera importante la valoración comparativa del efecto analgésico en el cólico renoureteral de los tres medicamentos (N-butilbromuro de hioscina más dipirone, tramadol o diclofenaco) debido a la disponibilidad, conocimiento, fre-

cuencia de uso de estos fármacos en los servicios de urgencias de nuestro medio. No se dispone evidencia actual ni se han realizado estudios previos que comparen estas tres sustancias en esta patología. La experiencia clínica en su uso es muy amplia y ha demostrado ser segura con un bajo número de efectos adversos.

La importancia de la información producto de este estudio permitirá un manejo más efectivo, oportuno y adecuado de los pacientes que presentan cólico renoureteral moderado a intenso en nuestros servicios de urgencias.

## OBJETIVOS

- Comparar la efectividad analgésica de N-butil bromuro de hioscina más dipirona con tramadol y con diclofenaco en el manejo de pacientes con cólico renal en el servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio.
- Identificar la frecuencia de presentación de efectos adversos de los tres grupos de tratamiento.
- Justificar las conductas de protocolo de manejo de urgencias de esta patología.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo experimental prospectivo aleatorizado que se realizó en el servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio.

La población estudiada fueron los pacientes que consultaron con cuadro clínico de cólico renoureteral y fueron valorados por el especialista de Medicina Familiar del Servicio o los residentes de urología en rotación por el hospital o de turno de acuerdo con los siguientes criterios de selección: pacientes mayores de 18 años con historia y examen físico compatibles con cólico renoureteral, diagnóstico clínico de cólico renoureteral, cólico de intensidad moderada a severa de acuerdo con la determinación relativa en la escala visual análoga, que acepten ingresar al estudio y que llenen el consentimiento informado escrito.

Los criterios de exclusión fueron: alergia o contraindicación para uso de alguno de los medicamentos, insuficiencia renal, enfermedad ácido-péptica, mujeres embarazadas o pacientes que hubieran recibido manejo analgésico en las tres horas previas a la consulta.

El muestreo es probabilístico aleatorio simple. De acuerdo con la valoración y el cumplimiento de los criterios de selección, el paciente realizó una determinación

de la intensidad del dolor por medio de la marcación en una escala visual análoga. Posteriormente, se asignó de forma aleatoria a uno de los tres grupos de manejo de acuerdo con la lista diseñada para tal fin. Se administró el medicamento por parte del personal de enfermería del servicio de urgencias. Se realizó una nueva determinación en la escala visual análoga a los 30 minutos después de haber finalizado la administración de la droga. De no haberse obtenido un resultado terapéutico satisfactorio, se administró rescate analgésico con 50 mg de meperidina intravenosa. En caso de presentar náuseas, el paciente recibió 10 mg de metoclopramida.

Basados en los estudios previos y en la estimación de respuesta al tratamiento, se empleó la fórmula de comparación de grupos pareados con un error  $\alpha$  de 0,1, error  $\beta$  de 0,2,  $H_0$  mayor o igual a 10 mm,  $H_1 > 10$  mm y DE de la diferencia de medias de 5 mm; así se calculó una muestra de 23 pacientes para cada grupo de analgésico.

Se considera que el protocolo está en acuerdo con las consideraciones descritas para la investigación clínica en humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki, incluso con su actualización de octubre de 2000. El primer propósito de la investigación médica que involucra seres humanos es mejorar los procedimientos profilácticos diagnósticos y terapéuticos. El objetivo de este estudio cumple con tal fin, pues busca un mejor manejo de los pacientes en nuestro medio con diagnóstico de cólico renoureteral.

## RESULTADOS

No se presentó ningún efecto adverso en los tres diferentes grupos de medicamentos. Para comparar el promedio de cambio en la escala de dolor se empleó el análisis de varianza (ANOVA), con el programa Stata, versión 7.0, y se obtuvieron los siguientes resultados.

De los 75 pacientes, 47 (62%) eran hombres; la edad promedio fue de 39,3 años (rango: 22-69). Para detectar el promedio del cambio sobre el dolor de los tres medicamentos se empleó como variable de respuesta la diferencia en los grados de dolor (después - antes) y como variable de tratamiento los tres medicamentos (tablas 1, 2 y 3).

