



Butil bromuro de hioscina: ¿Una opción para el manejo de bradicardia intraoperatoria?

Hyoscine butyl bromide useful in the management of perioperative bradycardia?

Luz Adriana Galindo³, María J. Andrade^{1,*}, María J. Mateus², Natalia González¹, Andrea Casanova⁴, Miguel Aguilera⁴

¹ Estudiante de sexto año de Medicina, Universidad El Bosque Escuela Colombiana de Medicina, Anesthesiology and Critical Care Interest Group UEB.

² Médico General, Universidad El Bosque Escuela Colombiana de Medicina, Anesthesiology and Critical Care Interest Group.

³ Médico Especialista en Anestesiología, Hospital Simón Bolívar, Bogotá D.C., Colombia.

⁴ Estudiante de quinto año de Medicina, Universidad El Bosque Escuela Colombiana de Medicina, Anesthesiology and Critical Care Interest Group UEB.

Fecha de recepción: 13 de enero 2022 / Fecha de aceptación: 14 de febrero de 2022

ABSTRACT

Introduction: Hyoscine butyl bromide, better known as buscapine, widely used in medicine, is a muscarinic antagonist that shares properties with atropine. **Objective:** To review the pharmacology, mechanism of action, systemic effects, interactions, toxicity, and side effects of hyoscine butyl bromide to understand why it may be useful in the management of perioperative bradycardia. **Materials and Methods:** A bibliographic review was carried out in the main databases with the search of the scientific literature according to the key words defined. **Conclusions:** Butyl bromide hyoscine may be an option in the management of intraoperative bradyarrhythmias with a rapid onset of action, more controlled increased heart rate and low penetration to the central nervous system.

Key words: Hyoscine butyl bromide, cardiovascular effects, bradyarrhythmias management, perioperative anesthesia.

RESUMEN

Introducción: El butilbromuro de hioscina más conocido como buscapina, ampliamente utilizado en medicina, es un antagonista muscarínico que comparte propiedades con la atropina. **Objetivo:** Realizar una revisión de la farmacología, mecanismo de acción, efectos sistémicos, interacciones, toxicidad y efectos secundarios del butil bromuro de hioscina para poder entender por qué puede ser útil en el manejo de bradicardia perioperatoria. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica en las principales bases de datos como PubMed, con la búsqueda de la literatura científica de acuerdo a las palabras claves definidas. **Conclusiones:** El butil bromuro de hioscina puede ser una opción en el manejo de bradiarritmias intraoperatorias con un rápido inicio de acción, aumento de la frecuencia cardíaca más controlado y baja penetración al sistema nervioso central.

Palabras clave: Hyoscine butyl bromide, efectos cardiovasculares, manejo bradiarritmias, anestesia perioperatoria.

Introducción

El butilbromuro de hioscina forma parte del grupo de sustancias conocidas como antagonistas muscarínicos, las cuales bloquean la acción de la acetilcolina a nivel central y periférico y son de amplio uso en anestesia tanto para manejo de bradicardia intraoperatoria[1], como para el manejo de

dolor o para la reversión de los relajantes musculares al finalizar la cirugía.

El butilbromuro de hioscina conocido también como buscapina, buscopan, butilbromuro de escopolamina, entre otros, fue registrada en Alemania en 1951 y producida en 1952, es utilizada en medicina general y otras especialidades por su efecto antiespasmódico[2].

mjandrade@unbosque.edu.co

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0686-3213>

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura disponible en PubMed utilizando los descriptores (DeCS) "bradycardia", "hyoscine butylbromide", "bradyarrhythmia", "anticholinergics" y "anesthesia", con los operadores booleanos <AND> y <OR>.

Farmacología

El butilbromuro de hioscina más conocido como buscapina, también recibe el nombre de buscopan, butilbromuro de escopolamina, bromuro de butilescopolamina o N-butil escopolamonio es un antagonista muscarínico. Estos antagonistas muscarínicos son el ingrediente activo de algunas plantas, usados desde la antigüedad por sus efectos medicinales y tóxicos[3] e incluyen: los alcaloides naturales, como la atropina y la escopolamina, los derivados semisintéticos de estos alcaloides, como el butilbromuro de hioscina[4], que difieren de los anteriores por su disposición en el cuerpo o por su duración de acción y los derivados sintéticos, como el glicopirrolato, los cuales muestran selectividad por subtipos de receptores muscarínicos[5].

