

**EFFECTO CARDIOVASCULAR DEL BUTIL BROMURO DE HIOSCINA EN  
PACIENTES BAJO ANESTESIA GENERAL**

**MARIA FERNANDA MOLANO PADILLA  
CARLOS IVÁN QUINTERO MONTENEGRO**

**ASESOR METODOLÓGICO  
MARIO EDUARDO MENDOZA O'BIRNE**

**ASESOR TEMÁTICO  
LUZ ADRIANA GALINDO**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
HOSPITAL SIMÓN BOLÍVAR  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

**BOGOTÁ D.C  
OCTUBRE 2018**

## Índice

<b>Introducción</b>	2
Marco Teórico	6
Sistema Nervioso Autónomo (SNA)	6
Sistema Nervioso Parasimpático (SNP)	6
Síntesis de Acetilcolina	8
Transducción de señal	10
Farmacología de los antagonistas muscarínicos	11
Fármacos anticolinérgicos	12
Atropina	12
Escopolamina	16
Butilbromuro de Hioscina	17
Problema de estudio	21
Justificación	22
Objetivo General	23
Objetivos Específicos	23
Metodología	24
Tipo y diseño general del estudio	24
Sujetos de estudio	24
Selección de la muestra	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	25
Tamaño de la muestra	26
Unidad de análisis y observación	26
Procedimiento para la recolección de información	26
Instrumentos de medición	27
<i>Variables para responder la pregunta</i>	27
<b>Plan de análisis de los resultados</b>	31
Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables.	31
Programas a utilizar para análisis de datos.	31
Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	31
<b>Utilización y difusión de resultados</b>	33
Presupuesto	34
Cronograma	34
<b>Resultados</b>	37
Características de los pacientes	37
Frecuencia cardíaca	38
Tensión arterial	43

<b>Discusión</b>	47
<b>Conclusiones</b>	51
Bibliografía	51

### Indicé de Tablas

Tabla 1 Resumen de la distribución, el acoplamiento a proteínas G y las principales respuestas funcionales de los diferentes subtipos de receptor muscarínico _____	8
Tabla 2 Mecanismos de acción de receptores muscarínicos (4) _____	10
Tabla 3 Fármacos anticolinérgicos muscarínicos (1) _____	12
Tabla 4 Características farmacocinéticas de la atropina, escopolamina y glicopirrolato (3) _____	14
Tabla 5 Frecuencia cardiaca promedio después de la administración de atropina y glicopirrolato en pacientes bajo anestesia general (14) _____	15
Tabla 6 Hallazgos demográficos _____	38
Tabla 7 Promedio de incremento de la frecuencia cardiaca con una dosis promedio de 0.15mg/kg	38
Tabla 8 Incremento máximo de la frecuencia cardiaca promedio según dosis _____	39
Tabla 9 Incremento de frecuencia cardiaca según dosis del minuto 1 al minuto 6 _____	40
Tabla 10 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis de 0.05 - 0.1 mg/kg _	42
Tabla 11 Análisis estadístico de variable de frecuencia cardiaca con dosis de 0.1 - 0.15 mg/kg _	42
Tabla 12 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis de 0.15 - 0.2 mg/kg _	42
Tabla 13 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis mayor de 0.2 mg/kg _	43
Tabla 14 Promedio de incremento Tensión arterial con una dosis promedio de 0.15mg/kg _____	43
Tabla 15 Incremento máximo de la Tensión arterial promedio según dosis _____	45
Tabla 16 Incremento de la tensión arterial según dosis al minuto 3 y 6 _____	45
Tabla 17 Análisis estadístico de variables de tensión arterial media con dosis de 0.05 - 0.1 mg/kg, 0.1-0.15 mg/kg, 0.15-0.2mg/kg y mayor de 0.2 mg/kg _____	46

### Indicé de Figuras

Figura 1 Figura 1. Receptores Colinérgicos (3)	7
Figura 2 Síntesis de acetilcolina (3)	10
Figura 3 Transducción de señales intracelulares de la acetilcolina. (19)	11
Figura 4 Frecuencia cardiaca promedio después de la administración de atropina en pacientes anestesiados (14)	16
Figura 5 Estructura molecular de fármacos antimuscarínicos de utilidad clínica (3)	17
Figura 6 Promedio de incremento de frecuencia cardiaca con dosis promedio 0.15mg/kg	39
Figura 7 Incremento máximo de frecuencia cardiaca promedio según dosis	40
Figura 8 Comparación del incremento de frecuencia cardiaca según dosis del minuto 1 al minuto 6	41

Figura 9 Promedio de incremento de frecuencia cardiaca con dosis promedio 0.15mg/kg	44
Figura 10 Incremento máximo de frecuencia cardiaca promedio según dosis	45

## Introducción

Se conoce, desde el punto de vista fisiológico, que existen diferentes receptores a nivel sistémico que interactúan con múltiples moléculas endógenas para lograr la regulación de los sistemas (1). A nivel central, la autorregulación de las funciones autonómicas se logra a través de la acción de receptores adrenérgicos para la activación del sistema simpático y receptores colinérgicos, a los que pertenecen los nicotínicos y muscárinicos, para la activación del sistema parasimpático (3). De manera específica, los receptores muscárinicos son capaces de mediar diferentes respuestas a nivel sistémico, entre las cuales se encuentran la contracción de esfínteres, contracción de músculo bronquial, disminución de la frecuencia cardíaca y modulación del estado vigilia/sueño entre otros (3).

Estos receptores muscárinicos son susceptibles de ser manipulados de manera exógena por medio de diferentes medicamentos para lograr un efecto terapéutico, ejemplos de esto, es el efecto antiespasmódico de la butilbromuro de hioscina al bloquear la acción colinérgica en los diferentes esfínteres (13). Muchos de estos fármacos, no tienen un efecto específico, si no que por el contrario, su administración puede generar efectos antimuscárinicos en diferentes sistemas, generando la aparición de efectos secundarios tales como la taquicardia en el sistema cardiovascular (3); efecto que se acepta en el ambiente clínico, pero que está tan poco documentado con precisión en la literatura con excepción de la atropina, el cual es considerado el antimuscárinico de elección ante la presencia de bradicardia.

Por lo cual, se pretende documentar como otro medicamento anticolinérgico (butilbromuro de hioscina) similar en estructuralidad a la atropina, genera un impacto en el sistema cardiovascular, con el aumento de la frecuencia cardíaca dadas sus implicaciones farmacodinámicas, el cual no está documentado en su totalidad en la literatura.

Al concluir este estudio, los resultados aportarán evidencia científica sobre el efecto a nivel cardiovascular de la butilbromuro de hioscina para que, en el futuro, se puedan realizar

recomendaciones más claras basadas en estudios tipo ensayo clínico con mayor poder que nos permita documentar con mayor precisión dicho efectos.

Para tal propósito, se realizará un estudio retrospectivo de corte transversal, en el cual se extraerá la información de los pacientes de la base de datos del departamento de anestesiología del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte, respecto a los efectos cardiovasculares después de la administración de butilbromuro de hioscina que fueron sometidos a anestesia general entre enero y marzo de 2019 que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y así contribuir a una mayor seguridad en la administración del medicamento.

## **Marco Teórico**

### *Sistema Nervioso Autónomo (SNA)*

El automatismo cardíaco es una característica intrínseca del nodo sinoauricular que se encuentra en la unión auriculoventricular, se encuentra influenciado por la acción del SNA tanto simpático como parasimpático. Se establece una interacción dual entre ambos sistemas según sea las necesidades fisiológicas del organismo. De esta manera el sistema nervioso simpático es un regulador positivo del automatismo cardíaco que aumenta la frecuencia cardíaca ante situaciones que requieran un mayor gasto cardíaco para suplir las necesidades de oxígeno y nutrientes de diferentes órganos y tejidos periféricos. Por el contrario, el SNP es un contrarregulador negativo que mantiene el nodo sinoauricular en estado vegetativo y disminuye así su función de automatismo por lo cual reduce la frecuencia cardíaca.

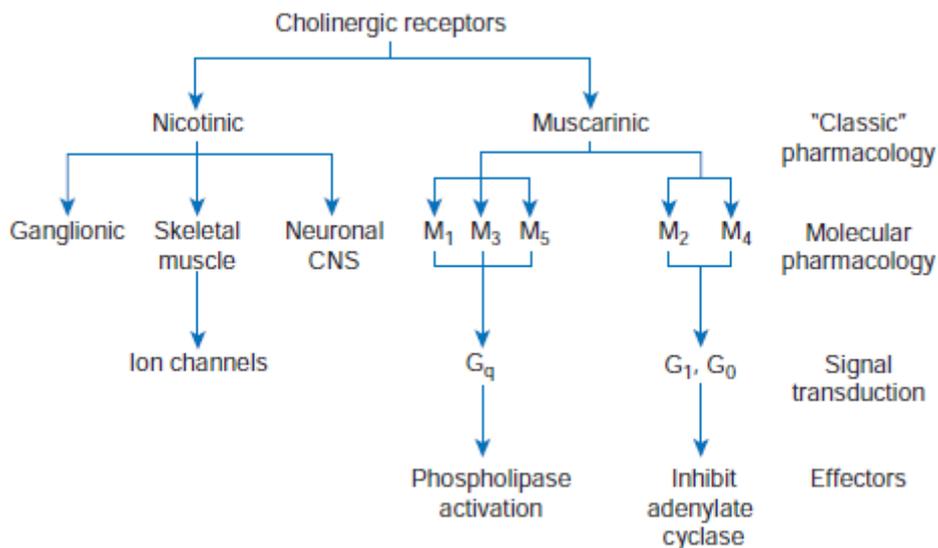
Así una pérdida del equilibrio hacia algunos de los sistemas sobre el nodo sinoauricular dará como resultado una alteración en el cronotropismo cardíaco. Esta tendencia hacia alguno de los polos va a estar influenciada por la acción de diferentes receptores y ligandos (neurotransmisores) propios de cada sistema

### *Sistema Nervioso Parasimpático (SNP)*

La función del SNP arranca de los pares craneales III, VII, IX y X, así como de los segmentos sacros. El vago es el más importante de los nervios parasimpáticos, ya que transmite el 75% de los impulsos nerviosos parasimpáticos. Inerva el corazón, árbol traqueobronquial, hígado, bazo, riñón y conjunto del tubo digestivo, con excepción de la parte distal del colon (1). Así la función cardíaca parasimpática va estar dada por la inervación del X par craneal o nervio vago, a través de la liberación de acetilcolina y su interacción con los receptores muscarínicos M2 (1). Existe una lateralidad en la inervación cardíaca, por lo cual el nervio vago derecho principalmente va actuar sobre el nodo sinoauricular, mientras que el vago izquierdo inerva el nodo auriculoventricular (2).

El sistema parasimpático presenta unos efectos anatómica y funcionalmente más localizados, ya que sus ganglios están localizados en cercanía a los órganos vísceras eefectoras, de esta manera las fibras preganglionares son más largas y las fibras posganglionares son más cortas (1). Su acción está identificada por la liberación de acetilcolina, este neurotransmisor tiene dos receptores a nivel corporal, el primero de ellos son los receptores nicotínicos que se encuentran en la unión neuromuscular y por lo tanto pertenece al sistema contráctil y a la función motora principalmente. El segundo de ellos son los receptores muscarínicos, los cuales ejercen la función autónoma del SNP sobre diferentes órganos y vísceras.

**Figura 1 Receptores Colinérgicos (3)**



Los receptores muscarínicos pertenecen a la súperfamilia de los receptores acoplados a proteínas G de siete dominios transmembranales, y su principal variabilidad estructural se centra en una gran asa citoplasmática situada entre los dominios de membrana quinto y sexto (1). Aunque en estudios moleculares se han descrito cinco formas, cuatro de las cuales (M1, M2, M3 y M4) han sido bien definidas farmacológicamente, no se dispone de fármacos muscarínicos selectivo (1). Todos los subtipos se expresan en el sistema nervioso central, pero parece que los M4 y M5 están limitados a

esta localización. Los receptores M1 se encuentran en las glándulas. Los receptores M3 se encuentran involucrados en la contracción del músculo liso y la acomodación del cristalino. Los receptores M2 se expresan a nivel cardiaco y su activación disminuye la frecuencia cardiaca, actividad nodal y contractilidad (4).

