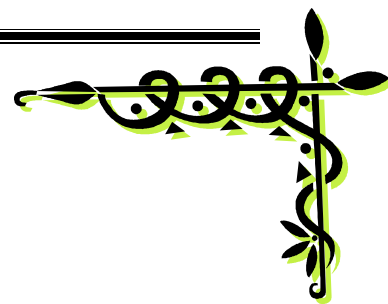




UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO



# Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva"

Servicios de Salud del Estado de Michoacán.

## TESIS

**"USO DE BUTILHIOSCINA INTRAVENOSA VERSUS ATROPINA COMO UNA ALTERNATIVA PARA MANEJO DE BRADICARDIA SINUSAL EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA MANEJADOS CON BLOQUEO SUBARACNOIDEO"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

**ANESTESIOLOGÍA**

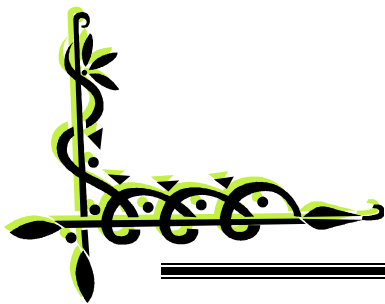
PRESENTA:

DRA. JANETTE MORA GUZMÁN

ASESORAS DE TESIS:

DRA. CLAUDIA A. RAMOS OLMOS  
DRA SANDRA HUAPE ARREOLA

Morelia, Michoacán  
Marzo del 2014





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe  
Director del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”

---

Dr. José Luis Zavala Mejía  
Jefe de Enseñanza e Investigación

---

Dr. Arnulfo Durán Melgoza  
Jefe del Departamento de Anestesiología

---

Dr. Santiago Corona Verduzco  
Profesor Titular del Curso de Anestesiología

---

Dra. Claudia A. Ramos Olmos  
Asesora de Tesis

---

Dra. Sandra Huape Arreola  
Asesora de Tesis

---

Dra. Janette Mora Guzmán  
Alumna

### DEDICATORIA

A Dios, quien me ha permitido llegar hasta este punto de mi vida profesional, que me ha iluminado el camino y ha guiado a la toma de decisiones más acertadas. Le agradezco por tanto que me da, sin pedir nada a cambio.

A mi madre y padre que han sido el pilar principal que he tenido en mi vida, han sido siempre mi guía, mi fortaleza, que debo todo lo que soy hoy, y que sin esperar nada de mí, han dado lo mejor de su vida para ver mis sueños convertidos en lo que ahora es una realidad. Gracias infinitas.

A mi amigo, compañero en las buenas y en las malas a Gersaín Trujillo Alonso, quien ha estado siempre apoyando mis proyectos tanto personales como profesionales, siempre presente en los momentos más significativos de mi vida, paciente y sincero él. Le agradezco por ello y por su cariño y apoyo a ser mejor cada día.

2

---

A mis maestros, a todos y cada uno de ellos les dedico este trabajo, pues represento una parte de lo que ellos son y enseñan. Los llevaré siempre en mi corazón con un agradecimiento sincero por tanto tiempo dedicado a mi enseñanza para hacerme una profesionista con valores y firmes conocimientos.

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Claudia A. Ramos, mi asesora de Tesis; de quien he aprendido tanto en estos tres años de residencia. Que me ha regalado lo más valioso que una persona puede dar, que es la sinceridad, confianza y amistad. Gran parte de este trabajo lo debo a ella, gracias Dra. Claudia A. Ramos, realmente es una persona admirable.

A la Dra. Sandra Huape, mi asesora de Tesis, por su apoyo, por su ayuda y disponibilidad conmigo y con mi proyecto, sin su ayuda, hubiera sido muy difícil que este trabajo culminara satisfactoriamente.

Al Dr. Santiago Corona Verduzco, profesor titular del curso de Anestesiología, por tantas horas dedicadas a mi preparación, por sus consejos y su interés por hacer de mí un médico responsable, y que sin importar el cansancio y horas extenuantes de trabajo siempre estuvo pendiente de nuestra enseñanza.

3

---

A mis compañeros residentes que sin importar el cansancio que tuvieran me ayudaron a recabar los pacientes de mi tesis y por su amistad y compañerismo, agradezco las experiencias inolvidables, los considero mi segunda familia y ya los llevo siempre en mi corazón.

A todos los pacientes que aceptaron participar en este proyecto. Sin ellos, sin su confianza y su cooperación, este proyecto simplemente nunca se hubiera realizado.

## INDICE

• Dedicatoria	2
• Agradecimientos	3
• Resumen	5
• Introducción	6
• Marco teórico	
○ Sistema nervioso autónomo	9
▪ Sistema nervioso simpático	10
▪ Sistema nerviosos parasimpático	12
○ El corazón	15
○ Bradicardia sinusal	17
○ Atropina	21
○ Butilhoscina	25
• Planteamiento del problema	34
• Justificación	35
• Hipótesis	35
• Objetivo general	36
• Objetivo específico	36
• Material y métodos	36
• Resultados	44
• Discusión	53
• Conclusiones	56
• Referencias bibliográficas	57
• Anexo I	63
• Anexo II	64

---

---

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Este estudio compara los efectos entre butilioscina y atropina en pacientes que presentan bradicardia durante el bloqueo subaracnoideo en colecistectomía laparoscópica. Se eligió este padecimiento por su alta prevalencia en población económicamente activa, así como a la complicación anestésica más frecuente de esta técnica.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego. Se incluyeron 84 pacientes, divididos en dos grupos, se les administró atropina (grupo A) 10 microgramos por kilogramo de peso o 20 miligramos de butilioscina (grupo B) de acuerdo al grupo. Se realizó medición de constantes vitales cada 5 minutos hasta el término de la cirugía. En los pacientes con bradicardia refractaria se usó atropina como medida de rescate. Se realizó cálculo de porcentaje para las variables categóricas, y cálculo de promedio y desviación estándar para las variables continuas; para la comparación de grupos las variables categóricas se realizó  $X^2$  y para las variables continuas t de Student. Para el procesamiento se usó SPSS 18.0.

**RESULTADOS.** Se evaluaron 84 pacientes divididos en 2 grupos; se evaluó la presencia de bradicardia en cada grupo. En el grupo A 33 pacientes que corresponde a un 78.5% presentaron bradicardia, en el grupo B, 35 pacientes presentaron bradicardia correspondiendo a un 83.3%. No observándose diferencia estadística significativa.

Posterior a la administración de la atropina o la butilioscina, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a las cifras de frecuencia cardiaca y presión arterial a los 35, 40 y 45 minutos con un valor de  $p < 0.05$ , observándose un mayor incremento en el grupo tratado con atropina. En cuanto al inicio de acción del fármaco, en el Grupo A fue a los  $53.88 \pm 12.16$  segundos mientras que en el Grupo B fue a los  $13.12 \pm 1.04$  segundos; respecto a la cifra de frecuencia cardiaca máxima en el Grupo A fue de  $102.10 \pm 2.69$  latidos por minuto mientras en el grupo B fue de  $81.62 \pm 1.32$  y la duración del efecto del fármacos fue

para el grupo A de  $29.00 \pm 2.75$  minutos mientras que para el grupo B fue de  $20.40 \pm 1.85$  minutos; lo anterior con un valor de  $p < 0.05$ . Cabe mencionar que sólo un 13% de la población total requirió tratamiento de rescate y fueron pacientes del grupo A.