El butil bromuro de hioscina o buscapina es un derivado de la hioscina que es extraído de las hojas del árbol Duboisia encontrado principalmente en Australia y América del Sur.

Su fórmula molecular es C₂₁H₃₀BrNO₄ y su peso molecular es 440.37. Contiene una molécula de nitrógeno con cuatro diferentes uniones a grupos químicos variados haciéndola un derivado de amonio cuaternario de la hioscina con efecto anticolinérgico de rápido inicio de acción[6],[7].

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los anticolinérgicos es un antagonismo competitivo no selectivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina[5]. Lo que significa que bloquea por medio de los receptores muscarínicos los efectos de la acetilcolina[2].

Se han identificado 5 subtipos de receptores muscarínicos: los receptores M1 se encuentran en los ganglios autonómicos y glándulas salivares y gástricas, los M2 se encuentran predominantemente en el corazón (ralentizando los potenciales de acción espontánea en el nodo sinusal[40] y su activación disminuye la frecuencia cardíaca, la actividad nodal y la contractilidad atrial, los M3 están envueltos en la contracción del músculo liso, vasodilatación mediada por acetilcolina, el control de glándulas secretoras (XX) y la acomodación ocular, su activación induce emesis y su antagonismo tiene propiedades antieméticas[10]. Los subtipos M4 y M5, expresados predominantemente a nivel del SNC tienen acciones en varios niveles.

Los antagonistas muscarínicos producen un bloqueo de los receptores nicotínicos menor, sin embargo, los antagonistas de amonio cuaternario exhiben un mayor grado de actividad bloqueadora nicotínica por lo que pueden interferir más con la transmisión gangliónica o neuromuscular[5],[11].

El butilbromuro de hioscina produce bloqueo de receptores nicotínicos *in vitro*, dentro de la pared visceral[8], lo cual podría contribuir a su acción como antiespasmódico[2],[11].

Farmacodinamia

El fármaco tiene un inicio de acción dependiendo de la vía

de administración. En el uso clínico, la vía de administración más frecuente es oral e intramuscular con un promedio de 15 minutos de inicio de acción, con una duración del efecto de 4 h posterior a su absorción y en la vía de administración transdérmica tiene un promedio de 14 h.

El butilbromuro de hioscina oral se absorbe mal por ser altamente polar (8%) y su disponibilidad sistémica puede llegar a ser tan baja como el 1%; los niveles en sangre son difíciles de detectar a dosis terapéuticas hasta de 60 mg. La escopolamina, tiene una unión a proteínas plasmáticas en 4%, especialmente a albúmina.

Después de su administración intravenosa es rápidamente distribuida en los tejidos con un tiempo de vida media de 29 minutos. Su metabolismo es hepático con una vida media de eliminación de 1 a 5 h y aproximadamente la mitad de sus metabolitos son excretados por la orina[8]. Los metabolitos que son excretados por la orina tienen muy escasa unión a los receptores muscarínicos y no se considera que contribuyan a su efecto[2].

La vida media de eliminación oscila entre 1 y 5 h y es de prevalencia en excreción fecal y posterior por excreción renal.

En comparación la escopolamina tiene una vida media de eliminación de 4,5 h, metabolismo 100% hepático, excreción renal[9]. La atropina tiene una vida media de eliminación de 4 h, metabolismo hepático entre 50% y 75% y excreción renal. El glicopirrolato vida media 0,8 h, no se metaboliza y se excreta a nivel renal.

Efectos sistémicos

Cardiovascular

A nivel cardíaco, los antagonistas muscarínicos causan cronotropismo y dromotropismo positivos por bloqueo competitivo de los efectos de la acetilcolina en los receptores M2 en las células marcapaso del nodo sinoauricular del corazón, pudiendo abolir muchos tipos de reflejos cardíaco vagales, como los producidos por inhalación de vapores irritantes, estimulación del seno carotídeo, presión del globo ocular, estimulación peritoneal o inyección de medio de contraste durante el cateterismo cardíaco. También previenen la bradicardia o asistolia causada por ésteres de colina, inhibidores de la acetilcolinesterasa u otras drogas parasimpaticomiméticas, o estímulos vagales[5].