Los receptores muscarínicos tienen diferentes mecanismos de transducción de señales. Así los receptores (M1, M3, M5) actúan a través de proteínas Gq, estimulando la fosfolipasa C para la hidrólisis del fosfatidil inositol y finalmente llevar a un aumento de las concentraciones intracelulares de calcio. Por otro lado, los receptores (M2 y M4) actúan principalmente a través de proteínas Gi que estimulan el adenilato ciclasa para la fosforilación de diferentes canales iónicos en la membrana citoplasmática para la despolarización de la célula efectora (4).

**Tabla 1 Resumen de la distribución, el acoplamiento a proteínas G y las principales respuestas funcionales de los diferentes subtipos de receptor muscarínico**

Subtipo	Distribución	Proteína G	Segundos mensajeros	Respuesta funcional
M <sub>1</sub>	Cerebro (corteza, hipocampo). Glándulas. Ganglios simpáticos	q/11	PLC; IP <sub>3</sub> /DAG; Ca <sup>2+</sup> /PKC	(-) corrientes tipo-M
M <sub>2</sub>	Corazón. Cerebro medio. Musculatura lisa	i/o	AC (-)	Canales K <sup>+</sup> ; (-) canales Ca <sup>2+</sup> ; (+) fuerza y velocidad de contracción; (-) liberación NT (presináptico)
M <sub>3</sub>	Musculatura lisa. Glándulas. Cerebro	q/11	PLC; IP <sub>3</sub> /DAG; Ca <sup>2+</sup> /PKC	Contracción de musculatura lisa. Secreción de glándulas
M <sub>4</sub>	Cerebro (anterior, estriado)	i/o	AC (-)	(-) canales Ca <sup>2+</sup> ; (-) liberación NT (presináptico)
M <sub>5</sub>	Cerebro (sustancia negra). Ojos	q/11	PLC; IP <sub>3</sub> /DAG; Ca <sup>2+</sup> /PKC	

AC: adenilato ciclasa; DAG: diacilglicerol; IP<sub>3</sub>: inositol 1,4,5-trifosfato; PKC: proteincinasa C; PLC: fosfolipasa C; NT: neurotransmisor. Los signos - y + indican inhibición y activación respectivamente. Adaptada de Caulfield et al, 1998.

### *Síntesis de Acetilcolina*

La mayoría del conocimiento que tenemos sobre la acetilcolina del sistema nervioso parasimpático proviene de estudios sobre la placa neuromuscular, por lo cual este conocimiento se extrapola a la acción de la acetilcolina en el músculo cardíaco (3).

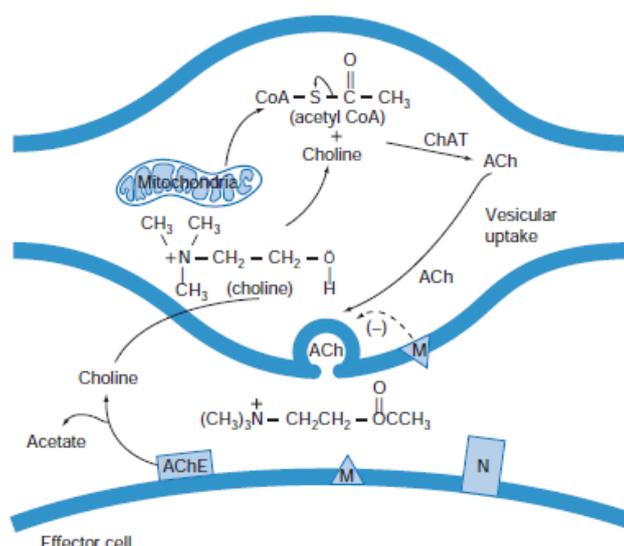
En la terminal nerviosa presináptica la acetilcolina se almacena en dos tipos de vesículas, la primera de ellas de disponibilidad inmediata (VP2) y la segunda de reserva (VP1). Cuando el potencial de acción alcanza la terminal nerviosa presináptica, se abren canales de calcio dependiente de voltaje, y

debido a que existe una concentración de calcio 4 veces mayor a nivel extracelular que a nivel intracelular, habrá por consiguiente una entrada masiva y rápida de calcio al citoplasma. Este calcio activa la protein quinasa C, que fosforilan proteínas en las membranas de las vesículas de disponibilidad inmediata, tales como las proteínas solubles de anclaje a receptores sensibles a N-etilmaleimida (SNARE) y sinaptotagmina que están involucradas en la fusión de las vesículas con la membrana presináptica y la consiguiente liberación de acetilcolina (1,3).

Una vez liberada la acetilcolina al espacio sináptico se unirá con los receptores post-sinápticos (muscarínicos/nicotínicos) por un periodo de 1 milisegundo, el necesario para aumentar la conductancia iónica a los cationes, permitiendo la entrada de sodio y calcio a través de canales dependientes de ligando, produciendo entonces la despolarización de la célula muscular (5). Posteriormente la acetilcolina vuelve a liberarse al espacio sináptico donde es metabolizada por la acetilcolinesterasa en grupo acetilo y colina. La colina entra nuevamente a la terminal nerviosa a través de un transporte activo, una vez se encuentra dentro interactúa con acetil-coenzima A y a través de colinacetiltransferasa, y así se sintetiza nuevamente acetilcolina que se almacenara en vesículas, esperando un nuevo potencial de acción para su exocitosis.

La acetil-coenzima A se produce en las mitocondrias del axón a partir del piruvato y la colina acetiltransferasa se sintetiza en los ribosomas del cuerpo de la neurona (3,5).

**Figura 2 Síntesis de acetilcolina (3)**



### *Transducción de señal*

Los receptores muscarínicos pertenecen a la gran familia de los receptores acoplados a proteínas G. Sin embargo, la transducción de señales es diferente de acuerdo al tipo de receptor muscarínico, por tanto, los receptores impares M<sub>1</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>5</sub> están acoplados a proteínas G<sub>q</sub>, estimulando la fosfolipasa C. En contraste, los receptores pares M<sub>2</sub> y M<sub>4</sub> actúa a través de proteínas G<sub>i</sub>, inhibiendo la acción del adenilato ciclasa.

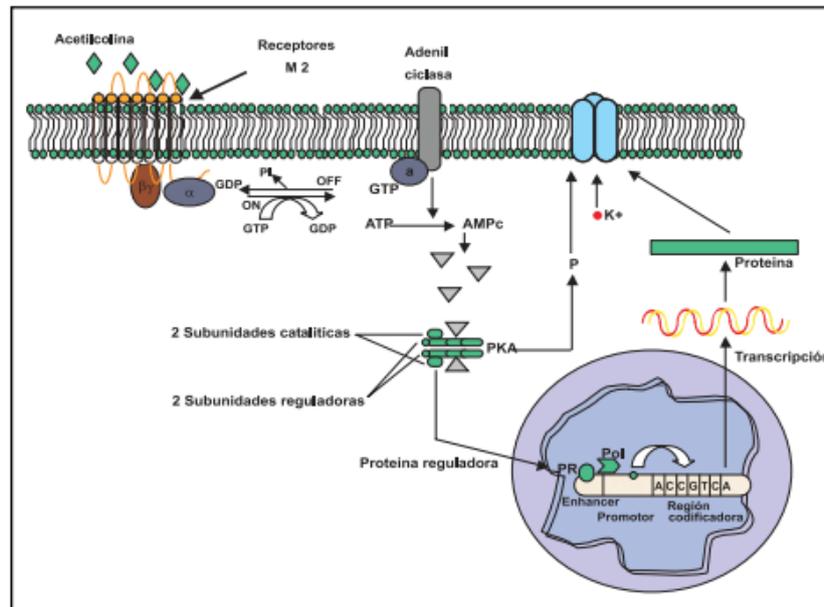
**Tabla 2 Mecanismos de acción de receptores muscarínicos (4)**

Classification	Molecular Pharmacology	Signal Transduction	Effectors
Muscarinic	M <sub>1</sub>	G <sub>q</sub>	Phospholipase activation
	M <sub>3</sub>	G <sub>q</sub>	Phospholipase activation
	M <sub>5</sub>	G <sub>q</sub>	Phospholipase activation
	M <sub>2</sub>	G <sub>i</sub> and G <sub>o</sub>	Inhibits adenylate cyclase
	M <sub>4</sub>	G <sub>i</sub> and G <sub>o</sub>	Inhibits adenylate cyclase

A nivel cardiaco una vez la acetilcolina se une al receptor muscarínico tipo M<sub>2</sub>, inicia una transducción de señal inhibitoria de la adenilato ciclasa, por lo cual no hay hidrólisis de ATP a AMPc, que es el sustrato principal para la activación de la protein quinasa dependiente de AMPc (PKA) y finalmente no va haber fosforilación de canales iónicos que permiten el flujo intracelular de sodio y

calcio y salida de potasio para la transmisión del potencial de acción en el nodo sinoauricular y auriculoventricular y posterior propagación del impulso eléctrico.

**Figura 3 Transducción de señales intracelulares de la acetilcolina. (19)**



### *Farmacología de los antagonistas muscarínicos*

Los antagonistas muscarínicos compiten con la acetilcolina, liberada de manera presináptica, por la unión a los receptores muscarínicos postsinápticos y, de esta manera, bloquear sus efectos. La acetilcolina tiene un efecto de retroalimentación negativa sobre los receptores muscarínicos presinápticos de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, ya que pueden inhibir la liberación de noradrenalina; los antagonistas muscarínicos pueden bloquear también esta retroalimentación negativa de la acetilcolina e intensificar la actividad simpática a través de la mayor liberación de catecolaminas por terminaciones simpáticas. Los efectos anticolinérgicos de los antagonistas bloquean todos los efectos muscarínicos a nivel sistémico con la misma eficacia, generando de esta manera efectos adversos en diferentes órganos o sistemas. La investigación ha diferenciado varios subtipos de receptores muscarínicos y se han sintetizado agonistas y antagonistas que se unen de forma preferente a unos u otros subtipos (1).

**Tabla 3 Fármacos anticolinérgicos muscarínicos (1)**

Fármaco	Duración	Sistema nervioso central*	Antisialagogo	Frecuencia cardíaca
Atropina	Corta	Estimulación	+	++
Glucopirrolato	Prolongada	0	++	+
Escopolamina	Corta	Sedación	++	0/+

\*Los efectos de la atropina son limitados con las dosis clínicas habituales, aunque pueden resultar significativos en ancianos.  
0, sin efecto; +, efecto ligero; ++, efecto moderado.

Los efectos adversos de los antagonistas muscarínicos derivan del bloqueo de los receptores colinérgicos en la periferia y en el SNC. Los efectos periféricos (ej. sequedad de boca) pueden ser molestos, pero no suponen un riesgo vital en adultos sanos. En cambio, las personas de edad avanzada pueden no tolerar los efectos adversos cardíacos, oculares y urinarios del bloqueo muscarínico. Dentro de los anticolinérgicos más usados en la práctica clínica para el manejo de la bradicardia se encuentra la atropina. Sin embargo, sus efectos no son cardioselectivos y por tanto su administración genera efectos adversos, entre los que mejor se han documentado es las distorsiones mayores de la actividad mental, que pueden evolucionar de trastornos del pensamiento a alucinaciones, estados ilusorios, delirio y psicosis grave. Estos efectos son reversibles, aunque la disfunción mental puede persistir durante semanas. Así mismo, se ha documentado que las dosis bajas de atropina (<0.5 mg) producen en ocasiones bradicardia paradójica (1), que obliga a la administración mayores con un efecto cronotrópico exagerado (Tabla 5, Figura 4).

### *Fármacos anticolinérgicos*

#### **Atropina**

La atropina presenta una estructura terciaria que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Efectos sobre el SNC se han observado con las dosis relativamente altas (1 o 2 mg) que se administran para bloquear los efectos adversos muscarínicos de los fármacos anticolinesterasa que invierten el bloqueo neuromuscular (1).

La atropina es un éster alcaloide amínico terciario de ácido trópico. Altamente selectivo para los receptores muscarínicos, causando bloqueo reversible de las acciones colinomiméticas. Cuando la atropina se une al receptor muscarínico, impide la liberación de trifosfato de inositol y la inhibición de la adenil ciclasa causada por agonistas muscarínicos (6).

### *Mecanismos de acción*

La atropina, escopolamina y sus derivados sintéticos de amonio cuaternario son ésteres de un ácido aromático que contiene un átomo de carbono asimétrico (ácido trópico o ácido mandélico) y una base orgánica (tropina, escopina o un derivado N-metilado de tropina). Solamente los isómeros l tienen efecto farmacológico, y el enlace éster intacto y el grupo hidroxilo en la porción ácida son esenciales para la acción antimuscarínica (3).