**CONCLUSIONES.** Este estudio muestra que la atropina es más eficaz respecto al incremento en la FC y en la duración del efecto sobre la FC, sin embargo la butilhioscina es más eficaz respecto al inicio de acción. Debido a su rápido inicio de acción y a una menor taquicardia, consideramos que puede ser útil en los pacientes con cardiopatía isquémica.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad litiásica vesicular es una de las que más aflige a la cultura occidental, sobre todo a las mujeres de ésta. En México, existe una prevalencia global del 14%, mismo que se incrementa 35% en ancianos.<sup>1</sup>

La colecistectomía es el estándar de oro en esta patología, de esta hay dos técnicas, la técnica abierta y la técnica laparoscópica, que se practicó por primera vez en México en 1990, con una técnica descrita desde 1987. Esta técnica se ha incrementado anualmente en 23% en los Estados Unidos y de manera muy similar en nuestro país. <sup>(2, 3,5)</sup>

La colecistectomía laparoscópica produce por sí misma, alteraciones en la función cardiovascular; se producen por varios factores siendo los más importantes, la insuflación de la cavidad abdominal, la manipulación instrumental y los cambios de posición acentuados del paciente todos ellos producen bradicardia de cierta importancia y son casi siempre debidas a reflejo vagal por lo que son revertidas con atropina.<sup>6</sup>



El manejo anestésico de este procedimiento, generalmente, es por medio de anestesia general, aunque, hay estudios que sugieren el uso de bloqueo subaracnoideo, ya que disminuye el uso de narcóticos, disminuye la respuesta metabólica al trauma, disminuye la liberación de catecolaminas, mejora el dolor post-operatorio y la estancia intrahospitalaria (7, 8, 9,29).

Durante dicha técnica anestésica se identifican diferentes cambios hemodinámicos, tales como, la hipotensión y la bradicardia, ambas de etiología multifactorial, incluidos, el nivel del bloqueo, la insuflación de CO<sub>2</sub>, la posición entre otros (4, 6,9).

La bradicardia es definida por algunos autores como frecuencia cardiaca menor de 60 latidos por minuto, aunque la Asociación Americana del Corazón la define como frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minuto <sup>23</sup>.

Dicha asociación formuló un algoritmo de tratamiento para el manejo de la bradicardia en el adulto, en ellas, recomienda la administración de atropina, ésta es un alcaloide de la *atropa belladonna*, anti-colinérgico, que compite con la acetilcolina por los receptores muscarínicos; induce taquicardia al bloquear los receptores M<sub>2</sub>; en contraparte, la butilhioscina es un anticolinérgico, que entre sus efectos, aumenta la frecuencia cardiaca por inhibición del reflejo vagal, pero de manera transitoria, sin efectos en las resistencias periféricas o en gasto cardiaco. (32,36)

Por lo anterior mencionado, se tomó como partida para llevar a cabo este estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en el que tratamos de demostrar que la butilhioscina es al menos igual de eficaz que la atropina, en incrementar la frecuencia cardiaca, así como documentar la existencia o no de efectos adversos.

## MARCO TEÓRICO.

La enfermedad litiásica vesicular es una de las que más aflige a la cultura occidental, sobre todo a las mujeres de esta. En México, existe una prevalencia global del 14%, mismo que se incrementa 35% en ancianos <sup>1</sup>. En el 2008 el Dr. Ricardo Hernández Ibar<sup>3</sup> realizó un estudio de cohorte, prospectivo en donde logra demostrar dentro de sus variables la frecuencia del género femenino en esta patología, demostrando que un 87% de su población en estudio eran del sexo femenino mientras que el 13% restante del sexo masculino, demostrando que la patología es más frecuente en el sexo femenino.

La colecistectomía laparoscópica se considera como el método terapéutico ideal o estándar de oro para la colecistitis sintomática <sup>(2,3)</sup>. Para el manejo anestésico el idóneo es la anestesia general y se ha venido usando de forma rutinaria para manejo de este tipo de procedimientos quirúrgicos. Es una técnica muy segura pero tiene como desventajas el mayor costo, falta de interacción clínica directa con el paciente y la mayor complejidad del manejo post-operatorio del dolor <sup>(3,5)</sup>.

La anestesia regional ofrece algunas ventajas, como reducción en las necesidades de narcóticos y benzodiazepinas, se evita la manipulación de la vía aérea, se reduce el riesgo de depresión respiratoria o relajación residual en el posoperatorio, puede disminuir la respuesta metabólica al estrés, contribuye con una mejor calidad de analgesia en el posoperatorio, se asocia a menor mortalidad postoperatoria, disminuye la presencia de náusea y vómito postoperatorios y acorta la estancia intrahospitalaria. <sup>(7,8)</sup> Facilita además, la detección temprana de síntomas de angina y cambios en el estado neurológico, permite una óptima perfusión de tejidos periféricos, recuperación temprana de la deambulación y una mejor relación costo-efectividad. <sup>(5, 6,7)</sup> Es importante resaltar que la distensión vesical, la bradicardia y la hipotensión son frecuentes manifestaciones del bloqueo espinal por su acción sobre el sistema nervioso autónomo que conlleva un nivel de bloqueo simpático a nivel torácico. <sup>(3, 5,7)</sup>

Los cambios de posición pueden ser requeridos durante el procedimiento quirúrgico (como la posición de Trendelenburg) y con el empleo de anestesia subaracnoidea, el anestésico local hiperbárico difunde en dirección cefálica incrementando la magnitud del compromiso simpático ocasionando una bradicardia significativa, debido probablemente al bloqueo de fibras simpáticas cardioaceleradoras. (5, 7,8)

El autor de un artículo publicado en el 2009 Nayibe S.<sup>9</sup> obtiene resultados preliminares en pacientes sin patologías médicas mayores a los que se les practicó colecistectomías laparoscópicas bajo anestesia espinal, reportando que es una técnica exitosa y segura en pacientes sanos.

**El Sistema Nervioso Autónomo (SNA)** forma el soporte visceral para el funcionamiento adecuado del organismo ajustando las respuestas anticipadamente ante el estrés y su actividad ocurre de forma independiente de la conciencia.

Sus vías neuronales actúan sobre la frecuencia cardiaca y respiratoria, la contracción y dilatación de vasos sanguíneos, digestión, salivación, sudoración, contracción y relajación del músculo liso en varios órganos, acomodación visual, tamaño de la pupila, secreción de glándulas exocrinas y endócrinas, la micción y la excitación sexual. Una de las características más llamativas es la rapidez y la intensidad con la que puede cambiar las funciones viscerales. <sup>8</sup>

### **Subdivisiones**

La integración de la actividad del SNA puede ocurrir a todos los niveles del eje cerebroespinal. La actividad eferente puede ser iniciada a nivel de la médula espinal, tronco encefálico e hipotálamo, siendo éste el centro principal.

El sistema nervioso autónomo periférico es el componente motor eferente del SNA y se divide en dos partes:

- Sistema Nervioso Simpático
- Sistema Nervioso Parasimpático.

El sistema nervioso autónomo está compuesto por una cadena de dos neuronas (sistema bipolar) desde el Sistema Nervioso Central hasta el órgano efector.

La primera neurona de ambos sistemas, simpática y parasimpática, tiene origen en SNC pero no realiza sinapsis directa con el órgano efector, sino que transmite el impulso hasta una 2ª neurona, llamada posganglionar, la sinapsis ocurre a nivel de los ganglios autónomos. En el sistema nervioso simpático o en la pared del mismo órgano, en el caso de sistema nervioso parasimpático. Las neuronas preganglionares son mielinizadas con una velocidad de conducción de impulso de 3 a 15 metros por segundo. Las posganglionares no son mielinizadas y tienen una velocidad de conducción de impulso de menor a 2 metros por segundo. (11,12)

### **Sistema Nervioso Simpático (SNS):**

El Sistema Nervioso Simpático también se denomina sistema toracolumbar, la base anatómica de esta denominación es el origen de las fibras preganglionares. Las fibras preganglionares tienen su origen en los segmentos torácicos y lumbares de la médula espinal, desde T1 a L3, estando el cuerpo celular en el asta intermedio-lateral <sup>13</sup>. Estas fibras salen de médula espinal con las fibras motoras y se separan de ellas poco después (rama comunicante blanca) para entrar en la cadena de ganglios simpáticos paravertebrales <sup>10,13</sup>.