Aunque el efecto predominante es la taquicardia, está descrita una respuesta bifásica en donde la taquicardia está precedida de bradicardia[12], la frecuencia cardíaca disminuye transitoriamente con dosis de atropina de 0,4 a 0,6 mg, esta disminución es modesta (4-8 latidos por minuto) y es usualmente ausente durante la inyección rápida[3],[5]. La etiología de esta bradicardia aún continúa en debate si es de origen central o periférico[13]. Dentro de sus causas se ha descrito la de una temprana estimulación central del centro vagal[14], teoría que fue refutada ya que se observó el mismo efecto con anticolinérgicos que no tienen acción central[15]. Otras explicaciones alternativas son: una inhibición de la acetilcolinesterasa la cual produce un incremento en la respuesta del receptor a la acetilcolina, la hipótesis de que la mayoría de agentes bloqueadores de receptores a pequeñas dosis producen un período inicial de despolarización y la de una inhibición inicial de la suplenencia simpática del corazón[16].

En pacientes con enfermedad cardíaca preexistente el uso de la atropina debe ser muy cuidadoso ya que dosis muy bajas pueden producir bradicardia paradójica, mientras dosis excesivas producirán taquicardia, lo que puede aumentar la demanda de oxígeno en un corazón enfermo[5].

Existen reportes de que el butil bromuro de hioscina no produce bradicardia significativa por su rápido inicio de acción[17].

Los anticolinérgicos producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos en respuesta a un aumento de la temperatura secundaria a la depleción de la sudoración, inducido por la inhibición que producen en la actividad de las glándulas sudoríparas.

Sistema nervioso central

A nivel de sistema nervioso central la atropina y la escopolamina cruzan la barrera hematoencefálica y pueden producir síntomas anticolinérgicos centrales[5],[18] que van desde inquietud y alucinaciones a somnolencia e inconsciencia. Presumiblemente estas respuestas reflejan el bloqueo de los receptores colinérgicos e inhibición competitiva de los efectos de la acetilcolina en el SNC. Estos síntomas se presentan más en pacientes ancianos y deben ser considerados como una posible explicación de un despertar retardado de anestesia o de agitación en el período posoperatorio temprano[9].

Los derivados de amonio cuaternario debido a su ionización, no cruzan la barrera hematoencefálica[3],[9],[19].

El butilbromuro de hioscina, que es un compuesto amonio cuaternario, no cruza la barrera hematoencefálica[17] por lo que no tiene riesgo de causar síndrome colinérgico central.

A nivel ocular los antagonistas muscarínicos dilatan la pupila (midriasis) y paralizan el músculo esfínter pupilar responsable de la acomodación (cicloplejía), por lo que en oftalmología se prefieren antagonistas muscarínicos locales con corta duración de acción, como midriáticos[5]. Su administración sistémica tiene poco efecto en la presión ocular excepto en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado en quienes están contraindicados[19].

Endocrino

Respecto a la actividad secretoria, los anticolinérgicos inhiben la secreción salivar, aboliendo su secreción copiosa inducida por la estimulación parasimpática, volviendo la boca seca y sin salivación[8], útil para el manejo de la vía aérea especialmente en intubación con el paciente despierto.

Respiratorio

A nivel respiratorio producen disminución de la producción de secreciones en nariz, boca, faringe y bronquios; inhiben la broncoconstricción causada por histamina, bradiquinina y eicosanoides, la cual presumiblemente refleja la participación de la actividad parasimpática vagal en la producción de broncoconstricción[19].

Gastrointestinal

En el sistema gastrointestinal, los antagonistas muscarínicos se usan como antiespasmódicos y en el tratamiento de úlcera péptica. Tienen un efecto inhibitorio prolongado en la actividad motora del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, caracterizada por una reducción en el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas. El butil bromuro de hioscina es un relajante del músculo liso usado en procedi-

mientos endoscópicos para reducir el espasmo gastrointestinal, partidarios de su uso creen que facilita la colonoscopia y puede servir en otros procedimientos endoscópicos como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica[19],[21]. También ha demostrado ser útil en el manejo de síndrome de intestino irritable[2],[22],[23].