La similitud estructural de la disposición intramolecular alrededor del nitrógeno cuaternario catiónico en ACh y la base orgánica de los antagonistas es la base del antagonismo competitivo sobre el receptor muscarínico. Se cree que los antagonistas compiten con ACh para formar un enlace con el resto aspartato de la tercera hélice transmembrana. La unión de ACh al receptor muscarínico da como resultado el acoplamiento del receptor con una proteína G. Este complejo receptor-G-proteína permanece estable después de la disociación de ACh después de la unión de GTP. La atropina fue capaz de provocar la disociación del complejo receptor-proteína G incluso después de que se eliminó el agonista. La atropina también abolió el nivel basal de activación de la proteína G en ausencia de ACh. Se demostró que la escopolamina cerraba canales de potasio sensibles a la ACh que se rectificaban hacia dentro, que estaban abiertos en reposo. Estos hallazgos sugieren que la atropina y la escopolamina son de hecho agonistas inversos (3).

## *Farmacología Clínica*

La atropina y la escopolamina son inhibidores no selectivos del receptor muscarínico. Ambos se absorben fácilmente del tracto gastrointestinal y de las superficies mucosas, la escopolamina se administra a menudo como un parche transdérmico (3).

**Tabla 4 Características farmacocinéticas de la atropina, escopolamina y glicopirrolato (3)**

Drug	Bioavailability	Protein binding	Half-life	Metabolism	Excretion
Atropine	10–25%	50%	2–4 h (terminal 12.5 h)	50–75%, liver	Renal
Scopolamine	11–48%	Variable	1.5–4.5 h (terminal 8 h)	~ 100%, liver	Renal
Glycopyrrolate	10–25%	—	0.8 h after IV 0.5–1.25 h after IM	Unchanged	Renal

IM, intramuscular; IV, intravenous.

Cuando la atropina se administra por vía intravenosa, se produce una reducción transitoria de la frecuencia cardíaca antes del inicio de la taquicardia. El fenómeno se explica mejor por el bloqueo de autorreceptores presinápticos inhibitorios M1 en las terminales del nervio vago que por lo general produce retroalimentación negativa sobre la liberación de ACh. La desinhibición inducida por atropina conduce a un aumento en la liberación de ACh que inicialmente supera el bloqueo muscarínico sobre los receptores M2 sinoatriales (3).

La atropina intravenosa se usa para contrarrestar el efecto cardiodecelador de la estimulación vagal y es útil para prevenir los efectos parasimpaticomiméticos de los inhibidores de la colinesterasa y la succinilcolina y la terapia electroconvulsiva. El retorno a las funciones basales toma 3 horas en adultos sanos después de una sola dosis intravenosa de 20 mcg/kg (3).

El tono bronquial y las secreciones bronquiales están parcialmente reguladas por los receptores M3. El bloqueo de estos receptores disminuye el tono bronquial y engrosa las secreciones bronquiales. Aunque los anticolinérgicos son más eficaces para aliviar la broncoconstricción de la estimulación

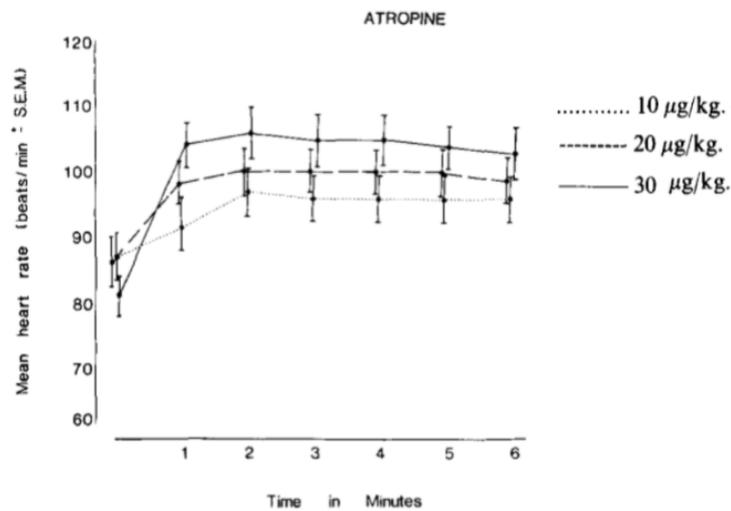
colinérgica, también antagonizan parcialmente los efectos de los mediadores inflamatorios, sugiriendo un papel para los reflejos parasimpáticos locales o central. Además, la atropina tiene un efecto inhibitor sobre el aclaramiento mucociliar y se ha utilizado para suprimir las secreciones bronquiales excesivas inducidas por la anestesia con éter o ketamina (3).

La dosis clínica de atropina es de 0,5-1 mg (20 mcg/kg) por vía intravenosa o intramuscular, de 1-2 mg (20-40 mcg/kg) por vía oral o de 2 mg (50 mcg/kg) por vía endotraqueal. Se usaba previamente como premedicación para la sedación de paciente, pero se reconoció que el uso perioperatorio de atropina puede enmascarar la capacidad de monitorizar los cambios fisiológicos importantes asociados con la excitación, el dolor, el aumento de la presión intracraneal, la hipovolemia y el shock. El riesgo asociado de arritmias, aspiración e hipertermia, sedación postoperatoria del síndrome anticolinérgico central, así como los avances en los fármacos anestésicos, han disminuido la práctica del uso rutinario de atropina (3).

**Tabla 5 Frecuencia cardiaca promedio después de la administración de atropina y glicopirrolato en pacientes bajo anestesia general (14)**

Group	Time (minutes)						
	0	1	2	3	4	5	6
Atropine 10 µg/kg	87 ± 3.7	92 ± 3.9*	97 ± 3.4‡	96 ± 3.6‡	96 ± 3.4‡	96 ± 3.3‡	96 ± 3.4‡
Atropine 20 µg/kg	86 ± 3.8	98 ± 3.6‡	100 ± 3.4‡	100 ± 3.4‡	100 ± 3.5‡	100 ± 3.4‡	99 ± 3.5‡
Atropine 30 µg/kg	81 ± 3.2	104 ± 3.5‡	106 ± 4.1‡	105 ± 3.8‡	105 ± 3.8‡	104 ± 3.6‡	103 ± 3.7‡
Glycopyrrolate 5 µg/kg	86 ± 4.4	85 ± 4.7	89 ± 4.7	91 ± 5.1*	92 ± 4.9‡	93 ± 5.1‡	94 ± 6.5*
Glycopyrrolate 10 µg/kg	82 ± 2.9	88 ± 3.3‡	95 ± 3.3‡	98 ± 3.2‡	98 ± 3.4‡	98 ± 3.3‡	99 ± 2.3‡
Glycopyrrolate 15 µg/kg	78 ± 2.9	88 ± 2.8‡	96 ± 2.6‡	98 ± 2.8‡	100 ± 3.0‡	100 ± 3.0‡	102 ± 3.4‡

**Figura 4 Frecuencia cardiaca promedio después de la administración de atropina en pacientes anestesiados (14)**



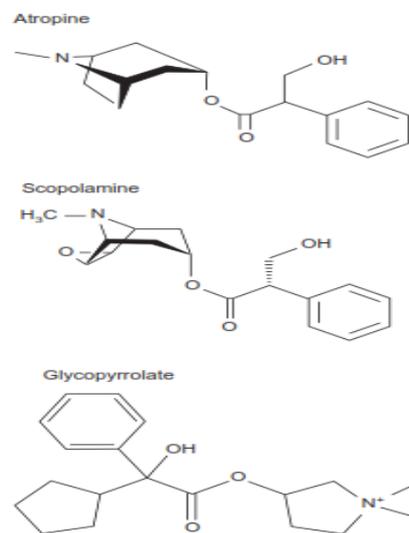
### Escopolamina

La escopolamina y su componente levogiro la hioscina, nombre científico dado debido a la planta donde se aisló por primera vez *Hyoscyamus niger* perteneciente a la familia de las solanáceas, pero que hoy en día puede ser aislada de otras plantas pertenecientes a este grupo, como *Datura stramonium*, *Scopolia carniolica*, *Mandragora autumnalis*, *Brugmansia candida*(18).

Su fórmula química  $C_{17}H_{21}NO_4$  es similar a la atropina y solo difiere de ella por un oxígeno entre el carbono C6 y C7, por lo que su mecanismo de acción parasimpaticolítico es el mismo a través del bloqueo de los receptores muscarínicos. Los efectos de la hioscina son principalmente a nivel periférico, como midriasis, disminución de la secreción de glándulas salivales, sudoríparas y glándulas a nivel bronquial. Se usa también por sus efectos terapéuticos antiespasmódicos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, así mismo tiene efectos deletéreos y no deseables a nivel central ya que es un antagonista de la acetilcolina importante para mantener el estado de vigilia causando así delirio, sedación y trastornos en la memoria. (3)

Por esta razón, se han desarrollado derivados de molécula adicionando radicales alquílicos (metilo y butilo) de manera que no puedan atravesar la barrera hematoencefálica, así evitando los efectos indeseables a nivel central y manteniendo los efectos terapéuticos a nivel periférico. A diferencia de la escopolamina, la atropina no ha sido susceptible de estos cambios estructurales a nivel molecular para limitar sus efectos a nivel central, lo que le confiere a estos derivados de la escopolamina una ventaja frente a la atropina. (15)

**Figura 5 Estructura molecular de fármacos antimuscarínicos de utilidad clínica (3)**



### **Butilbromuro de Hioscina**

Butilbromuro de Hioscina es un derivado de la hioscina que se extrae de las hojas del árbol de Duboisia encontrado que crece en Sudamérica y principalmente en Australia (13). Se registró por primera vez en Alemania en 1951 y se comercializó en 1952 (13). También se denomina bromuro de escopolamina-N-butilo, bromuro de n-butil-escopolamonio y butilescopolamina (11).

#### *Estructura química*

La fórmula molecular del butilbromuro de Hioscina es  $C_{21}H_{30}BrNO$  y tiene un peso molecular de 440,37KDa (11). Contiene una molécula de nitrógeno con cuatro enlaces diferentes a los grupos

químicos diferentes, por lo que es un compuesto de amonio cuaternario, es altamente polar debido a conserva su naturaleza polar independientemente del pH circundante (11). La unión de la hioscina al butilbromuro evita el movimiento de este fármaco a través de la barrera hematoencefálica (12).

### *Farmacología y Farmacocinética*

Estudios farmacológicos demuestran que el butilbromuro de hioscina es un fármaco anticolinérgico con alta afinidad por los receptores muscarínicos localizados en las células del músculo liso del tracto gastrointestinal, su acción anticolinérgica ejerce un efecto relajante muscular/espasmolítico (13). Tanto la atropina como la butilbromuro de hioscina tienen alta afinidad por los receptores M2 y M3, aunque la afinidad de la atropina es mayor que la del bromuro de butilo hioscina a nivel cardiaco (13).

Después de la administración intravenosa, la sustancia se distribuye rápidamente en los tejidos ( $t_{1/2} = 29$  min) (11). No pasa la barrera hematoencefálica (3) y la unión a proteínas plasmáticas es baja (11). Después de la administración intravenosa la concentración plasmática disminuye rápidamente y la semivida de eliminación varía entre 1 y 5 horas. El aclaramiento total es 1,2 L/min, de los cuales el 50% se excreta como medicamento inalterado a través de los riñones, la vía metabólica principal es en el hígado con la escisión hidrolítica del enlace éster (13). Los metabolitos que se excretan en los riñones se unen apenas a los receptores muscarínicos y no se considera que contribuyan al efecto del butilbromuro de hioscina (13). La eliminación después de la administración oral se realiza principalmente a través de la excreción fecal con un componente urinario menor (13). Por su naturaleza polar sólo se absorbe parcialmente (8%) después de la administración oral y la disponibilidad sistémica es inferior al 1% (11).

Entre sus características farmacocinéticas y dosis recomendadas en la actualidad son para su administración intravenosa o intramuscular 20 mg, con una vida media de 5 horas, no existe relación

entre la concentración plasmática y la actividad clínica. Con metabolismo hepático en un 50%, el cual produce compuestos inactivos desconocidos y eliminación renal, sin requerimiento de reducir la dosis en la disfunción renal y hepática, el 42% se recupera en la orina y el 37% en las heces. Para la administración oral, se absorbe menos del 10%, con un 90% de pérdidas en las heces y un 2% en la orina. (3).