Cuando se introducen en la cadena ganglionar, las fibras preganglionares pueden seguir tres caminos:

- 1) Formar una sinapsis con las fibras postganglionares en el ganglio en el mismo nivel de la salida de la médula espinal.
- 2) Ascender o Descender en la cadena ganglionar formando sinapsis a otros niveles de la cadena.
- 3) Pasar por la cadena sin formar sinapsis y terminar en un ganglio colateral impar del SNS: como el ganglio celíaco y ganglio mesentérico inferior, que están formados por la convergencia de fibras preganglionares con los cuerpos neuronales de las posganglionares.

(11,12)

Las fibras posganglionares tienen por tanto, su cuerpo celular a nivel de los ganglios de la cadena paravertebral bilateral o a nivel de los ganglios impares de los plexos más periféricos <sup>(10, 11,12)</sup> .

La inervación de la glándula suprarrenal es una excepción, ya que las fibras preganglionares pasan directamente a la glándula sin realizar sinapsis en ningún ganglio, las células de la médula de la suprarrenal derivan de tejido neuronal y son análogas a las neuronas posganglionares. Desde los ganglios, las fibras posganglionares se dirigen hacia el órgano efector, pero algunas de ellas vuelven a los nervios espinales a todos los niveles de la médula (rama comunicante gris) <sup>(10)</sup>. Estas fibras son no mielinizadas de tipo C y son transportadas dentro de los nervios somáticos (aproximadamente 8% de las fibras de un nervio somático son simpáticas); se distribuyen distalmente en la piel, glándulas sudoríparas, músculo piloerector, vasos sanguíneos y músculos. <sup>10</sup>

Las fibras preganglionares de los primeros cuatro o cinco segmentos torácicos (T<sub>1</sub>-T<sub>5</sub>), ascienden a nivel cervical y dan origen a tres ganglios pares especiales: cervical superior, medio e inferior. Este último está unido al primer ganglio torácico y de la fusión de estos dos ganglios resulta el ganglio estrellado. Estos ganglios dan origen a la inervación simpática de la cara, cuello, extremidades superiores, corazón y pulmones. Las fibras aferentes del dolor viajan con estos nervios; por este motivo la isquemia miocárdica puede ocasionar dolor en el cuello y extremidad superior. <sup>11</sup>

La activación del Sistema nervioso simpático, produce una respuesta fisiológica difusa (reflejo masivo) y no una respuesta discreta. Esto es debido a que las fibras posganglionares son mucho más abundantes que las preganglionares (20:1 o 30:1) y una neurona preganglionar influye en un gran número de neuronas posganglionares, que se distribuyen por diversos órganos. Esta respuesta está aumentada por la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal. <sup>(11,12)</sup>

---

---

### **Sistema Nervioso Parasimpático:**

Las fibras parasimpáticas abandonan el sistema nervioso central a través de los pares craneales III, VII, IX y X. A nivel del tallo encefálico las fibras parasimpáticas se encuentran en el núcleo ambiguo, núcleo del tracto solitario, núcleo motor dorsal y modulado por el hipotálamo. <sup>11</sup>

Aproximadamente 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas se encuentran en los nervios vagos (X par craneal). El principal transportador de fibras parasimpáticas es el nervio vago, el cual en su trayecto descendente va entregando fibras a la laringe, faringe, corazón, árbol traqueo-bronquial, pulmones, estómago, hígado, páncreas, bazo, intestino delgado, ciego, colon ascendente y ángulo izquierdo del colon transversal. Las fibras parasimpáticas para el colon descendente y colon iliopélvico y recto provienen de la región de la médula sacra, a través de los nervios espláncnicos pelvianos que constituyen, junto con los nervios simpáticos, el plexo hipogástrico inferior en las paredes laterales del recto. <sup>(10, 11,12)</sup>

El sistema parasimpático tiene neuronas preganglionares y posganglionares. Sin embargo, con excepción de algunos nervios craneales parasimpáticos, las fibras preganglionares recorren sin interrupción todo el trayecto hasta el órgano que inerva. <sup>11</sup>

Las ramas eferentes del vago se extienden desde la médula espinal hasta los nervios posganglionares que van a inervar a las aurículas a través de los ganglios localizados en las almohadillas de grasa en el corazón, con una neurotransmisión modulada por los receptores nicotínicos. La activación del nervio vago tiene efectos tónicos y basales que inhiben la acción del sistema nervioso simpático y de liberar norepinefrina a un nivel pre sináptico. <sup>13</sup>

Al ser liberada la acetilcolina de su terminal nerviosa parasimpática, ésta activará a un receptor nicotínico que a su vez activa a un receptor muscarínico a nivel celular. Los efectos cardiovasculares resultantes de todo este proceso es la reducción de la frecuencia cardiaca al inhibirse el sistema simpático de forma directa por la hiperpolarización de las células del nodo sinusal <sup>14</sup>. La acetilcolina desde comienzos del siglo XX es el neurotransmisor mejor conocido. Es una molécula pequeña presente en casi todos los tejidos que se sintetiza a partir de la serina sobre todo en las terminaciones presinápticas ganglionares y en los terminales postganglionares del parasimpático. La acetilcolina se almacena en unas vesículas sinápticas, pequeños orgánulos de unos 40nm de diámetro que se acumulan en la región presináptica de la terminal del axón. Al llegar un estímulo nervioso, acetilcolina es liberada de estas vesículas, cruzando la hendidura sináptica y fijándose en los receptores de la célula adyacente. <sup>15</sup>

### **Receptores colinérgicos:**

El sistema simpático como el parasimpático está modulado a nivel pre ganglionar por la acetilcolina. Esta molécula se une a receptores nicotínicos en los ganglios autónomos para producir la liberación de noradrenalina (si se estimula una sinapsis simpática) o de acetilcolina (en caso de la sinapsis colinérgica). Se sabe que la acción de la acetilcolina dura un corto periodo ya que es inactivada por la enzima acetilcolinesterasa. <sup>(15,16)</sup>

### **Receptores Muscarínicos:**

Los receptores muscarínicos tienen la capacidad de ligar tanto acetilcolina como muscarina y actúan acoplándose a la proteína G. Se han identificado cinco subclases M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub>, y M<sub>5</sub>. La muscarina es un alcaloide que se encuentra presente en algunos hongos venenosos. <sup>(14)</sup>

Los Receptores M<sub>1</sub> abundan en el encéfalo y aumenta el IP<sub>3</sub> y calcio mientras que los receptores M<sub>2</sub> se encuentran en abundancia en el corazón. El receptor M<sub>2</sub> se acopla con la unidad G<sub>i</sub> intracelular y causa una disminución del AMPc de la célula,

por lo general causando efectos de tipo inhibitorios. Además de ello, modula los canales muscarínicos de potasio.