En radiología el butil bromuro de hioscina se utiliza para reducir los artefactos producidos por las ondas peristálticas y obtener mejores imágenes del tracto gastrointestinal[24]. A nivel biliar ejercen una acción antiespasmódica en la vesícula biliar y los ductos biliares[2],[21].

Genitourinario

En el tracto urinario los antagonistas muscarínicos disminuyen el tono y la amplitud normal de las contracciones del uréter y la vejiga. Existe evidencia que el butilbromuro de hioscina es efectivo para el manejo de cólico renal ya sea solo o en combinación de opioides o AINES, pero que el inicio del efecto y duración de la analgesia con AINES puede ser superior[8],[20].

En obstetricia la buscapina o bromuro de hioscina ha sido utilizado para el acortamiento del trabajo de parto, incrementando la dilatación cervical[25],[26]. Como regla general drogas que no pasan la barrera hematoencefálica, no cruzan la placenta en un grado apreciable, teniendo en cuenta que el índice feto materno del glicopirrolato es muy bajo 0,13 en comparación a la atropina y la escopolamina con índices de 1,0[27]. Podemos inferir que el paso placentario del butilbromuro de hioscina es tan bajo como el del glicopirrolato.

En ginecología el bromuro de hioscina vaginal ha probado ser una buena elección para inducir maduración cervical en mujeres no embarazadas premenopáusicas y antes de realizar un procedimiento intrauterino; por su acción espasmolítica es una alternativa interesante para maduración química del cuello vaginal evitando los efectos adversos de la prostaglandinas y siendo más económica que el misoprostol[28]. También, se ha demostrado disminución del dolor en el tratamiento de la dismenorrea[29].

Interacciones

Debido a que los efectos colaterales anticolinérgicos de las drogas pueden ser aditivos, el uso de anticolinérgicos con acción central durante el pre o transoperatorio en pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos puede incrementar el riesgo de delirio posoperatorio y confusión[30].

Cuando el butilbromuro de hioscina es administrado con otras drogas anticolinérgicas el riesgo de aumentar la acción parasimpática es mínima, por su baja absorción, pero no puede ser excluida, por lo que los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, disopiramida y amantadina pueden ser intensificados[31].

Administración concomitante de antagonistas de los receptores de dopamina, como la metoclopramida, pueden reducir el efecto de ambas drogas en el tracto gastrointestinal[2].

Contraindicaciones

El uso de los antagonistas muscarínicos tienen como indica-

ciones importantes obstrucciones del tracto urinario, obstrucción gastrointestinal y glaucoma de ángulo cerrado no controlado[5].

Además, el butilbromuro de hioscina está contraindicado en miastenia gravis, enfermedad de Hirschsprung, hipertrofia de próstata con retención urinaria[18] y estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal. El uso concomitante de antidepresivos tricíclicos y butilbromuro de hioscina no se recomienda[8].

Toxicidad y efectos adversos

Los efectos tóxicos de los antagonistas muscarínicos se desencadenan por el bloqueo colinérgico en el SNC y periferia. Los efectos periféricos como la boca seca pueden ser molestos pero no implican un mayor riesgo en adultos sanos, sin embargo, los niños dependen más que los adultos en la sudoración para la termorregulación y pueden volverse hipertérmicos[3].

Los efectos adversos no son muy comunes y son consecuencias predecibles del bloqueo muscarínico: xerostomía, boca seca, náuseas, visión borrosa, dispepsia, retención urinaria y deterioro cognitivo, el cuál, dicho anteriormente, no se relaciona con el butilbromuro de hioscina, teniendo en cuenta que si se llegasen a dar, sería principalmente en pacientes con hipersensibilidad al butilbromuro de hioscina[2].

Los ancianos pueden no tolerar bien los efectos de bloqueo muscarínico a nivel ocular, cardíaco y urinario y a dosis altas pueden causar mayor distorsión del estado mental que progresa desde alucinaciones y delirio a severos cuadros psicóticos, estos efectos son reversibles pero la disfunción mental puede persistir, por semanas. El síndrome anticolinérgico que puede resultar por el antagonismo competitivo de la acetilcolina; incluye síntomas de boca seca, rubor por vasodilatación, aumento de la temperatura, trastornos visuales, alteraciones en el estado de conciencia y constipación producidos por inhibición de la sudoración, midriasis, delirio e íleo. Su manejo incluye el uso de Fisostigmine, el cual es una anticolinesterasa que atraviesa la barrera hematoencefálica[31].