**TABLA 1**  
**Disminución del dolor**

Medicamento	1'	30'
Buscapina más dipirona	8,9	3,9
Diclofenaco	7,5	2,9
Tramadol	8,7	4,6

**TABLA 2**  
Cambios en la escala del dolor

	Buscapina más + Dipirona	Tramadol	Diclofenaco
Promedio	-4,96	-4,64	-4,12
Error estándar	0,57	0,55	0,49
IC 95%	[-6,13, -3,79]	[-5,75, -3,50]	[-5,12, -3,11]

**TABLA 3**  
Estadística

Fuente	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	F	P
Modelo	8,9867	2	4,4933	0,63	0,5380
Medicamento	8,9867	2	4,4933	0,63	0,5380
Residuales	517,36	72	7,1856		
Total	526,3467	74	7,1128		

## DISCUSIÓN

La administración de los medicamentos se realizó por parte del servicio de enfermería de acuerdo con el medicamento formulado por el médico de la siguiente manera: diclofenaco, una dosis intramuscular de 75 mg; bromuro de hioscina más dipirona, una dosis de 2,5 g por vía endovenosa y tramadol, una dosis de 50 mg por vía endovenosa. Todos los pacientes fueron reevaluados a los 30 minutos de la administración del medicamento con la escala de dolor y en ese momento se determinó la necesidad de medicamento de rescate. El medicamento administrado como rescate fue meperidina, 50 mg por vía endovenosa. El efecto secundario más frecuente fueron las náuseas que, según se indicó en el protocolo, fueron manejadas con metoclopramida, 10 mg vía endovenosa. Este efec-

to secundario se relacionó con la administración de tramadol más que con el diclofenaco y el bromuro de hioscina más dipirona.

Los medicamentos administrados siempre estaban disponibles en el servicio de farmacia del hospital independiente de la formulación realizada. En algunos pacientes, el cuadro clínico de ingreso se asociaba con náuseas y vómito, por lo cual no se puede asociar este síntoma como efecto secundario a la administración de los medicamentos. Con el diclofenaco y el bromuro de hioscina no se presentó ningún efecto secundario; tampoco se documentaron efectos adversos con ninguno de los tres medicamentos. La disminución en la escala del dolor por cada medicamento fue hacia la mejoría; no se documentó incremento del dolor con la medicación administrada. Durante la aplicación de la escala del dolor, la limitación encontrada fue en la parte inicial debido a la intensidad del dolor, pero en los pacientes que aceptaron ingresar al estudio no se presentaron complicaciones con la explicación de la misma, la cual fue diligenciada de manera adecuada por cada paciente estudiado. El análisis estadístico fue realizado por el Departamento de Epidemiología Clínica de la Pontificia Universidad Javeriana por un estadístico el cual no conocía los medicamentos administrados ni sus características, únicamente manejaba las tablas de datos suministradas por los investigadores.

## CONCLUSIONES

Los resultados encontrados demuestran que los tres medicamentos reducen de manera significativa la intensidad del dolor sin efectos adversos importantes y sin diferencias significativas entre ellos; por tanto, cualquiera de los tres puede ser utilizado de acuerdo con la disponibilidad del centro donde se trabaje.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yono M., Yoshida M., Wada Y., *et al.* Pharmacological effects of tolterodine on human isolated urinary bladder. *Eur J Pharmacol* 1999; 368: 223-30.
2. Stahl M.M., Ekstrom B., Sparf B., *et al.* Urodynamic and other effects of tolterodine: a novel antimuscarinic drug for the treatment of detrusor overactivity. *Neurourol Urodynam* 1995; 14: 647-55.
3. Tomiak R.H., Barlow K.B., Smith P.J. Are there valid reasons for using anti-muscarinic drugs in the management of renal colic? *Br J Urol* 1985; 57: 498-99.
4. Giamberardino M.A., Valente R., De Bigontina P., *et al.* Effects of spasmolytic and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs on muscle hyperalgesia of ureteral origin in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 278: 97-101.
5. Stankov G., Schmieder G., Zerle G., *et al.* Double-blind study with dipyrone versus tramadol and butyl scopolamine in acute renal colic pain. *World J Urol* 1994;12:155-61.
6. Jones J., Giles B., Cordell W.H. Sublingual hyoscyamine sulfate in combination with ketorolac tromethamine for ureteral colic: a

- randomized, double-blind, controlled trial. Ann Emerg Med* 2001; 37: 2.
7. Kantor T.G. *Use of diclofenac in analgesia. Am J Med* 1986; 80: 64-9.
  8. Collaborative Group of Spanish Society of Clinical Pharmacology. *Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 543-6.
  9. Yee J.P., Koshiver J.E., Allbon C., Brown C.R. *Comparison of intramuscular ketorolac as compared with morphine sulphate for analgesia of pain after major surgery. Pharmacotherapy* 1986; 6 :253-61.
  10. Marthak K.V., Gokarn A.M., Rao A.V. *et al. A multicentre comparative study of diclofenac sodium and a dipyron/spasmolytic combination and a single center comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in India. Curr Med Res Opin* 1991; 12: 366-73.
  11. Desmeules J. *The tramadol option. Eur J Pain* 2000; 4(Suppl.A): 15-21.
  12. Scott L., Perry C. *Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs* 2000; 60: 139-76.
  13. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. *Comparative study of the efficacy of dypirone, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. European J Clin Pharm* 1991; 40: 543-6.
  14. Lloret J., Muñoz J., Monmany J. *Curr Ther Resp* 1987; 42: 1119-28.