Ello contribuye a la disminución de la frecuencia cardíaca. Por el otro lado encontramos a los receptores  $M_3$  estos se encuentran en el tejido glandular y en el musculo liso, Receptores  $M_4$  se encuentra en su mayoría a nivel de páncreas y en los pulmones y por último pero no menos los receptores  $M_5$  ellos abundan en las glándulas salivales y en el musculo ciliar. <sup>(16,18)</sup>

La transmisión colinérgica (mediada por acetilcolina) tiene lugar principalmente en los ganglios autónomos, en los órganos inervados por la rama parasimpática del Sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso central. <sup>(15,18)</sup>

A nivel cardiaco los receptores muscarínicos se encuentran tanto en las aurículas como en los ventrículos, pero con mayor cantidad en el endocardio que en el epicardio, predominantemente los subtipos  $M_2$ , este mismo subtipo los encontramos en las arterias coronarias y se encuentran abundantemente a nivel de las células de los nódulos tanto sinusal como aurículo-ventricular. <sup>(14, 15, 16,18)</sup> El subtipo  $M_2$  genera efectos tanto inotrópicos, cronotrópicos y dromotrópicos negativos. <sup>14</sup>

### **Receptores Nicotínicos:**

Los receptores nicotínicos estructuralmente se encuentran en la familia de los receptores iónicos, cuando la acetilcolina se liga a receptores nicotínicos, éstos sufren un cambio en su estructura que permite el ingreso de iones sodio, llevando a la despolarización de la célula efectora. Los receptores nicotínicos pueden ser divididos de la siguiente manera:

- **Receptores  $N_1$  o  $N_M$ :** estos receptores se ubican en la unión neuromuscular.
- **Receptores  $N_2$  o  $N_N$ :** Estos juegan un rol esencial en la transmisión de las señales colinérgicas en el sistema nervioso autónomo. Los receptores nicotínicos del subtipo están presentes en los ganglios colinérgicos y adrenérgicos, pero no a nivel de tejidos efectores (vejiga, músculo cardíaco).



Estos receptores se encuentran también en el sistema nervioso central y la médula adrenal. (12, 15,16)

### **El corazón:**

La inervación parasimpática del corazón está dada por neuronas preganglionares que se ubican en el núcleo dorsal del vago. Las fibras preganglionares de estas neuronas constituyen el nervio vago que se dirige al corazón para hacer sinapsis en las neuronas postganglionares del plexo cardíaco ubicado en el corazón.

Las fibras postganglionares realizan sinapsis en los nodos sinusal, aurículo-ventricular y en las arterias coronarias (13,14). La activación del parasimpático produce disminución de la frecuencia cardíaca (bradicardia), disminución de la fuerza de contracción del corazón y constricción de las arterias coronarias. (14,15)

La inervación simpática está dada por neuronas preganglionares del asta lateral de los segmentos torácicos T<sub>1</sub>-T<sub>4</sub>, correspondiendo a las fibras cardio-aceleradoras. (12,14) Las fibras de estas neuronas abandonan la médula por los nervios raquídeos correspondientes, ascienden por la cadena simpática latero-vertebral, para hacer sinapsis en los ganglios cervicales superior, medio e inferior y en los dos a tres primeros ganglios torácicos.<sup>16</sup>

Desde allí, las fibras postganglionares transcurren por las ramas cardíacas superior, media e inferior de la porción cervical del tronco simpático y algunas ramas cardíacas torácicas. Todas ellas llegan al plexo cardíaco para inervar los nódulos sinusal, aurículo-ventricular y las arterias coronarias.

La activación del simpático produce aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia), aumento de la fuerza de contracción del músculo cardíaco y dilatación de las arterias coronarias. (14, 16,17)

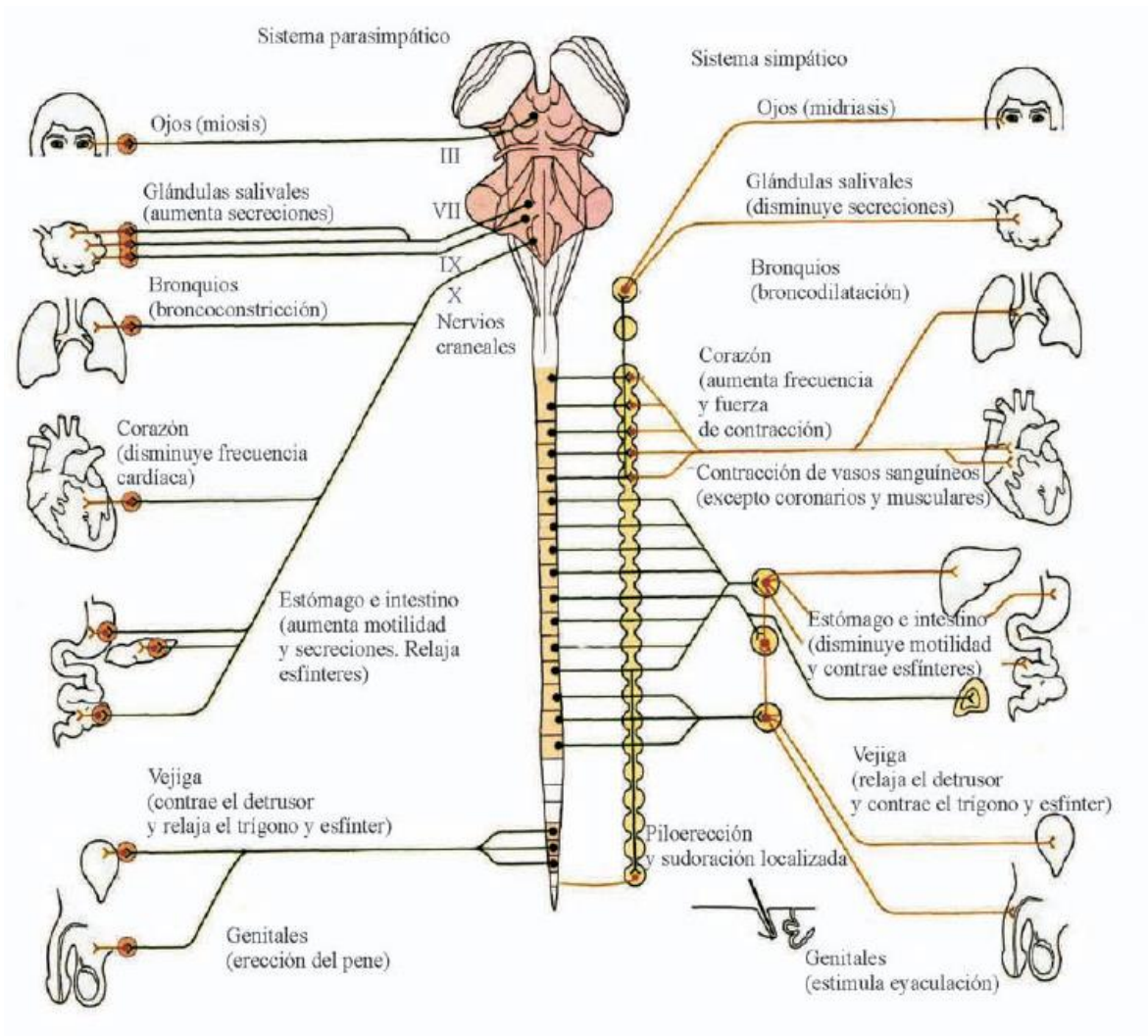


Figura 1. Anatomía del Sistema Nervioso Autónomo.

---

---

### **Bradicardia sinusal:**

Es la presencia de una frecuencia cardiaca inferior a 50 latidos por minuto y en la que el trazo electrocardiográfico muestra una secuencia normal de onda P (despolarización auricular), seguida de complejo QRS (despolarización ventricular) y onda T de repolarización ventricular y un intervalo P-R de valor normal (12 a 20 centésimas de segundo).<sup>23</sup>

Existen factores que influyen en el intraoperatorio a una bradicardia en los adultos, aunque la bradicardia por si misma rara vez progresa a un paro cardiaco y no es benéfica para los pacientes sometidos a una cirugía. Se sugiere ser benéfico para prevenir eventos cardiológicos en el periodo perioperatorio un control adecuado de la frecuencia cardiaca.<sup>19</sup>

La bradicardia es un evento indeseable durante el evento quirúrgico, en un estudio multicéntrico se analizaron los factores de riesgo intraoperatorios de bradicardia donde se demuestra que la bradicardia es usualmente inducida por anestésicos tales como propofol, fentanilo y vecuronio que ocasionalmente disminuyen la frecuencia cardiaca e inducen bradicardia.<sup>(20,21)</sup>

La anestesia neuroaxial de igual forma induce a una bradicardia al producir un bloqueo del sistema simpático demostrado tanto en la investigación realizada por Tomoko<sup>19</sup> en el 2007, como por Coventry<sup>26</sup> en 1987. Lesser et al<sup>28</sup> en el 2003 reportaron el riesgo de una bradicardia intraoperatorio de un 15% bajo anestesia regional.