### *Uso clínico*

El butil bromuro de hioscina bloquea la acción de la acetilcolina en los sitios parasimpáticos del músculo liso y las glándulas secretoras. Tanto sus efectos terapéuticos primarios como sus efectos secundarios se deben a este efecto (11).

En dosis bajas, tienen efectos autonómicos mínimos (8). Al ser un antagonista directo del receptor muscarínico, tienen acciones parasimpaticolíticas, como relajación del músculo liso en el intestino, vejiga, esfínter de la vejiga, pupila, secreciones, frecuencia cardíaca, tejido bronquiolar, a excepción de la estimulación del SNC (10). Usado comúnmente para aliviar los síntomas de cólico agudo renal o biliar y para reducir el espasmo durante esofagogastroduodenoscopia (3). Sus principales efectos se deben a:

1. Disminución de la motilidad del tracto gastrointestinal y de los tractos urogenitales, útil en el tratamiento de espasmos, observados en gastroenteritis, colitis, enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, cólico biliar, cistitis, cólico ureteral y dismenorrea primaria. Se utiliza para prevenir espasmos del tracto gastrointestinal antes de procedimientos radiológicos y diagnósticos invasivos, como colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colonoscopia (11).

2. Su acción inhibitoria sobre las glándulas en la cavidad oral, el tracto gastrointestinal y el tracto respiratorio provoca una reducción de su actividad, con una consiguiente reducción de las secreciones (11).

### *Efectos adversos*

El tipo y la gravedad de los efectos secundarios están estrechamente relacionados con el método de administración y resultan de una acción bloqueante de los ganglios dentro de la pared visceral, así como de la actividad antimuscarínica (11). Debido a que la absorción oral y la subsiguiente biodisponibilidad sistémica son tan bajas (8% y 1%, respectivamente), los efectos secundarios son mucho menos comunes a dosis estándar que con la dosis equivalente administrada por vía parenteral. Los posibles efectos secundarios o efectos adversos son numerosos, e incluyen casi todos los sistemas de órganos (11).

- Ocular: visión borrosa, fotofobia, aumento de la presión intraocular (11)
- Respiratorio: nariz seca, broncoespasmo (ocasional) (11).
- Cardiovascular: taquicardia, palpitaciones (11).
- Gastrointestinal: Estreñimiento, xerostomía, garganta seca (11).
- Renal: Retención urinaria y urgencia urinaria (3).

Por su estructura molecular el butilbromuro de hioscina no penetra en el sistema nervioso central (11), minimizando de este modo sus potenciales efectos secundarios neurológicos (12).

Butilbromuro de hioscina está contraindicado en miastenia gravis, y en megacolon / enfermedad de Hirschsprung. Además, no debe administrarse parenteralmente en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no tratado; taquicardia; hipertrofia de la próstata con retención urinaria; y estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal (11). Y se debe tener precaución en la lactancia y embarazo (3).

## **Problema de estudio**

Actualmente, la analgesia es un pilar fundamental que se debe garantizar durante el manejo anestésico óptimo de los pacientes llevados a cirugía. Para lograr este objetivo, existen diferentes medicamentos analgésicos entre los que se encuentra la butilbromuro de hioscina, usado de manera rutinaria principalmente en cirugías, urológicas y gastrointestinales, por sus efectos antiespasmódicos. La administración de este medicamento puede tener efectos benéficos como efectos adversos debido a su farmacodinamia a nivel sistémico.

Durante la revisión de la literatura se documentó la analogía tanto estructural como en los efectos farmacodinámicos de la butilbromuro de hioscina con la atropina por su efecto anticolinérgico. Sin embargo, posterior a esta revisión, en el cual se trató de evidenciar los efectos cardiovasculares secundarios a la administración de la butilbromuro de hioscina, se observa un vacío en la literatura de la relación dosis/respuesta del efecto cronotrópico de este medicamento en los pacientes bajo anestesia general. Así mismo, no existen recomendaciones a favor o en contra del uso del mismo durante el manejo perioperatorio en pacientes con riesgo cardiovascular.

A pesar del vacío en la literatura de los efectos cardiovasculares secundarios de la butilbromuro de hioscina, la administración de este medicamento en la práctica anestésica en el Hospital Simón Bolívar de la Subred Norte se realiza de forma rutinaria por sus propiedades analgésicas durante y posterior al acto quirúrgico.

Por lo tanto, este estudio busca analizar el efecto cardiovascular de la butilbromuro de hioscina, administrada con fines analgésicos, en pacientes que fueron sometidos a anestesia general entre enero y marzo de 2019, según información de la base de datos del departamento.

## **Justificación**

Posterior a una revisión amplia de la literatura se evidencio la similitud de la butilbromuro de hioscina y la atropina, con semejanzas tanto en su estructura molecular y en sus propiedades farmacodinámicas, sin embargo, el empleo de cada una varia de forma sustancial, usándose la atropina para efecto cronotrópico positivo ante bradicardia y empleándose la butilbromuro de hioscina para efectos analgésico y antiespasmódico.

De esta forma, se puede inferir que la administración de butilbromuro de hioscina también tendría efectos cronotrópicos positivos, encontrándose un vacío en la literatura frente a esta suposición, ya que no se conoce hasta el momento de manera precisa si el aumento de la frecuencia cardiaca se presenta en todos los pacientes, en qué porcentaje y al cuanto tiempo posterior a la administración del medicamento. De la misma manera, no se encuentra en la literatura si existe una relación dosis/respuesta de este efecto, y más importante aún si es seguro administrar en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular perioperatorio aumentado.

A pesar de que no existe evidencia concluyente para responder estos interrogantes, se observa que la butilbromuro de hioscina como analgésico y antiespasmódico es de uso frecuente en la práctica médica, incluyendo el manejo analgésico intraoperatorio; sin que se tenga en cuenta sus propiedades cronotrópicas positivas y efectos cardiovasculares, los cuales pueden ser perjudiciales en algunos pacientes.

Por lo cual, este estudio pretende evaluar de manera retrospectiva los efectos cardiovasculares de la butilbromuro de hioscina para fines analgésicos en pacientes entre 18 y 65 años sometidos a anestesia general entre enero y mayo de 2019. De esta manera, se realizará un aporte a la literatura para un manejo más seguro de este medicamento en el entorno perioperatorio; y así mismo, se pueda establecer las bases teóricas para que en el futuro se realicen recomendaciones en población con riesgo cardiovascular.

## **Objetivo General**

- Describir retrospectivamente los efectos cardiovasculares posterior a la administración de butilbromuro de hioscina en pacientes entre los 18 a 65 años bajo anestesia general entre enero y mayo de 2019.

## **Objetivos Específicos**

- Describir si existe una relación dosis/respuesta de los efectos cardiovasculares con la administración de la butilbromuro de hioscina
- Describir el porcentaje de la población que tuvo aumento de la frecuencia cardiaca y/o tensión arterial posterior a la administración de la butilbromuro de hioscina
- Señalar el tiempo de inicio de los cambios cardiovasculares posterior a la administración de butilbromuro de hioscina
- Documentar las características demográficas de los pacientes que hicieron parte del estudio

## **Metodología**

### *Tipo y diseño general del estudio*

Se realizará un estudio descriptivo, transversal, de carácter retrospectivo, en el que se examinará y analizará las variables hemodinámicas de los pacientes registrados en la base de datos del departamento de Anestesiología del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte de la ciudad de Bogotá entre enero y mayo de 2019. Este tipo de estudio nos permitirá observar la asociación entre la exposición a butilbromuro de hioscina y los cambios en la frecuencia cardiaca y la tensión arterial de los pacientes identificados, para así realizar recomendaciones sobre el uso seguro de este medicamento.

### *Sujetos de estudio*

Pacientes entre 18 a 65 años, quienes se presentaron entre enero y mayo de 2019 al Hospital Simón Bolívar, Subred Norte de la ciudad de Bogotá, con una patología quirúrgica y fueron llevados a cirugía electiva bajo anestesia general de manera ambulatoria u hospitalizados y que hayan recibido butilbromuro de hioscina dentro del esquema analgésico perioperatorio entre enero y mayo de 2019.

### *Selección de la muestra*

Pacientes registrados en la base de datos del departamento de Anestesiología del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte de la ciudad de Bogotá, sin antecedente cardiovascular con clasificación de bajo riesgo perioperatorio según la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA I y ASA II), que hayan sido llevados a cirugía electiva bajo anestesia general entre enero y mayo de 2019 y se le haya administrado analgesia intraoperatoria con butilbromuro de hioscina.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte

- Paciente con edad entre 18 a 65 años
- Paciente ASA I y ASA II
- Cirugía electiva

### **Criterios de exclusión**

- Paciente con antecedentes cardiovasculares (Hipertensión arterial, enfermedad coronaria , angina, falla cardíaca, arritmias, bloqueos de rama, bloqueos auriculoventriculares)
- Paciente quien este recibiendo medicamentos antihipertensivos o betabloqueadores
- Cirugía de urgencia
- Mujeres embarazadas
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado
- Paciente con hiperplasia prostática o retención urinaria
- Paciente con sangrado masivo
- Paciente con inestabilidad hemodinámica
- Hipersensibilidad a la butilbromuro de hioscina
- Paciente con enfermedad gastrointestinal (estenosis pilórica, íleo paralítico, megacolon)
- Paciente con despertar intraoperatorio o profundidad anestésica inadecuada para el estímulo quirúrgico
- Pacientes que se les administre durante el acto anestésico medicamentos vasopresores o medicamentos que afecten la frecuencia cardíaca (adrenalina, noradrenalina, etilerina, fenilefrina, dopamina, dobutamina, atropina, ketamina, meperidina, succinilcolina, neostigmine, pancuronio)

### *Tamaño de la muestra*

Se analizarán todos los pacientes de la base de datos del servicio de Anestesiología del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte, que hayan sido llevados a procedimiento quirúrgico bajo anestesia general y se les haya administrado butilbromuro de hioscina dentro del esquema analgésico perioperatorio entre enero y mayo de 2019.

### *Unidad de análisis y observación*

- Frecuencia cardíaca y tensión arterial dentro de los primeros 6 minutos posterior a la administración de butilbromuro de hioscina. Se analizará todo cambio en estas variables hemodinámicas ya que se excluirán todos los pacientes en el que se reporte despertar intraoperatorio o inadecuada profundidad anestésica y así mismo se excluirán los pacientes a los que se les administre durante el acto anestésico medicamentos que tengan efecto vasopresor o efecto sobre la frecuencia cardíaca con el objetivo de evitar interacciones farmacológicas o cambios hemodinámicos no atribuibles a la butilbromuro de hioscina.
- Dosis administrada de butilbromuro de hioscina usada según kilogramo de peso

### *Procedimiento para la recolección de información*

Se revisará retrospectivamente la base de datos del departamento de Anestesiología del Hospital Simón Bolívar, Subred Norte de la ciudad de Bogotá y se tomarán los datos de la frecuencia cardíaca y tensión arterial de todo paciente a quien durante el intraoperatorio se le administro butilbromuro de hioscina.

### *Instrumentos de medición*

Los pacientes con clasificación de estado físico ASA I y ASA II requieren según las recomendaciones de *America Society of Anesthesiologist* una monitoria básica que incluye electrocardiograma de tres derivaciones, presión arterial no invasiva, pulsoximetría, capnografía y temperatura. Basados en estas recomendaciones las variables cardiovasculares que se van a medir en este estudio se recolectaron así:

*Frecuencia Cardiaca:* Visoscopio con registro de electrocardiograma 3 o 5 derivaciones y en el que se observara la frecuencia cardiaca basal y frecuencia cardiaca desde el minuto 0 hasta el minuto 6 posterior a la administración de butilbromuro de hioscina.

*Tensión arterial:* Presión arterial no invasiva por medios oscilométricos con tensiómetro de inflado automático intermitente con mediciones cada minuto.