Existen reportes de un incremento de la frecuencia de inestabilidad hemodinámica entre pacientes que reciben hioscina[32] y de hipotensión y *shock* con elevación de troponina después de la administración endovenosa de 20 mg de butilbromuro de hioscina en la preparación de una paciente para colonoscopia[33].

En estudios en los que se compara el glucagón y el butilbromuro de hioscina, como antiespasmódicos para procedimientos endoscópicos, se han encontrado mayores cambios hemodinámicos con el uso de éste último[32],[34].

Las guías de la Sociedad Británica de gastroenterología mencionan dentro de las causas de arritmias cardíacas el uso de agentes anticolinérgicos como el butil bromuro de hioscina[35] y establecen que todos los pacientes en quienes se pueda llegar a utilizar este medicamento se debe realizar monitoreo continuo electrocardiográfico. Además, recomiendan que debe usarse a las menores dosis posibles o evitarse en pacientes de sexo masculino, ancianos con síntomas prostáticos y en pacientes con historia de glaucoma de ángulo cerrado[19].

Debido al amplio uso del butilbromuro de hioscina en radiología, se han hecho las siguientes recomendaciones: 1) Indague si existe historial de alergia; 2) Se debe explicar y adver-

tir al paciente, que consulte inmediatamente, si después del procedimiento llegara a presentar dolor, visión borrosa en uno o ambos ojos; 3) Recordar al clínico que deben ser tomados consideraciones especiales en pacientes con inestabilidad hemodinámica, tales como aquellos con un síndrome coronario reciente, angina en reposo, falla ventricular y arritmias ventriculares recientes[36],[37]. Considerando que la bradicardia sería el principal signo de los efectos cardiovasculares del uso de butilbromuro de hioscina[2].

Discusión

El butilbromuro de hioscina ampliamente utilizado como antiespasmódico comparte propiedades antimuscarínicas importantes y contraindicaciones, en ocasiones desconocidas incluso entre quienes lo utilizan. Su uso en anestesiología ha sido limitado, tal y como lo demuestra la literatura. En medicina veterinaria existen varias publicaciones sobre su uso para manejo de bradiarritmias presentadas durante anestesia[36]-[40].

Tal vez más conocido entre los anestesiólogos que trabajamos en procedimientos endoscópicos en donde, como responsables del paciente, hemos encontrado que titulando su dosificación podemos obtener un aumento de la frecuencia cardíaca de forma más controlada y rápida en comparación con el uso de la atropina.

Clínicamente, el butilbromuro de hioscina puede tener algunas ventajas sobre el uso de atropina y escopolamina debido a su muy limitada penetración a la barrera hematoencefálica, reduciendo así los riesgos de efectos adversos a nivel de sistema nervioso central y un mejor control de la bradicardia y taquicardia posterior a la infusión[38],[40]. Aunque existen reportes de su uso como antimuscarínico para reversión muscular con edrofonio, no existen reportes de su uso con neostigmine.

Se realizó una revisión de la farmacología, mecanismo de acción, efectos sistémicos, interacciones, toxicidad y efectos secundarios del butil bromuro de hioscina para poder entender por qué puede ser útil en el manejo de bradicardia perioperatoria.

Conclusiones

El butil bromuro de hioscina es un medicamento con múltiples efectos a nivel sistémico que cualquier médico debe conocer. Por su estructura de amonio cuaternario tiene menor incidencia de efectos colaterales sistémicos en comparación con la atropina.

En el ámbito de la anestesiología puede ser una opción en el manejo de bradiarritmias intraoperatorias con un rápido inicio de acción, aumento de la frecuencia cardíaca más controlado y baja penetración al sistema nervioso central. Puede ser útil para el manejo en pacientes con riesgo a isquemia miocárdica en quienes el uso de la atropina puede llevar a efectos deletéreos por aumento no controlado de la frecuencia cardíaca, o en pacientes en quienes la bradicardia es secundaria a un reflejo vagal, en donde solo se necesita la subida momentánea de la frecuencia cardíaca.