Se ha demostrado que un bloqueo neuroaxial tiene un alto impacto en la frecuencia cardiaca. Carpenter et al<sup>29</sup> reportaron en 1992 que un 13% de los pacientes sometidos a una anestesia regional ya fuera espinal o epidural presentaron bradicardia. Hanss<sup>25</sup> logra en su estudio afirmar que Influyen los procedimientos quirúrgicos al que será intervenido un paciente aunado al manejo con anestesia neuroaxial.

Tomoko Y.<sup>19</sup> encontró en su estudio del 2007 que aquellos procedimientos quirúrgicos que con mayor frecuencia se presenta la bradicardia en la colecistectomías laparoscópicas debida a la insuflación de CO<sub>2</sub> y la resección transuretral. El Dr. Enrique Monarez <sup>24</sup> en el 2011 realizo un estudio en el que reporta la frecuencia con que se presenta una arritmia supraventricular en un procedimiento anestésico. Documentando que la bradicardia sinusal es la más frecuente.

En un 28% de los casos el evento de bradicardia sinusal se relaciona con la administración de algún anestésico. La segunda causa fue eventos de hipoxemia principalmente durante la manipulación de la vía aérea; la tercera causa fueron reflejos vagales ante la manipulación quirúrgica y anestesia espinal. <sup>(22,25)</sup>

Existen guías en cuanto al manejo de bradicardia sinusal actualmente por la American Heart Association (AHA) y el algoritmo se concentra en el tratamiento de la bradicardia sinusal, clínicamente significativa.<sup>23</sup>

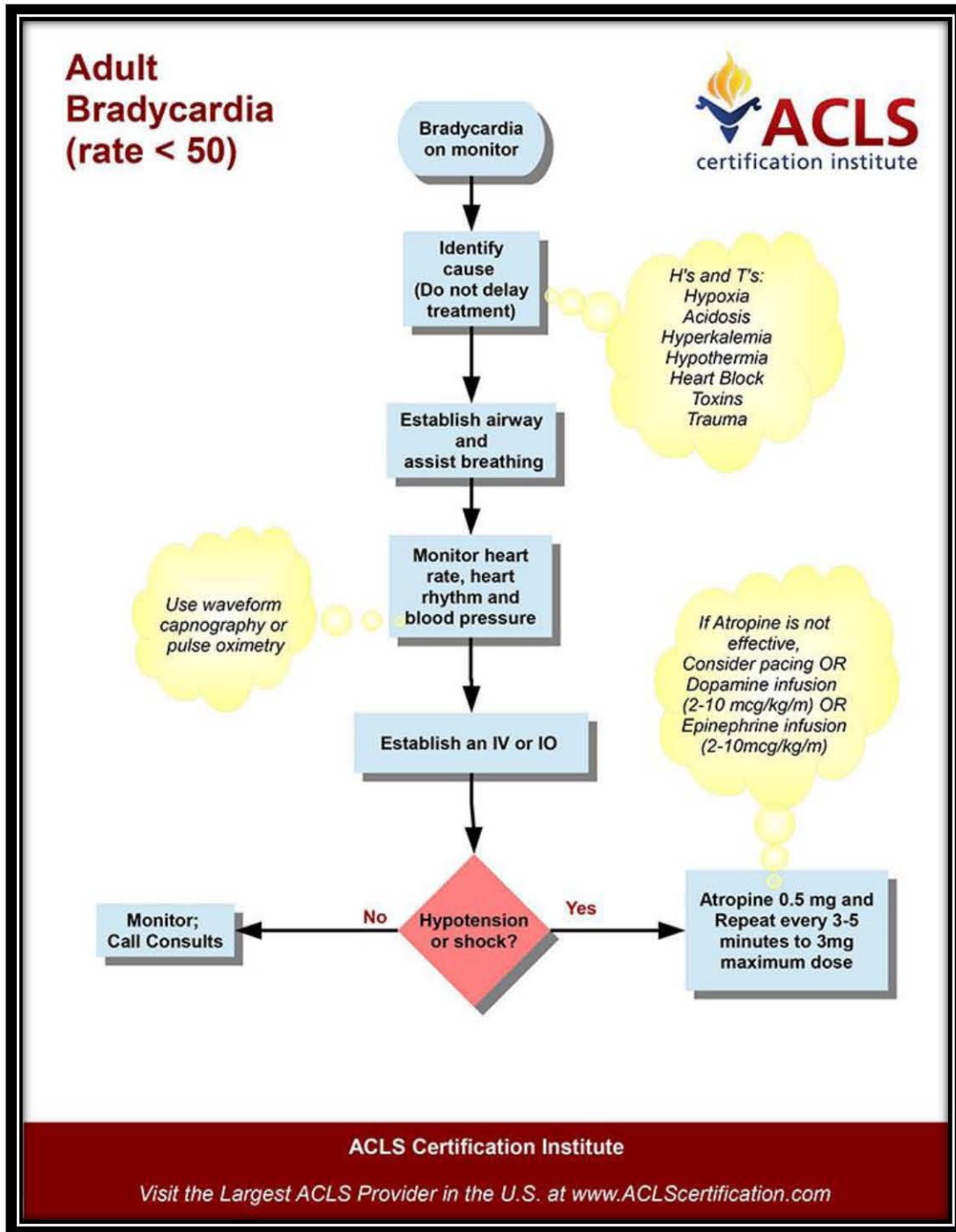


Figura 2. Algoritmo de Manejo de bradicardia en adulto según la AHHA/ACLS

A través de los años los fármacos anticolinérgicos se han utilizado ampliamente, tal como premedicación para disminuir las secreciones salivales y como protección contra los reflejos vagales indeseables <sup>20</sup>. Hoy en día, la principal razón de utilizar los fármacos anticolinérgicos en el área de anestesia es principalmente para evitar un reflejo vagal indeseado, contrarrestar los efectos muscarínicos, al revertir el bloqueo neuromuscular, disminuir las secreciones orofaríngeas. <sup>(25, 26, 28,37)</sup>

Los fármacos parasimpáticos constituyen una amplia gama de agentes anticolinérgicos y se pueden dividir en 2 subclases: <sup>33</sup>

- 1) Parasimpaticolíticos naturales: ejemplos de ellos son la escopolamina y atropina.
- 2) Parasimpaticolíticos sintéticos o semisintéticos: ejemplo de ellos es N-butyl-scopolamina, ipratropio.

Los principales anticolinérgicos son alcaloides obtenidos de algunas especies solanáceas, tales como, belladona, mandrágora o estramonio. Estos fármacos inhiben las acciones de la acetilcolina, acciones originadas por la activación de los receptores muscarínicos. La atropina proviene de la “Atropa belladona” o de la “Datura stramonium”. La escopolamina es un alcaloide que se extrae del “Hyocinusniger” o de la “Scopolacarnícola”.

Ambos principios activos son ésteres del ácido trópico con una base orgánica compleja:

- Atropina: ácido trópico + tropanol o tropina.
- Escopolamina: ácido trópico + escopolamina. <sup>(29,33)</sup>

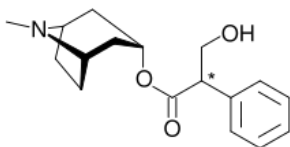
La formación del éster es esencial para la actividad antimuscarínica. Ni la base, ni el ácido libres, poseen acción bloqueadora. La atropina y la escopolamina poseen un grupo amino terciario y en una ubicación especial, similar a la acetilcolina, poseen también un carbono asimétrico. <sup>31</sup>

---

Los compuestos derivados de amonio cuaternario o amina terciaria, interfieren con las acciones de acetilcolina en los receptores<sup>50</sup>.