### **Variables para responder la pregunta**

<b>Nombre</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de medición</b>
ASA	Sistema de clasificación para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente	Sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists	Variable Cualitativa politómica ordinal <ul style="list-style-type: none"><li>- I: Paciente sano.</li><li>- II: Paciente con patología controlada.</li><li>- III: paciente con patología. descompensada que no amenaza la vida</li><li>- IV: paciente con patología. descompensada que amenaza constantemente la vida.</li></ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- V: Paciente que no se espera que sobreviva en las próximas 24 horas con o sin cirugía.</li> <li>- VI: Muerte cerebral.</li> </ul>
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en años.	Numero de años cumplidos hasta el ultimo cumpleaños	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 - 65 años</li> </ul>
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Variable Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> <li>● Femenino</li> <li>● Masculino</li> </ul>
Peso	Masa del cuerpo	Resultado de la medida de una bascula, en kg	Variable cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 - 150 kg</li> </ul>
Antecedentes	Información sobre la salud de una persona lo cual permite manejar y darle seguimiento a su propia información de salud.	Información sobre enfermedades medicas conocidas	Variable cualitativa politómica nominal <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diabetes Mellitus tipo 1-2</li> <li>● Hipertensión arterial</li> <li>● Enfermedad coronaria</li> <li>● Falla cardiaca</li> <li>● Enfermedad Renal Crónica</li> <li>● Enfermedad cerebrovascular</li> <li>● Ninguno</li> </ul>
Cirugía	Rama de la medicina que se dedica a curar enfermedades por medio	Procedimiento quirúrgico realizado.	Variable Cualitativa politómica nominal

	de operaciones.		
FC Basal	Número de veces que el corazón late por minuto.	Frecuencia cardiaca registrada al ingreso al quirófano	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 - 150 lpm</li> </ul>
TA Basal	Tensión de la pared vascular por la contracción cardiaca	Presión arterial registrada al ingreso al quirófano	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión sistólica: 90 - 200 mmHg</li> <li>- Presión diastólica: 40 - 110 mmHg</li> </ul>
Dosis	Cantidad de principio activo de un medicamento	Cantidad de Butilbromuro de hioscina administrado en bolo, expresado mg	Variable cuantitativa continua <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 - 20 mg</li> </ul>
FC - minuto 0	Número de veces que el corazón late por minuto antes de la administración de Butilbromuro de hioscina	Frecuencia cardiaca registrada antes de la administración de butilbromuro de hioscina	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 - 150 lpm</li> </ul>
TA – minuto 0	Tensión sobre la pared vascular por las contracciones cardiacas antes de la administración de butilbromuro de hioscina	Presión arterial registrada antes de la administración de butilbromuro de hioscina	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>- Presión sistólica: 90 - 200 mmHg</li> <li>- Presión diastólica: 40 - 110 mmHg</li> </ul>
FC – minuto 1 al 6	Número de veces que el corazón late por minuto entre el primer y sexto minuto posterior a la administración de	Frecuencia cardiaca registrada del minuto 1 al minuto 6 posterior a la administración de Butilbromuro de hioscina	Variable cuantitativa de razón <ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 - 150 lpm</li> </ul>

	butilbromuro de hioscina		
TA – minuto 1 al 6	Tensión ejercida sobre la pared vascular por efecto de la contracción cardiaca entre el primer y sexto minuto posterior a la administración de butilbromuro de hioscina	Presión arterial medida en milímetros de mercurio del minuto 1 al minuto 6 posterior a la administración de butilbromuro de hioscina	Variable cuantitativa de razón - Presión sistólica: 90 - 200 mmHg - Presión diastólica: 40 – 110 mmHg

## **Plan de análisis de los resultados**

### *Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables.*

Una vez recolectada la información proveniente de la base de datos, se construirá una base de datos en Excel, la cual se organizará por dosis por kilogramo de peso de butilbromuro de hioscina y se relacionará con datos de la frecuencia cardiaca y tensión arterial a los 0, 1, 2, 3, 4, 5 y 6 minutos. Se procederá a realizar análisis del cambio progresivo en porcentajes de las variables hemodinámicas tomadas después de la administración de butilbromuro de hioscina en comparación con el minuto 0. Este porcentaje se evaluará de manera general según la dosis promedio usada y se realizará evaluación subgrupal según las dosis por kilogramo de butilbromuro de hioscina encontradas.

Se estimarán las siguientes herramientas estadísticas descriptivas: se hará un análisis univariado. Las variables cualitativas se determinarán con frecuencias absolutas y relativas y las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar para las de distribución normal y mediana y rango intercuartílico para datos sin distribución normal.

Una vez obtenidos los resultados se evaluará inicialmente el porcentaje de pacientes que tuvieron cambios hemodinámicos posterior a la administración de butilbromuro de hioscina. Posteriormente, se evaluará tiempo promedio de inicio del efecto cardiovascular en los pacientes que lo presentaron y así mismo se evaluará si existe alguna relación entre la dosis y el efecto observado.

### *Programas a utilizar para análisis de datos.*

Se realizará con el software estadístico IBM-SPSS adicional a la herramienta de análisis de datos de Microsoft Excel.

## **Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos**

Se garantizarán los aspectos éticos de la investigación siguiendo los principios básicos de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Se seguirán las normas científicas y técnicas de acuerdo a la resolución número 8430 de 1993, con la valoración del estudio según comité de ética médica, de la Subred Norte E.S.E. De acuerdo a esta resolución este estudio se trata de una investigación sin riesgo, debido a que el uso de butilbromuro de hioscina está aprobado por el INVIMA para fines analgésicos y se encuentra dentro de los protocolos de anestesiología institucional.

No se realizará ninguna intervención o se indicará modificación de los medicamentos usados durante el acto anestésico. Se hará una revisión de los record de anestesia siempre y cuando se considere que el formato 1 no brinda la información suficiente para incluir o excluir a un paciente del estudio, se excluyen del estudio población vulnerable como embarazadas y niños.

Los resultados del estudio se publicarán como trabajo de grado respetando la integridad del paciente manteniendo la información anónima. Los datos se almacenarán de manera segura según las consideraciones éticas de las bases de datos de salud y cumpliendo los principios que se estipulan en la declaración de Helsinki con respecto al acceso a la información de los pacientes, confidencialidad, información anónima, integridad de la información, documentación, administración y políticas.

## **Utilización y difusión de resultados**

Los resultados de este estudio se presentarán en el servicio de Anestesiología del Hospital Simón Bolívar de la Subred Norte y en eventos científicos de la misma institución, así mismo se hará una presentación y sustentación en la Universidad El Bosque como proyecto de grado con el animo de optar por el titulo de anesthesiologo.

Los resultados de este estudio se desean analizar para extraer conclusiones que mejoren la práctica médica y anestésica en relación con el uso de la butilbromuro de hioscina y así mejorar el resultado perioperatorio.

Se brinda un reconocimiento especial al Hospital Simón Bolívar de la Subred Norte de la ciudad de Bogotá, por permitir la recolección de los datos para la realización de este proyecto, de manera que es de vital importancia su participación para aportar conocimiento al área de la salud a través de los resultados presentados.

## Presupuesto

RUBRO	CANTIDAD	VALOR INDIVIDUAL	VALOR TOTAL
<b>RECURSOS HUMANOS</b>			
Horas empleadas por los investigadores	300 horas	\$20.000	\$6.000.000
Asesor temático	120 horas	\$60.000	\$7.200.000
Asesor metodológico	120 horas	\$60.000	\$7.200.000
Bioestadístico	40 horas	\$40.000	\$1.600.000
<b>RECURSO FISICO</b>			
Computador portátil	1	\$3.000.000	\$3.000.000
Software y servicio técnico	1	\$300.000	\$300.000
Memoria USB	1	\$20.000	\$20.000
Impresión protocolo	2	\$10.000	\$20.000
Impresión de hojas de vida	2	\$2.000	\$4.000
<b>MATERIAL BIBLIOGRAFICO</b>			
Internet	1	\$150.000	\$150.000
Análisis estadístico	1	\$300.000	\$300.000
Transporte asesorías	30	\$5.000	\$150.000
<b>TOTAL GENERAL</b>			<b>\$25.944.000</b>

## Cronograma

Año 2017

No	Actividad	mar	abr	may	jun	jul	ago	sept	oct	nov	dic
1	Formulación del problema de investigación	X	X	X	X						
2	Revisión de literatura sobre problema de investigación					X					
3	Formulación de marco teórico						X	X	X		
4	Hipótesis, términos y variables									X	X

Año 2018

No	Actividad	ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	ago	sept	oct	nov	dic
5	Selección método y diseño	X	X										
6	Planteamiento de la metodología			X	X								
7	Presentación de resumen del proyecto ante Comité científico de la Subred Norte					X							
8	Corrección del planteamiento y metodología del proyecto						X						
9	Verificación del Proyecto por parte del Asesor metodológico							X					
10	Ajuste del proyecto para presentación al Comité de la Subred Norte								X				
11	Recolección de Cartas y formulación para la Presentación de proyecto al Comité científico de la Subred Norte									X			
12	Presentación de proyecto al Comité científico de la Subred Norte										X		

13	Correcciones del proyecto del Comité científico de la Subred Norte													X	X
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---

Año 2019 - 2020

No	Actividad	ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	ago	sept	oct	nov	dic	ene
14	Correcciones del proyecto del Comité científico de la Subred Norte	X	X											
15	Correcciones del asesor metodológico			X	X									
16	Presentación de proyecto corregido a comité científico de la Subred Norte					X								
17	Presentación a comité de Ética Médica de la subred Norte						X							
18	Espera de respuesta de comité de Ética Médica de la Subred Norte							X						
19	Revisión de base de datos del departamento de Anestesiología								X					
20	Recolección, organización y procesamiento de los datos									X				
21	Análisis de resultados										X	X		
22	Presentación final de proyecto ante la universidad, hospital y publicación.												X	
23	Presentación final de proyecto ante la universidad, hospital y publicación.													X

## Resultados

Un total de 52 pacientes se recolectaron de la base de datos del Hospital Simón Bolívar a los cuales le administraron Butilbromuro de hioscina intraoperatoriamente, de los cuales se excluyeron 24 pacientes por que no cumplían con los criterios de inclusión y/o presentaban criterios de exclusión, de ellos se excluyeron 11 pacientes que recibieron cuidados anestésicos monitorizados y 10 pacientes que recibieron anestesia regional (anestesia regional neuroaxial y/o anestesia regional periférica), con un total de 31 pacientes que recibieron buril bromuro de hioscina bajo anestesia general, de estos 31 pacientes se excluyeron 3 pacientes los cuales tenían clasificación ASA III, para un total de 28 pacientes para el análisis.

### *Características de los pacientes*

Veintiocho pacientes fueron elegibles para el análisis del estudio. Las características de los pacientes se enumeran en la Tabla 6. Dentro de los hallazgos demográficos se encontró una relación hombre:mujer 9:19, con una edad promedio de 44.57 años, una clasificación ASA I y II similar en nuestros pacientes, un peso promedio de 62.6 kilogramos, y con variedad en la presentación de comorbilidades asociadas sin predominancia de ninguna de los antecedentes patológicos interrogados (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad renal crónica y otros (artrosis, hipotiroidismo, obesidad, parálisis cerebral, síndrome convulsivo, distonía, síndrome constitucional))

**Tabla 6 Hallazgos demográficos***Hallazgos demográficos*

Pacientes	Numero
Genero	Hombre: mujer 9:19
Edad	44.57 promedio (rango; 19-65 años)
ASA	
I	13
II	15
Peso	62.6 promedio (rango; 42-90 kilogramos)
Antecedentes	
Diabetes Mellitus Tipo 1-2	1
Hipertensión arterial	2
Enfermedad renal crónica	0
Ninguno	13
Otros	10