Existe actualmente un amplio uso fuera de marca del bromuro de hioscina intraoperatoriamente para manejo de bradi-

cardia secundaria a los anestésicos que podría ser motivo de una mayor investigación sobre su efectividad, uso y contraindicaciones. Debido a su corta duración debe revisarse su uso como antimuscarínico en la reversión neuromuscular.

Referencias

- García-Arreola DA, Alcántara-Morales MA. Bradicardia en el niño durante anestesia general. *Rev Mex Anest.* 2015;38 S1:107–9.
- Guido N, Tytgat. Hyoscine Butylbromide A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain. *REVIEW ARTICLE. Drugs.* 2007;67(9):1343–57. PMID:17547475
- Glick DB. The Autonomic Nervous System. In: Miller RD, editor. *Anesthesia.* 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2015. pp. 346–84.
- Sirohiwal D, Dahiya K, De M. Efficacy of hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Apr;45(2):128–9. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2005.00359.x> PMID:15760313
- Hilal-Dandan R, Brunton L. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutic, 2nd ed. San Francisco: McGraw-Hill Ed.; 2014. p. 202–217.
- Fry EN. Hyoscine butylbromide: a useful premedicant. *Anaesthesia.* 1975 Jul;30(4):549–50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1975.tb00904.x> PMID:1096666
- Shutt LE, Bowes JB. Atropine and hyoscine. *Anaesthesia.* 1979 May;34(5):476–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1979.tb06327.x> PMID:382907
- Samuels LA. Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms. *Clin Med Ther.* 2009;1:647–55. <https://doi.org/10.4137/CMT.S1134>.
- Rathmell JP, Rosow CE. Intravenous Sedatives and Hypnotics. *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Inc.; 2015. pp. 160–203.
- Flood P, Shafer S. Neurophysiology. *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Inc.; 2015. pp. 45–95.
- Weiser T, Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett.* 2009; 6;450(3):258–61.
- Eger EI 2nd. Atropine, scopolamine, and related compounds. *Anesthesiology.* 1962;23(3):365–83. <https://doi.org/10.1097/0000542-196205000-00012> PMID:13889415
- Alcalay M, Izraeli S, Wallach-Kapon R, Tochner Z, Benjamini Y, Akselrod S. Paradoxical pharmacodynamic effect of atropine on parasympathetic control: a study by spectral analysis of heart rate fluctuations. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Nov;52(5):518–27. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.180> PMID:1424426
- Prakash S, Mullick P. Is a minimum dose of atropine in children justified? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(2):282–3. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.209735> PMID:28781474
- Kottmeier CA, Gravenstein JS. The parasympathomimetic activity of atropine and atropine methylbromide. *Anesthesiology.* 1968;29(6):1125–33. <https://doi.org/10.1097/0000542-196811000-00008> PMID:5726749
- Das G, Talmers FN, Weissler AM. New observations on the effects of atropine on the sinoatrial and atrioventricular nodes in man. *Am J Cardiol.* 1975 Sep;36(3):281–5. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(75\)90476-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(75)90476-2) PMID:1101675
- Grainger SL, Smith SE. Dose-response relationships of intravenous hyoscine butylbromide and atropine sulphate on heart rate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1983 Dec;16(6):623–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02231.x> PMID:6661345
- Renner UD, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit.* 2005 Oct;27(5):655–65. <https://doi.org/10.1097/01.fdt.0000168293.48226.57> PMID:16175141
- Murray MJ, Grossblatt DA. *Antiemetics. Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Inc.; 2015. p. 694.
- Prcic A, Aganovic D, Junuzovic D, Kulovac B. [Comparative efficiency study, safety and usage of tested drugs in patients with renal colic]. *Med Arh.* 2006;60(6 Suppl 1):37–40. PMID:18172978
- Chang FY, Guo WS, Liao TM, Lee SD. A randomized study comparing glucagon and hyoscine N-butyl bromide before endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol.* 1995 Mar;30(3):283–6. <https://doi.org/10.3109/00365529509093278> PMID:7539544
- Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr Pharm Des.* 2004;10(28):3561–8. <https://doi.org/10.2174/1381612043382972> PMID:15579053
- Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001 Mar;15(3):355–61. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x> PMID:11207510
- Wagner M, Klessen C, Rief M, Elgeti T, Taupitz M, Hamm B, et al. High-resolution T2-weighted abdominal magnetic resonance imaging using respiratory triggering: impact of butylscopolamine on image quality. *Acta Radiol.* 2008 May;49(4):376–82. <https://doi.org/10.1080/02841850801894806> PMID:18415778
- Samuels LA, Christie L, Roberts-Gittens B, Fletcher H, Frederick J. The effect of hyoscine butylbromide on the first stage of labour in term pregnancies. *BJOG.* 2007 Dec;114(12):1542–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01497.x> PMID:17903230
- Aggarwal P, Zutshi V, Batra S. Role of hyoscine N-butyl bromide (HBB, buscopan) as labor analgesic. *Indian J Med Sci.* 2008 May;62(5):179–84. <https://doi.org/10.4103/0019-5359.40982> PMID:18579976
- Flood P. Maternal and Fetal Physiology and Pharmacology. In: *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Inc.; 2015. p. 850,851.
- Hadadian S, Fallahian M. Assessing the efficacy of vaginal hyoscine butyl bromide on cervical ripening prior to intrauterine procedures: A double-blinded clinical trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016 Nov;14(11):709–12. <https://doi.org/10.29252/ijrm.14.11.709> PMID:27981257
- de los Santos AR, Zmijanovich R, Pérez Macrí S, Martí ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2001;21(1):21–9. PMID:11708572
- Kwnok J, Flood P. Drugs used for Psychopharmacologic Therapy. *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia.* 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Inc.; 2015. p. 828.
- Tang D, Gupta A. *Anticholinesterases. Pharmacology in Anesthesia Practice.* New York: Oxford University Press Inc.; 2013. p. 105.
- Mui LM, Ng EK, Chan KC, Ng CS, Yeung AC, Chan SK, et al.

- Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intravenously administered hyoscine N-butyl bromide in patients undergoing colonoscopy with patient-controlled sedation. *Gastrointest Endosc.* 2004 Jan;59(1):22–7. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(03\)02377-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(03)02377-0) PMID:14722542
33. Chen GL, Hsu WH. Hyoscine-N-butyl-bromide-induced hypotension and myocardial ischemia. *Case Rep Crit Care.* 2013;2013:414856. <https://doi.org/10.1155/2013/414856> PMID:24829823
34. Yoshikawa I, Yamasaki M, Taguchi M, Kanda K, Tashiro M, Kume K, et al. Comparison of glucagon and scopolamine butylbromide as premedication for colonoscopy in unsedated patients. *Dis Colon Rectum.* 2006 Sep;49(9):1393–8. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0560-z> PMID:16699970
35. Amornyotin S. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013 Nov;5(11):527–33. <https://doi.org/10.4253/wjge.v5.i11.527> PMID:24255744
36. Parra LA, Forez MA, Lenis S, Arango L, Marín J, Ruiz S, et al. Uso de N-butylbromuro de hioscina en premedicación anestésica en un equino con bloqueo atrioventricular Mobitz tipo II. *Rev Med Vet.* 2017;(33):103–11. <https://doi.org/10.19052/mv.4058>.
37. Perotta JH, Canola PA, Lopes MC, Evora PM, Martinez PE, Escobar A, et al. Hyoscine-N-butylbromide premedication on cardiovascular variables of horses sedated with medetomidine. *Vet Anaesth Analg.* 2014 Jul;41(4):357–64. <https://doi.org/10.1111/vaa.12139> PMID:24576304
38. Pimenta EL, Teixeira Neto FJ, Sá PA, Pignaton W, Garofalo NA. Comparative study between atropine and hyoscine-N-butylbromide for reversal of detomidine induced bradycardia in horses. *Equine Vet J.* 2011 May;43(3):332–40. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00165.x> PMID:21492211
39. Barcia E, Reyes R, Azuara ML, Sánchez Y, Negro S. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. *Support Care Cancer.* 2005 Apr;13(4):239–45. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0719-x> PMID:15798917
40. Harvey RD. Muscarinic receptor agonists and antagonists: effects on cardiovascular function. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;208:299–316. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23274-9_13 PMID:22222704