En cuanto al mecanismo de acción de los anticolinérgicos, en general se comportan como antagonistas competitivos de la acetilcolina y otros estimulantes muscarínicos, pero son poco selectivos, afectan a todos los receptores M1, M2 y M3. A nivel celular existe una señalización por AMP<sub>c</sub>. La unión del agonista al receptor activa una proteína G, cuya subunidad  $\alpha$  del GTP estimula a la enzima adenilciclasa, localizada en la parte interna de la membrana celular, misma que cataliza la formación de AMP<sub>c</sub> a partir de ATP. El AMP<sub>c</sub> se une con las subunidades reguladoras de la PKA y promueve la separación de las mismas, de esta manera permite el efecto de las subunidades catalíticas. A su vez se activan también canales de K<sup>+</sup> provocando su salida. Esto da lugar a la hiperpolarización de la membrana, reducción de la contracción y frecuencia cardíaca.

#### **Atropina** (*dl*-hiosciamina):



Es una mezcla de d-in-l hiosciamina y de escopolamina (l-hyoscin). Es un alcaloide presente en *Atropa belladonna*, químicamente es el éster racémico de la tropina y el ácido trópico; el componente farmacológicamente activo es la forma L. (50,51)

La presencia del grupo OH libre en la porción ácida de la molécula es necesaria para la acción antimuscarínica. El anillo bencénico de la atropina determina la pérdida de la actividad específica o eficacia de la molécula, conservando la afinidad, base de su acción antagonista competitiva. (50,51)

La atropina es una droga anticolinérgica, con un peso molecular de 289.34 daltons y pKa de 9.0 su unión a proteínas es de 55%. La atropina se obtiene en forma de cristales incoloros poco solubles en agua fría y muy soluble en alcohol, éter, cloroformo.

Actúa como antagonista competitivo en los receptores colinérgicos-muscarínicos, previniendo el acceso de la acetilcolina <sup>48</sup>.

En cuanto a la farmacocinética los alcaloides naturales se absorben por vía oral e incluso por la conjuntiva. Se distribuyen completamente, sobre todo la atropina. Los derivados cuaternarios no atraviesan fácilmente las membranas celulares. La atropina es una amina terciaria, liposoluble capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer algunos efectos sobre el sistema nervioso central. La atropina tiene una vida media de 24 horas y aproximadamente el 60% se elimina en forma inalterada por orina.

La vida media de eliminación de la atropina es de 2.5 horas, con solo el 18% de la atropina excretada sin cambios. La atropina parece que experimenta hidrólisis en plasma con la formación de metabolitos inactivos de ácido trópico y tropina. La duración de acción es de 45 minutos a 1 hora cuando se administra intravenoso <sup>34</sup>. Cabe resaltar que en investigaciones realizadas se documenta un inicio de acción de 1-2 minutos, con una duración de acción de alrededor de 30 minutos, ante su administración intravenosa. <sup>(49,50)</sup>

### **MECANISMO DE ACCION**

La atropina ejerce su acción a través de un antagonismo competitivo con la acetilcolina y otros antagonistas colinérgicos, por los receptores muscarínicos. Con dosis terapéuticas (1 mg de atropina) y aún mayores, se inhiben todos los receptores muscarínicos.

Los receptores nicotínicos del ganglio autónomo y de la placa neuromuscular son respetados con dicha dosis. La estructura no polar de la atropina permite su paso a través de la barrera hematoencefálica, desencadenando algunas acciones a ese nivel. La atropina no distingue los receptores muscarínicos selectivos M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> o M<sub>3</sub> y los inhibe a todos por igual; se une a los receptores muscarínicos por medio de un sitio catiónico y compite con la acetilcolina en estos receptores que se localizan primariamente en corazón, glándulas salivales y músculos lisos del tracto gastrointestinal y genitourinario. La atropina ejerce un bloqueo de funciones dependientes de receptores muscarínicos y es característica y sigue una secuencia dosis dependiente.



El primer efecto en aparecer a dosis bajas de atropina es la inhibición de la secreción salival y las secreciones gástricas se suprimen a concentraciones muy elevadas. La siguiente es la secuencia de aparición de efectos atropínicos a medida que se incrementa la dosis:

- Inhibición de la secreción salival
- Disminución de las secreciones bronquiales
- Relajación del músculo liso vascular
- Efectos cardíacos
- Midriasis
- Visión borrosa
- Inhibición de la micción
- Supresión de los movimientos gastrointestinales
- Inhibición de las secreciones gástricas.

Cabe resaltar de relevante en cuanto a su farmacocinética que su unión a proteínas plasmáticas es de 50%, Su metabolismo es hepático y su eliminación es vía renal un 30 a 50% se excreta sin cambios a través de orina. La vida media plasmática es de 2 a 3 horas. (32, 50,51)

#### **Acciones Cardíacas:**

El efecto principal de la atropina en el corazón es la alteración de la frecuencia cardíaca; aunque la respuesta dominante es la taquicardia, la frecuencia cardíaca a menudo disminuye transcendentemente con dosis clínica promedio (0.4 a 0.6mg).

Algunos estudios sugieren que esta disminución leve de la frecuencia cardíaca se produce por antagonismo de los receptores M1 en las neuronas postganglionares parasimpáticas cuya función es inhibir la liberación de acetilcolina; por lo tanto, la inhibición del receptor M1 promovería esta liberación. (24, 32, 20,51)

Dosis mayores de atropina inducirían taquicardia bloqueando los efectos vagales sobre los receptores M2 en el nodo sinusal marcapasos. La atropina a dosis de 15 a 70 mcg/kg IV, produce un aumento de la frecuencia cardíaca, por antagonizar los efectos de la acetilcolina en el nodo sinusal. Los efectos de la atropina son visualizados en el electrocardiograma por el acortamiento del intervalo PR. El grado

de control que el nervio vago tiene sobre el nodo sinusal puede ser estimado por el máximo aumento de la frecuencia cardiaca producido por la administración de atropina.<sup>50</sup>

Varias investigaciones han demostrado la efectividad de atropina para atenuar la incidencia de bradicardia durante el periodo perioperatorio y su efectividad para prevenir un evento de bradicardia durante una anestesia espinal o peridural.<sup>(20,21)</sup>

Estas investigaciones apoyan la acción duradera de la atropina al ser administrada en el periodo transoperatorio. En un estudio se administró atropina como premedicación y desató controversia ya que su efecto profiláctico duro durante todo el procedimiento quirúrgico y éste efecto puede ser perjudicial ya que potencialmente podría desencadenar una taquiarritmia.<sup>32</sup>

Se ha observado que posterior a su administración intravenosa existen cambios en la frecuencia cardiaca con un poco más de 3 a 4 minutos posterior a la administración.<sup>32</sup>

### **Intoxicación Anticolinérgica:**

La intoxicación anticolinérgica se describe la aparición de dos síndromes, el anticolinérgico periférico y anticolinérgico central. Éstos se pueden presentar en sucesión o ambos al mismo tiempo. A su vez, cada síndrome se divide en tres grados de severidad, los cuales dependen de la dosis de atropina.

#### **Síndrome Anticolinérgico Periférico.**

1er Grado:

Xerostomía, depresión secreciones bronquiales y sudoríparas e hipotensión (origen ganglionar).

2º Grado:

Midriasis, visión borrosa, perturbación de la acomodación visual y anomalías de la conducción cardíaca.

3er Grado:

Retención urinaria e íleo adinámico.

---

---

### **Síndrome anticolinérgico Central:**

1er Grado: Cambios de humor, ataxia y alteraciones de la marcha.