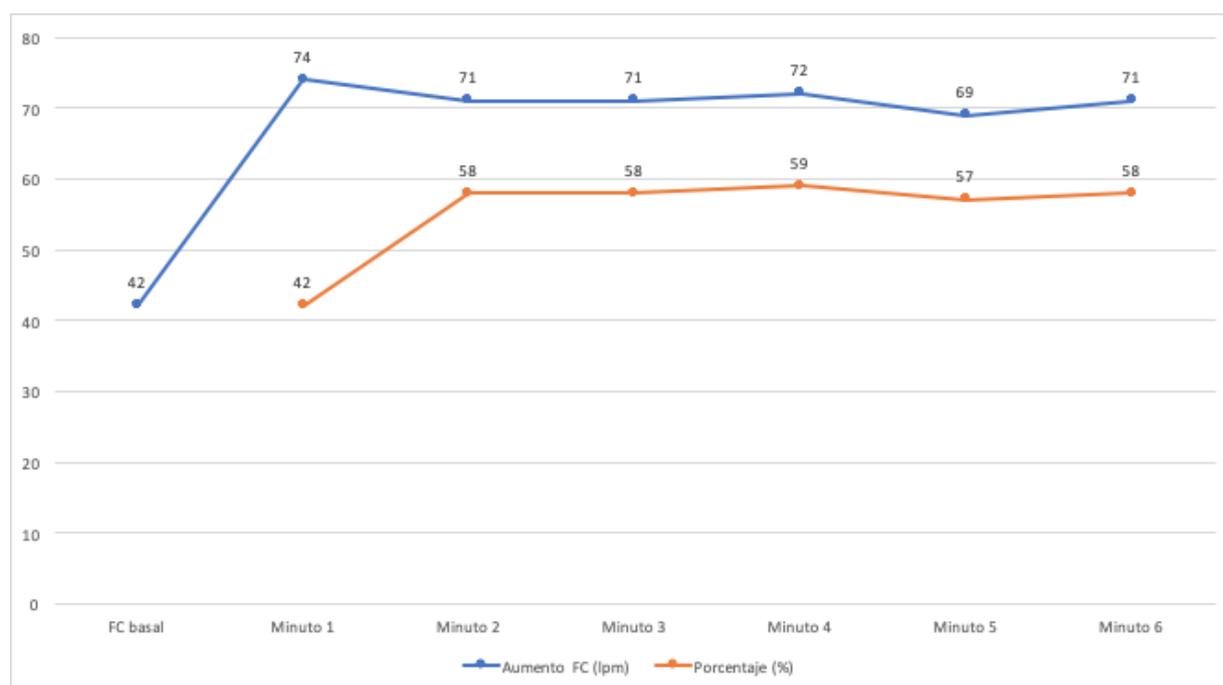
*Frecuencia cardiaca*

Los 28 pacientes de este estudio recibieron una dosis promedio de 0.15 mg/kg, posterior a la cual se encontró incrementos de 42%, 58%, 58%, 59%, 57% y 58 % en los minutos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 respectivamente (Tabla 7 y Figura 6). Adicionalmente, se observó que posterior a la administración de butil bromuro de hioscina se encontró un aumento de la frecuencia cardiaca en 24 de los 28 pacientes (85%) al primer minuto y en 27 de los 28 pacientes (96%) a partir del segundo minuto que se mantuvo hasta el minuto numero 6.

**Tabla 7 Promedio de incremento de la frecuencia cardiaca con una dosis promedio de 0.15mg/kg**

	FC basal	Minuto 1	Minuto 2	Minuto 3	Minuto 4	Minuto 5	Minuto 6
<b>FC (lpm)</b>	42	74	71	71	72	69	71
<b>Porcentaje incremento</b>		42%	58%	58%	59%	57%	58%

**Figura 6 Promedio de incremento de frecuencia cardiaca con dosis promedio 0.15mg/kg**



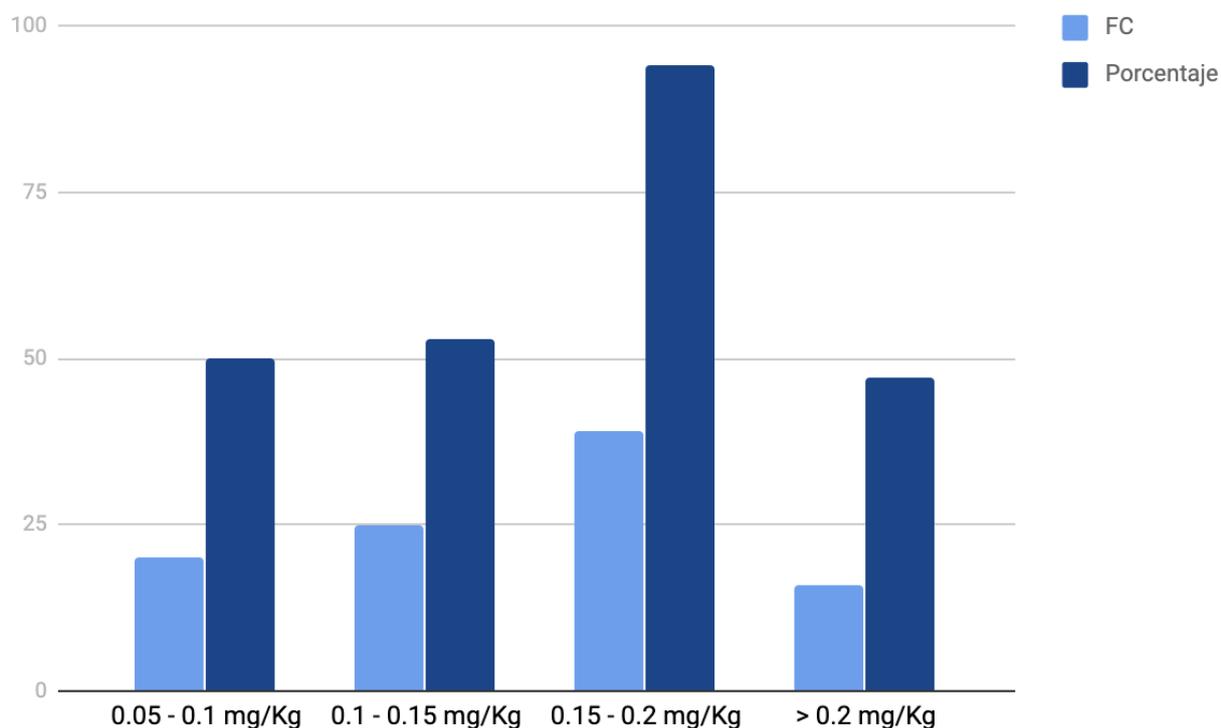
Posteriormente se realizo un análisis detallado de la frecuencia cardiaca de acuerdo a la dosis administrada, dividiendo los pacientes en 4 grupos. El primer grupo representa aquellos pacientes con una dosis 0.05 a 0.1 mg/kg de butilbromuro de hioscina; segundo grupo dosis de 0.1 a 0.15 mg/kg; tercer grupo dosis de 0.15 a 0.2 mg/kg y cuarto grupo pacientes con dosis mayor de 0.2 mg/kg.

En el primer grupo se obtuvo un incremento promedio de 20.1 latidos por minuto (lpm) que representa el 50% con respecto a la frecuencia cardiaca previa a la administración de la butilbromuro de hioscina. En el segundo grupo incremento de 25.1 lpm (53%), tercer grupo incremento de 39 lpm (94%) y finalmente en el ultimo grupo la frecuencia cardiaca aumento 16 lpm (47%) (Tabla 8 y Figura7).

**Tabla 8 Incremento máximo de la frecuencia cardiaca promedio según dosis**

DOSIS	AUMENTO FC (lpm)	PORCENTAJE AUMENTO
0.05 - 0.1 Mg/kg	22	54%
0.1 - 0.15 Mg/kg	28.9	61%
0.15 - 0.2 Mg/kg	42	102%
> 0.2 mg/kg	18.7	53%

**Figura 7 Incremento máximo de frecuencia cardiaca promedio según dosis**

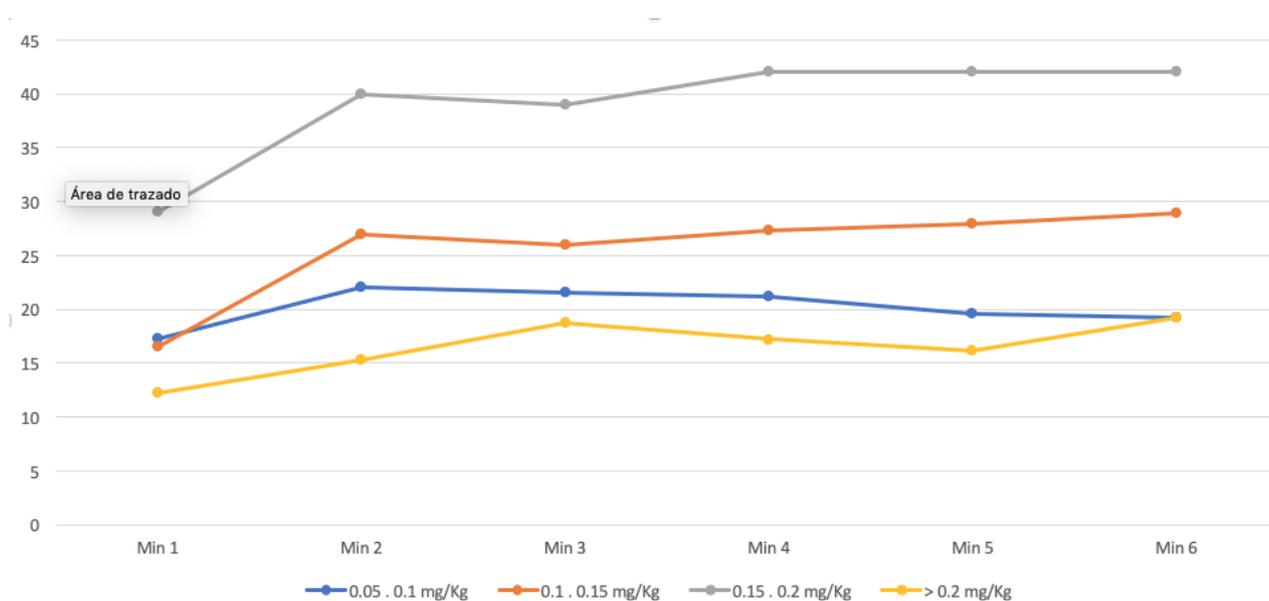


Los resultados detallados de la frecuencia cardiaca a través del tiempo en el minuto 1, 2, 3, 4, 5 y 6 con respecto a la dosis de los 28 pacientes del estudio se muestra en la Tabla 9 y Figura 8.

**Tabla 9 Incremento de frecuencia cardiaca según dosis del minuto 1 al minuto 6**

Dosis	Min 1	Min 2	Min 3	Min 4	Min 5	Min 6	Pacientes
0.05 - 0.1 mg/Kg	17.3 (40%)	22 (54%)	21.5 (54%)	21.2 (54%)	19.6 (50%)	19.2 (49.2%)	11
0.1 - 0.15 mg/Kg	16.5 (35%)	26.9 (56%)	26 (55%)	27.3 (57%)	27.9 (59%)	28.9 (61%)	8
0.15 - 0.2 mg/Kg	29 (70%)	40 (96%)	39 (94%)	42 (102%)	42 (102%)	42 (102%)	3
> 0.2 mg/Kg	12.2 (39%)	15.3 (48%)	18.7 (53%)	17.2 (50%)	16.2 (46%)	19.2 (49%)	6

**Figura 8 Comparación del incremento de frecuencia cardiaca según dosis del minuto 1 al minuto 6**



Una vez se obtuvieron todos los resultados de cambios de la frecuencia cardiaca y tensión arterial posterior a la administración de butil bromuro de hioscina, se procedió a realizar un análisis estadístico de las variables para determinar si existía una significancia estadística en los cambios hemodinámicos. Para esto, se uso el programa IBM-SPSS, debido a que el tamaño de la muestra fue pequeña y la distribución de la población fue normal, se decidió aplicar la prueba t de student para mediciones repetitivas con variables apareadas, teniendo en cuenta los valores previos y posterior a la administración de la butil bromuro de hioscina, y de esta manera se eliminaron sesgos por factores de confusión.

Se realizó esta prueba con los cambios de la frecuencia cardiaca según las cuatro diferentes dosis de butil bromuro de hioscina en la que se dividió la muestra, se tomo como referencia un intervalo de confianza de 95% para evaluar valores de la p con significancia estadística. Los resultados del análisis estadístico se detallan en la Tabla 10, Tabla 11, Tabla 12 y Tabla 13.