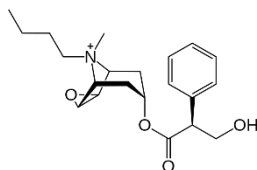
2º grado: Distracciones frecuentes, déficit atencional y alteraciones de la memoria

3er grado: Desorientación, fabulación y alucinaciones.

El segundo y tercer grado de síndrome anticolinérgico de intoxicación anticolinérgico central se produce con dosis de alrededor de 5mg.

En el tratamiento se realizan varios lavados gástricos, se administra un fármaco colinérgico indirecto capaz de cruzar la barrera hematoencefálica como el salicilato de fisostigmina o metilsulfato de neostigmina a 1 -4 mg IV cada 2hrs<sup>(31,47)</sup>

### **BUTILHIOSCINA:**



El bromuro de N-butilioscina es derivado de hioscina la cual se extrae de las hojas de un árbol llamado Duboisia de origen austríaco. Él bromuro de N-butilioscina también se le conoce como butilbromuro-escopolamina, butil-bromurohioscina, butilioscina. Su fórmula molecular es  $C_{12}H_{30}BrNO_4$  y su peso molecular es 440.37 Daltons <sup>49</sup> y un pKa de 7.5, unión a proteínas 12%.

25

La Butilioscina es un cuaternario de amonio muestra grados variables de actividad bloqueadora nicotínica y por lo mismo tiene más posibilidades de interferir en la transmisión ganglionar o neuromuscular en la dosis de la misma magnitud que las que producen bloqueo muscarínico. <sup>36,49</sup>

El bromuro de butilioscina posterior a su administración intravenosa, la sustancia es rápidamente distribuida a los tejidos ( $t_{1/2} = 29$  min). No atraviesa la barrera hematoencefálica y la unión a proteínas es baja. La mayoría del fármaco es metabolizado en el hígado, con la vida media de la fase de eliminación es aproximadamente 5 horas. Aproximadamente la mitad de los metabolitos se eliminan vía renal <sup>(48,50)</sup>.

Estudios recientes han demostrado que la butilhioscina potencialmente bloquea los receptores nicotínicos en una forma no competitiva. La butilhioscina bloquea la acción de acetilcolina a nivel parasimpático. (52,53)

La butilhioscina ocasiona disminución en la motilidad gastrointestinal y genitourinaria y es útil en el tratamiento de espasmo en estos dos aparatos. Se utiliza, igualmente para prevenir un espasmo gastrointestinal ante procedimientos diagnósticos tal como una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y colonoscopia. (38, 39, 40,42)

También inhibe la acción glandular tanto a nivel oral, gastrointestinal, y tracto respiratorio, causando una reducción en la actividad y consecuentemente disminución en las secreciones. Esto lo hace ser de gran utilidad previa inducción de anestesia general y como parte de manejo adyuvante en caso de una obstrucción intestinal. (35,40)

La butilhioscina está contraindicada en miastenia gravis, megacolon, enfermedad de Hirschsprung. Además no se debe de administrar intravenosa en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hipertrofia de próstata, retención urinaria y estenosis mecánica del tracto gastrointestinal. (38, 50, 51,52)

En el SNC (sistema nervioso central), la transmisión colinérgica parece ser principalmente nicotínica en la médula espinal; muscarínica y nicotínica a niveles subcorticales y corticales del encéfalo. Como los compuestos cuaternarios atraviesan mal la barrera hematoencefálica, las drogas antimuscarínicas de este tipo muestran pocos efectos centrales.

Las uniones neuroefectoras parasimpáticas en diferentes órganos no son igualmente sensibles a los agentes antimuscarínicos, pero la relativa sensibilidad de diferentes órganos de inervación parasimpática al bloqueo con agentes atropínicos varía poco entre las drogas actualmente disponibles. Las dosis pequeñas inhiben la secreción salival, bronquial y la sudoración. 49

En dosis mayores la pupila se dilata, la acomodación del ojo se inhibe y los efectos vagales sobre el corazón se bloquean con aumento de frecuencia cardíaca, también inhiben el control parasimpático de la vejiga y el tracto gastrointestinal, inhibiendo así la micción y disminuyendo el tono y la movilidad del intestino.

Las dosis aún mayores se requieren para inhibir la secreción y motilidad gástrica, como solamente la primera fase de la secreción gástrica está controlada por el vago, la secreción restante bajo control hormonal no está afectada y así las dosis de cualquier droga antimuscarínica que reducen el tono y la movilidad del estómago y el duodeno y deprimen la secreción gástrica también afectan invariablemente la secreción salival, la acomodación ocular y la micción. Los fármacos antimuscarínicos producen el equivalente funcional de la resección o parálisis de los nervios colinérgicos postganglionares. (48, 51,52)

Las acciones y los efectos de los agentes antimuscarínicos sólo difieren por lo general cuantitativamente de los de la atropina, que consideramos en detalle como prototipo del grupo. Las propiedades de otras drogas antimuscarínicas se mencionan en términos de sus diferencias con las de la atropina.

La evidencia reciente sugiere que subclase de receptores muscarínicos están presentes tanto en el SNC como en los órganos periféricos: estos subtipos de receptores exhiben diferentes afinidades por ciertos antagonistas muscarínicos. Esto hace posible el desarrollo de agentes muscarínicos con acciones selectivas sobre la secreción gástrica, el ritmo cardíaco y la musculatura gastrointestinal u otra musculatura lisa; por ejemplo, la pirenzepina, un antagonista muscarínico, parece interactuar de manera algo selectiva con los receptores colinérgicos que median la secreción gástrica, y es menos potente con los receptores muscarínicos en las aurículas, glándulas salivales y musculatura lisa gastrointestinal.

### **Mecanismo de acción.**

La butilhioscina desarrolla su mecanismo de acción mediante un antagonismo parasimpático competitivo antagonizando la acción de la acetilcolina, con gran afinidad por los receptores muscarínicos.

La diferencia puede deberse a la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas colinérgicas tan cerca de los receptores que concentraciones muy altas del neurotransmisor gana acceso a los receptores en la hendidura sináptica. Además, la difusión y otros factores pueden limitar la concentración del antagonista que pueda alcanzarse en estos sitios receptores. <sup>(48,50)</sup>

Cabe mencionar que existen diferencias entre la potencia de las drogas anticolinérgicas que pueden ser explicadas por las subclases de receptores muscarínicos colinérgicos (M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>) y por la variación en la sensibilidad de los diferentes receptores colinérgicos. Esto último explicaría el inicio de acción de atropina y butilhioscina y la duración de acción de ambos fármacos. <sup>(50)</sup>

**Interacción farmacológica:** antagoniza los efectos de la cisaprida y potencializa los efectos antivagales de la procainamida sobre el nodo AV. Los antidepresivos tricíclicos y amantadina pueden potencializar la acción anticolinérgica de la butilhioscina.

### **Sistema cardiovascular.**

El principal efecto sobre el corazón es la alteración de la frecuencia cardíaca, la frecuencia disminuye a menudo transitoriamente, debido quizás a estimulación vagal central antes de la aparición del bloqueo colinérgico muscarínico periférico. Un efecto similar puede verse con dosis baja que no producen efectos antimuscarínicos periféricos. La disminución es raramente marcada en 4 a 8 latidos por minuto y en general no se produce si la inyección intravenosa es rápida. No hay cambios acompañantes de presión sanguínea o gasto cardíaco.

Las dosis mayores causan taquicardia que aumenta progresivamente por bloqueo de los efectos vagales sobre el marcapasos del nódulo S- A. (36, 40,45, 48)

La frecuencia cardíaca aumenta en unos 35 a 40 latidos por minuto en hombres jóvenes la máxima frecuencia cardiaca (en respuesta al ejercicio) no se altera.