**Tabla 10 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis de 0.05 - 0.1 mg/kg**

		Prueba de muestras relacionadas							
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral) <b>valores p</b>	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	FC min 0 - FC min 1	-17,273	13,290	4,007	-26,201	-8,345	-4,311	10	,002
Par 2	FC min 0 - FC min 2	-22,000	11,593	3,495	-29,788	-14,212	-6,294	10	,000
Par 3	FC min 0 - FC min 3	-21,545	11,894	3,586	-29,536	-13,555	-6,008	10	,000
Par 4	FC min 0 - FC min 4	-21,273	12,026	3,626	-29,352	-13,194	-5,867	10	,000
Par 5	FC min 0 - FC min 5	-19,636	10,911	3,290	-26,967	-12,306	-5,969	10	,000
Par 6	FC min 0 - FC min 6	-19,273	10,762	3,245	-26,503	-12,043	-5,940	10	,000

**Tabla 11 Análisis estadístico de variable de frecuencia cardiaca con dosis de 0.1 - 0.15 mg/kg**

		Prueba de muestras relacionadas							
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	FC min 0 - FC min 1	-16,500	15,919	5,628	-29,809	-3,191	-2,932	7	,022
Par 2	FC min 0 - FC min 2	-26,875	12,766	4,514	-37,548	-16,202	-5,954	7	,001
Par 3	FC min 0 - FC min 3	-26,000	14,726	5,206	-38,311	-13,689	-4,994	7	,002
Par 4	FC min 0 - FC min 4	-27,250	13,079	4,624	-38,185	-16,315	-5,893	7	,001
Par 5	FC min 0 - FC min 5	-27,875	12,733	4,502	-38,520	-17,230	-6,192	7	,000
Par 6	FC min 0 - FC min 6	-28,875	10,829	3,829	-37,928	-19,822	-7,542	7	,000

**Tabla 12 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis de 0.15 - 0.2 mg/kg**

		Prueba de muestras relacionadas							
		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	FC min 0 - FC min 1	-29,000	19,079	11,015	-76,394	18,394	-2,633	2	,119
Par 2	FC min 0 - FC min 2	-40,000	10,000	5,774	-64,841	-15,159	-6,928	2	,020
Par 3	FC min 0 - FC min 3	-39,000	17,059	9,849	-81,376	3,376	-3,960	2	,058
Par 4	FC min 0 - FC min 4	-42,000	19,053	11,000	-89,329	5,329	-3,818	2	,062
Par 5	FC min 0 - FC min 5	-42,000	17,349	10,017	-85,098	1,098	-4,193	2	,052
Par 6	FC min 0 - FC min 6	-42,333	19,399	11,200	-90,524	5,857	-3,780	2	,063

**Tabla 13 Análisis estadístico de variables de frecuencia cardiaca con dosis mayor de 0.2 mg/kg**

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	FC min 0 - FC min 1	-12,167	18,126	7,400	-31,189	6,856	-1,644	5	,161
Par 2	FC min 0 - FC min 2	-15,333	21,030	8,586	-37,403	6,736	-1,786	5	,134
Par 3	FC min 0 - FC min 3	-18,667	17,963	7,333	-37,518	,184	-2,545	5	,052
Par 4	FC min 0 - FC min 4	-17,167	18,368	7,499	-36,442	2,109	-2,289	5	,071
Par 5	FC min 0 - FC min 5	-16,167	16,630	6,789	-33,619	1,286	-2,381	5	,063
Par 6	FC min 0 - FC min 6	-19,167	8,424	3,439	-28,007	-10,326	-5,573	5	,003

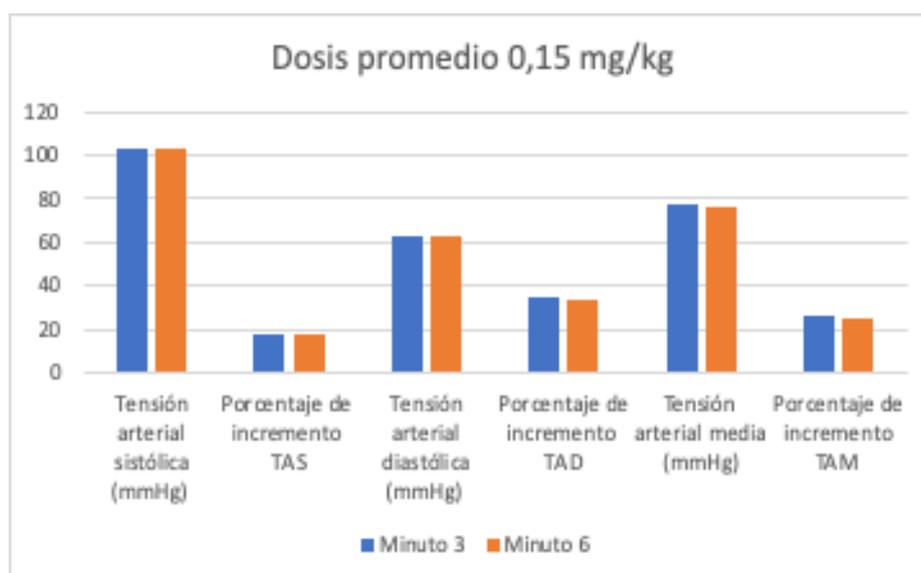
### *Tensión arterial*

Al analizar los cambios en la tensión arterial con la dosis promedio de 0.15 mg/kg, se encontró incrementos de la tensión arterial sistólica de 18% al minuto 3 y 6, incremento de la tensión arterial diastólica 35 y 33% al minuto 3 y 6 respectivamente e incremento de la tensión arterial media de 26 y 25% al minuto 3 y 6 respectivamente (Tabla 10 y figura 9). Por otro lado, se observó que la tensión arterial media aumentó en 15 de los 28 pacientes (53.6%) al minuto 3 posterior a la administración de butil bromuro de hioscina y cuando se siguió observando los pacientes hasta el minuto número 6 se observó que el incremento se presentó en 26 de los 28 pacientes (92.8%).

**Tabla 14 Promedio de incremento Tensión arterial con una dosis promedio de 0.15mg/kg**

Minuto	Minuto 0	Minuto 3	Minuto 6
Tensión arterial sistólica (mmHg)	87	103,07	102,9
Porcentaje de incremento TAS		18%	18%
Tensión arterial diastólica (mmHg)	47.5	63,35	62,71
Porcentaje de incremento TAD		35%	33%
Tensión arterial media (mmHg)	61	77	76
Porcentaje de incremento TAM		26%	25%

**Figura 9 Promedio de incremento de frecuencia cardiaca con dosis promedio 0.15mg/kg**

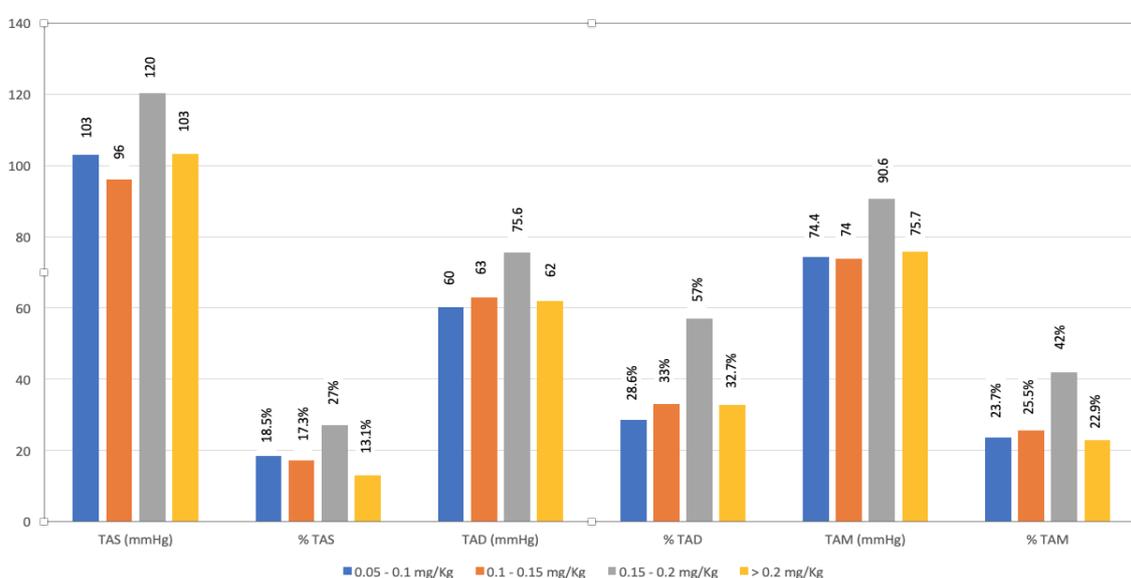


Al realizar un análisis detallado de la tensión arterial promedio (sistólica, diastólica y media) de acuerdo a la dosis administrada, dividiendo los pacientes en 4 grupos y teniendo en cuenta los valores iniciales de presión arterial previo a la administración del medicamento, se observó que en el grupo 1 (0,05 - 0,1 mg/kg) se obtuvo un incremento promedio de la tensión arterial sistólica hasta 103 mmHg que representa el 18,55%, tensión arterial diastólica hasta 60,15 mmHg, que representa el 28,68% y tensión arterial media hasta 74,45 mmHg que representa el 23,7%. En el grupo 2 (0,1 - 0,15 mg/kg) se observa un incremento la tensión arterial sistólica hasta 96,05 mmHg (17,35%), tensión arterial diastólica hasta 62,9 mmHg (33%), tensión arterial media hasta 73,92 mmHg (25,5%). En el grupo 3 (0,15 - 0,2 mg/kg) incremento la tensión arterial sistólica hasta 120,45 mmHg (26,95%), tensión arterial diastólica hasta 75,6 mmHg (56,95%) y tensión arterial media hasta 90,6 mmHg (42%) y finalmente en el último grupo 4 (>0,2 mg/kg), la tensión arterial sistólica incremento hasta 103,35 mmHg (13,1%), tensión arterial diastólica hasta 62,06 mmHg (32,73%) y tensión arterial media hasta 75,71 mmHg (22,9%) (Tabla 11 y Figura 10).

**Tabla 15 Incremento máximo de la Tensión arterial promedio según dosis**

DOSIS (mg/kg)	Tensión arterial sistólica (mmHg)	% de aumento de TAS	Tensión arterial diastólica (mmHg)	% de aumento de TAD	Tensión arterial media (mmHg)	% de aumento de TAM
0.05 - 0.1	103	18,55%	60,15	28,68%	74,45	23,70%
0.1 - 0.15	96,05	17,35%	62,9	33%	73,92	25,52%
0.15 - 0.2	120,45	26,95%	75,6	56,95%	90,6	42%
> 0.2	103,35	13,10%	62,06	32,73%	75,71	22,9%

**Figura 10 Incremento máximo de frecuencia cardiaca promedio según dosis**



Los resultados detallados de la tensión arterial (sistólica, diastólica y media) a través del tiempo en el minuto 3 y 6 con respecto a la dosis de los 28 pacientes del estudio se muestra en la Tabla 12.

**Tabla 16 Incremento de la tensión arterial según dosis al minuto 3 y 6**

Dosis mg/kg	TAS (mmHg)		TAD (mmHg)		TAM (mmHg)	
	Min 3	Min 6	Min 3	Min 6	Min 3	Min 6
0.05 - 0.1	103,2 (18,2%)	102,8 (18,9%)	61,9 (32,45%)	58,4 (24,9%)	75,8 (25,5%)	73,1 (21,9%)
0.1 - 0.15	98 (20,1%)	94,1 (14,6%)	64,5 (36,5%)	61,3 (29,5%)	75,6 (28,7%)	72,25 (22,3%)

0.15 - 0.2	115,6 (22,3%)	125,3 (31,6%)	73,6 (53,3%)	77,6 (60,6%)	87,6 (38%)	93,6 (46%)
> 0.2	103,1 (12,6%)	103,6 (13,6%)	59,3 (26,3%)	64,8 (39,1%)	73,8 (19,5%)	77,6 (26,3%)

Posterior a obtener los resultados de los cambios de la tensión arterial al minuto 3 y al minuto 6 posterior a la administración de butil bromuro de hioscina en los cuarto grupos, se procedió a realizar análisis estadístico con la prueba t de student de variables apareadas estableciendo un intervalo de confianza de 95%, similar a como se realizó con los cambios de la frecuencia cardiaca para evaluar si los resultados tienen significancia estadística, estableciendo para tal un valor de  $p < 0.05$ .

**Tabla 17 Análisis estadístico de variables de tensión arterial media con dosis de 0.05 - 0.1 mg/kg, 0.1-0.15 mg/kg, 0.15-0.2mg/kg y mayor de 0.2 mg/kg**

		Prueba de muestras relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Diferencias relacionadas							
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
Inferior	Superior								
Par 1	TAM(0,05-0,1) min 0 - TAM(0,05-0,1) min 3	-17,2727	11,0643	3,3360	-24,7058	-9,8396	-5,178	10	,000
Par 2	TAM(0,05-0,1) min 0 - TAM(0,05-0,1) min 6	-14,6364	12,3391	3,7204	-22,9259	-6,3468	-3,934	10	,003
Par 3	TAM(0,1-0,15) min 0 - TAM(0,1-0,15) min 3	-16,2500	9,0040	3,1834	-23,7775	-8,7225	-5,105	7	,001
Par 4	TAM(0,1-0,15) min 0 - TAM(0,1-0,15) min 6	-12,8750	9,8769	3,4920	-21,1323	-4,6177	-3,687	7	,008
Par 5	TAM(0,15-0,2) min 0 - TAM(0,15-0,2) min 3	-24,6667	10,1160	5,8405	-49,7962	,4629	-4,223	2	,052
Par 6	TAM(0,15-0,2) min 0 - TAM(0,15-0,2) min 6	-30,6667	17,0392	9,8376	-72,9943	11,6610	-3,117	2	,089
Par 7	TAM(mayor de 0,2) min 0 - TAM(mayor de 0,2) min 3	-11,8333	20,6535	8,4318	-33,5078	9,8412	-1,403	5	,219
Par 8	TAM(mayor de 0,2) min 0 - TAM(mayor de 0,2) min 6	-15,6667	13,2313	5,4016	-29,5520	-1,7813	-2,900	5	,034

## Discusión

En el presente estudio se logro analizar 28 pacientes, sin ningún hallazgo demográfico que represente un sesgo al momento de interpretar los resultados. Se obtuvo una dosis promedio administrada de 0.15 mg/Kg de butil bromuro de hioscina en los 28 pacientes, con lo cual se consiguió un incremento de la frecuencia cardiaca en 27 de los 28 pacientes, lo que representa que un 96% de la población va presentar aumento de la frecuencia cardiaca entre los primero 6 minutos posterior a la administración endovenosa del medicamento. Esto se basa principalmente en la similitud estructural de la butilbromuro de hioscina con respectos a los fármacos anticolinérgicos como lo es la atropina, logrando de esta manera antagonizar la respuesta de receptores muscarínicos M2 a nivel cardiaco.

Teniendo en cuenta que el efecto cronotrópico positivo de la butilbromuro de hioscina ocurre en la mayoría de los pacientes analizados, al evaluar la tasa de incremento de la frecuencia cardiaca con respecto a la dosis promedio (0.15 mg/Kg) se observó un aumento máximo del 61% lo que puede llevar a un aumento del consumo de oxigeno miocárdico y así predisponer al aumento de eventos coronarios asociados, sin embargo debido a que se comienza a observar aumento de la frecuencia cardiaca a partir de 0.05 mg/Kg, se debe realizar una administración titulada del medicamento hasta observar el efecto deseado. En general, la administración de este medicamento debe usarse con precaución en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o que presenten factores de riesgo para enfermedad coronaria. Por ningún motivo se recomiendan dosis 0.15 a 0.2 mg/kg debido a que puede haber un aumento excesivo de la frecuencia cardiaca hasta del 102% con respecto a la basal.

El efecto adverso de la taquicardia de la hioscina ha sido usado en ocasiones en el ambiente perioperatorio por los anestesiólogos para el manejo de la bradicardia, ya que presenta la ventaja de poder ser titulada su dosis para evitar incrementos abruptos y excesivos en la frecuencia cardiaca y

en la demanda de oxígeno como ocurre con la atropina, la cual requiere una dosis mínima de 0.5 mg para evitar efectos paradójicos, por lo que el butilbromuro de hioscina podría ser una alternativa más segura en aquellos pacientes con riesgo coronario. Adicionalmente, debido a que el butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica, le confiere otra ventaja frente a la atropina, debido a que esta última tiene una mayor tasa de delirio en los pacientes geriátricos posterior a su administración.

En este estudio, la dosis de la butilbromuro de hioscina fue muy variable observándose un amplio rango que iba desde 0.05 hasta 0.4 mg/kg, y al dividir la población en 4 grupos según la dosis para evaluar si había alguna diferencia en el aumento de la frecuencia cardíaca como se muestra en la tabla 8. Al comparar las diferentes dosis (Figura 7), se logra observar que existe una relación dosis-respuesta progresiva en el grupo 1 (0.05 - 0.1 mg/kg), grupo 2 (0.1 - 0.15 mg/kg) y grupo 3 (0.15 - 0.2 mg/kg), logrando incrementos máximos de 54%, 61% y 102% respectivamente. Posterior al hacer el análisis estadístico con la *prueba t de student*, se observa que existe una significancia estadística ( $p < 0.05$ ) para los cambios de la frecuencia cardíaca con dosis entre 0,05 y 0,15mg/Kg para todas las mediciones entre el minuto 1 y el minuto 6 (Tabla 10 y Tabla 11). Por el contrario, en el grupo de dosis de 0.15 mg/kg, a pesar de observarse un incremento gradual de la frecuencia cardíaca con respecto a dosis menores, este resultado no fue estadísticamente significativo (Tabla 12), posiblemente relacionado con el número de pacientes analizados. Finalmente, cuando se observa los cambios de la frecuencia cardíaca en el grupo 4 ( $>0.2$  mg/kg), se evidencia que el incremento máximo fue menor (47%) con respecto a los otros tres grupos, a pesar de tener una dosis mayor. Esto podría sugerir que el butilbromuro de hioscina tiene un efecto techo en cuanto a los cambios de la frecuencia cardíaca con una dosis mayor de 0.2 mg/kg y que al administrar la dosis se debería realizar de manera titulada y progresiva para evitar incrementos excesivos como sucede con las dosis del grupo 3.

Adicionalmente, al analizar el grupo 4 de manera detallada se observa que no hay significancia estadística en los cambios de la frecuencia cardíaca entre el minuto 1 y el minuto 6 (Tabla 13).

Similitud en los resultados se vieron reflejados al analizar la tensión arterial, siendo más evidentes en la tensión arterial diastólica y media. Se observó un aumento en la tensión arterial media en 92.8 % de los pacientes dentro de los primeros 6 minutos posterior a la administración de la butil bromuro de hioscina, al realizar un análisis subgrupal se observó que la tensión arterial media mostró un aumento progresivo de 23.7%, 25.52% y 42% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente, pero nuevamente al analizar el grupo 4, se observa que el incremento (22.9%) no es progresivo con dosis mayores a 0.2 mg/kg. Al analizar la tensión arterial diastólica, se evidenció un aumento de 28.68%, 33% y 56.95% con dosis de 0.1 mg/Kg, 0.15 mg/kg y 0,2 mg/kg, respectivamente. Sin embargo, cuando se analizaron nuevamente los datos de la tensión arterial diastólica con dosis mayores 0.2 mg/Kg, no se obtuvo un aumento mayor (32,73%) con respecto a dosis menores. Lo que lleva a concluir que la butil bromuro de hioscina tiene una dosis techo 0.2 mg/Kg para cambios hemodinámicos no sólo en la frecuencia cardíaca, sino también en la tensión arterial.

Al observar los incrementos de la frecuencia cardíaca a través del tiempo del minuto 1 al minuto 6, posterior a la administración de butilbromuro de hioscina se logra denotar que todos los grupos presentan taquicardia desde el primer minuto (Tabla 9), por lo que se puede concluir que la latencia de la hioscina es corta y su efecto adverso se hace presente de manera rápida luego de su administración endovenosa. Con respecto al momento en el que se alcanza su efecto máximo no es posible llegar a una conclusión ya que como vemos en la figura 8, la frecuencia cardíaca máxima se alcanza en diferentes momentos con respecto a la dosis.

Posterior al realizar el análisis estadístico con el programa IBM-SPSS del aumento de la tensión arterial posterior a la administración de butil bromuro de hioscina se observa que existe una  $p < 0.05$

en todos los grupos con dosis inferiores a 0.15 mg/Kg. Al observar dosis por encima de 0.15 mg/kg se observa que no existe un aumento estadísticamente significativo (Tabla 17).

Los cambios evidenciados en el aumento de la tensión arterial media y diastólica puede ser reflejo del aumento de la frecuencia cardíaca teniendo en cuenta que la presión arterial es igual a la relación entre la resistencia vascular sistémica (RVS) y el gasto cardíaco (GC); este gasto cardíaco está dado por la relación del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. Es por tanto que el aumento de la tensión arterial es un reflejo de la fisiología cardiovascular que se manifiesta en la monitorización de la misma y llevando a inferir que aumentos en la frecuencia cardíaca generará cambios en el gasto cardíaco y por ende en la presión arterial medida intraoperatoriamente, y de este modo limitando el uso no controlado de la butil bromuro de hioscina por su impacto en toda la fisiología cardíaca y en aquellos pacientes susceptibles por el posible aumento del consumo de oxígeno, poner en riesgo la perfusión miocárdica y aumentar el riesgo cardiovascular.

## Conclusiones

- El efecto cronotrópico positivo de la butil bromuro de hioscina se presenta en el 96 % de los pacientes posterior a su administración.
- Existe un aumento de la tensión arterial media en el 92.8% de los pacientes posterior a la administración de butil bromuro de hioscina.
- La butil bromuro de hioscina genera cambios significativos de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial con dosis entre 0.05 y 0.15 mg/Kg del minuto 1 al minuto 6 posterior a su administración endovenosa.
- Existe una relación dosis-respuesta entre la butil bromuro de hioscina y los cambios hemodinámicos, por lo que se debe realizar una adecuada titulación de la dosis para evitar cambios excesivos en pacientes con riesgo cardiovascular.
- La butil bromuro de hioscina tiene un efecto techo con una dosis mayor de 0.2 mg/kg.
- La latencia de la butil bromuro de hioscina es corta ya que se observaron cambios hemodinámicos dentro del primer minuto posterior a su administración.

## **Bibliografía**

- (1) Miller RD. Miller's anesthesia. Eighth ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
  
- (2) Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan GE, Mikhail MS, Morgan GE. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
  
- (3) Evers AS, Maze M, Kharasch ED. Anesthetic pharmacology. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
  
- (4) Flood P, Rathmell JP, Shafer SL, Stoelting RK. Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice. Fifth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
  
- (5) Aguilera Castro F. Anestesiología y medicina perioperatoria. 4a ed. Bogotá, Colombia: Celsus; 2010.
  
- (6) Kaye AD, Kaye AM, Urman RD. Essentials of pharmacology for anesthesia, pain medicine, and critical care. New York: Springer; 2015.
  
- (7) Ehrenfeld JM, Urman RD, Segal S. Anesthesia student survival guide: a case-based approach. New York: Springer; 2010.
  
- (8) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 11a. ed; McGraw-Hill Interamericana; July 2010

- (9) Claramunt RM, Cabildo Miranda MP, Escolástico León C. *Fármacos y medicamentos*. Editorial UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia. January 2015
- (10) Duncan R, Jeffrey A, Reynolds DJ. *Oxford Handbook of Practical Drug Therapy*. 2a ed. Oxford University Press, 2011
- (11) Samuels L. Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal spasms. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2009;1 647–655
- (12) Chen G, Hsu W, Case Report. Hyoscine-N-Butyl-Bromide-Induced Hypotension and Myocardial Ischemia. Hindawi Publishing Corporation, *Case Reports in Critical Care*, Volume 2013, Article ID 414856.
- (13) Tytgat G. Review article, Hyoscine Butylbromide A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain. *Drugs* 2007; 67 (9): 1343-1357
- (14) Mirakhur RK, Jones CJ, Dundee JW. Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anaesthetised patients. *Anaesthesia* 1980;36(3):277-281.
- (15) Neeld JB, Allen AT, Coleman E, Frederickson EL, Goldberg LI. Cardiac rate and rhythm changes with atropine and methscopolamine. *Clin Pharmacol Ther* 1975 March 01;17(3):290-295.
- (16) Epstein, SE., Redwood, DR., Smith , ER. Atropine and Acute Myocardial Infarction, *Circulation* 45: 1273- 78, 1972.

(17) Epstein AE, Hirschowitz BI, Kirklin JK, Kirk KA, Kay GN, Plumb VJ. Evidence for central site of action to explain the negative chronotropic effect atropine: Studies on the human transplanted heart. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;15(7):1610-1617.

(18) Greenblatt DJ, Shader RI. Anticholinergics. *N Engl J Med* 1973;288(23):1215-1219.

(19) Flores Soto ME., Segura Torres JE., Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico, *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(4): 315-326