En la primera infancia y la vejez, incluso dosis grandes pueden no acelerar el corazón. (33,38, 42)

Rauniar GP<sup>34</sup> realizó un estudio ciego diseñado para probar los efectos de butilhioscina en los cambios temporales de la frecuencia cardiaca durante el sueño nocturno, se compararon los efectos con sulfato de atropina el cual sí atraviesa la barrera hematoencefálica. Se les administró a los voluntarios ya fuera atropina 0.4mg I.V. o butilhioscina 10mg previo a dormir, se registró durante toda la noche las cifras de frecuencia cardiaca durante todo el sueño nocturno. La caída fisiológica de la frecuencia cardiaca es cegada por ambos fármacos, se demostró que la butilhioscina previene la caída rápida de movimiento ocular durante el sueño y que este fármaco pudiera ser una mejor opción que la atropina como medicación preanestésica para aquellos pacientes con anomalías cardíacas, ya que no altera tanto la frecuencia cardiaca y disminuye así la demanda de consumo metabólico de oxígeno.

La butilhioscina es derivada de la escopolamina y existen estudios que respaldan un efecto benéfico de escopolamina transdérmica en pacientes con enfermedad coronaria severa, un estudio que aporta mucho conocimiento a esto es el del profesor George E. Kochiadakis<sup>41</sup> en el que dice que existe una disminución en el tono parasimpático cardíaco en pacientes con enfermedad isquémica coronaria y mediante los registros del Holter logro mostrar con  $P < 0.05$  un aumento en la variabilidad de la frecuencia cardiaca al igual que la administración transdérmica de escopolamina disminuía los episodios de isquemia y duración y un incremento en la duración del ejercicio en estos pacientes. Siendo pues butilhioscina un derivado de escopolamina, este podría tener estas cualidades anteriormente mencionadas.

Masao Yamashita<sup>35</sup> realizó dos estudios en los que llega al mismo resultado, este fue el aumento de la frecuencia cardiaca latidos por minuto. En el estudio realizado en el año de 1989 y mide los efectos cardiovasculares de butil-bromuro de hioscina en Anestesiología pediátrica con halotano y demostró los beneficios al utilizar la butilhioscina en lugar de atropina; además reporta que la butilhioscina muestra un inicio de acción más rápida que la atropina 20 minutos vs 30 minutos, la duración de acción es menor y por lo tanto el paciente no sufrirá los efectos adversos que presenta la atropina por un largo periodo, efectos adversos como boca seca y midriasis. En el otro estudio realizado en el año de 1998 Masao<sup>47</sup> evaluó los cambios en la frecuencia cardiaca al sustituir la atropina por butilhioscina para revertir efectos de relajante muscular con edrofonio. Esto para evitar el riesgo de bradicardia que se presenta al revertir relajante muscular. Demostró que tras administrar esta mezcla la frecuencia cardiaca inmediatamente aumento y permaneció elevada por 30 minutos y también concluyó que si se administraba edrofonio con atropina las fluctuaciones en la frecuencia cardiaca fueron mayores que si se administraba butilhioscina. Otro hallazgo reportado es que como la butilhioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica esto debido a su estructura cuaternaria y pudiera ser otra ventaja sobre la atropina ya que no causaría síndrome anticolinérgico central.

La bibliografía acerca del uso de butilhioscina como medida contra la bradicardia, es escasa, Yamashita M <sup>35</sup> en 1989 estudio los efectos cardiovasculares de butilhioscina en pacientes pediátricos bajo anestesia con Halotano observando un aumento de la frecuencia cardiaca resultados ya comentados anteriormente. Brownlee G.<sup>56</sup>, en 1965, comparó el uso de butilhioscina y atropina en pacientes sanos, encontrando que tiene algunas ventajas frente a atropina, actúa de manera más rápida encontrando que su inicio de acción es de 20 segundos y atropina de 40 segundos y una duración más corta 25 minutos vs 40 minutos.

En 1978, el mismo Herxheimer A.<sup>57</sup> observó la duración de acción promedio de butilhioscina de 25 minutos; Grainger S.L.<sup>58</sup> en 1983, comparó la respuesta de la frecuencia cardiaca, con diferentes dosis de atropina y butilhioscina; y encontró que a dosis menores, la atropina condiciona bradicardia, no así la butilhioscina, como



hallazgo secundario identificó además que posterior a 25 minutos de la administración, el efecto de la butilhioscina presenta decremento constante hasta alcanzar valores cercanos a los basales.

### **Circulación.**

La butilhioscina en dosis clínicas contrarresta por completo la vasodilatación periférica y caída súbita de presión sanguínea causada por ésteres de colina. Al contrario, cuando se administra sola su efecto sobre los vasos sanguíneos y la presión no es notable ni constante, como puede esperarse porque casi todos los lechos vasculares carecen probablemente de inervación colinérgica importante y las fibras vasodilatadoras simpáticas colinérgicas para los vasos que irrigan el músculo esquelético no parecen participar mayormente en la regulación normal del tono.

Las cantidades tóxicas por lo general, y las dosis terapéuticas ocasionalmente, dilatan los vasos sanguíneos cutáneos, especialmente los del área de rubor. El mecanismo de esta respuesta vascular anómala es desconocido. Puede ser una reacción compensatoria que permite la radiación de calor para equilibrar el aumento de temperatura o bien puede representar a una acción vasodilatadora directa sin relación con el bloqueo colinérgico.<sup>52</sup>

### **Tubo Digestivo.**

El interés en las acciones de las drogas antimuscarínicas sobre el estómago y el intestino ha llevado a usarlas como antiespasmódicos para desórdenes gastrointestinales y en el tratamiento de la úlcera péptica.

### **Secreción**

La secreción salival es particularmente sensible a la inhibición por agentes antimuscarínicos, que pueden abolir por completo la copiosa secreción acuosa inducida parasimpáticamente. La boca se seca y se hace difícil tragar y hablar. La secreción gástrica disminuye de volumen y contenido ácido total, pero esta

reducción sólo es notable cuando se administran dosis relativamente grandes a animales de experimentación.

La butilhioscina tiene poco efecto sobre la secreción de jugo pancreático, bilis o jugo entérico; estos procesos están en gran parte bajo control hormonal y no vagal. E.N.S. Fry<sup>36</sup> en el año de 1975 realizó un estudio de butilhioscina en el que valoró su utilidad como premedicación anestésica en 100 pacientes que fueron sometidos a una anestesia general comparado con atropina y demostró que tanto a butilhioscina como a la atropina son efectivas en disminuir las secreciones salivales durante la anestesia general.

**Motilidad** Los nervios parasimpáticos inervan casi exclusivamente el control motor nervioso extrínseco del intestino; los impulsos nerviosos simpáticos tienen un papel relativamente pequeño en la regulación fisiológica del tono y la motilidad.

Los nervios parasimpáticos aumentan el tono y la motilidad y relajan los esfínteres favoreciendo así el paso del quimo a través del intestino, pero éste último posee un sistema complejo de plexos nerviosos intramurales que son principalmente responsables de la motilidad y los impulsos del SNC sólo modifican los efectos de los reflejos intrínsecos.

La butilhioscina es ampliamente utilizada en estudios endoscópicos diagnósticos del aparato gastrointestinal y SP Misra<sup>40</sup> en su estudio realizado en el año del 2007 evaluó la utilidad de la butilhioscina en facilitar una endoscopia retrograda y entre sus hallazgos reportó un aumento significativo en la frecuencia cardiaca en pacientes a los que se les administró éste fármaco.

También Ichiro Yoshikawa et al<sup>38</sup> en el 2006 realizaron un estudio en el que comparaban bromuro de butilescopolamina y glucagón como premedicación en colonoscopias en pacientes sin sedación, ellos evaluaron la frecuencia cardiaca de sus pacientes fue un estudio doble ciego en 100 pacientes y sus resultados mostraron que la frecuencia cardiaca máxima encontrada fue en los pacientes a los

que se les administró butil-bromide-escopolamina sin causar efectos clínicos desfavorables en los pacientes.

Stuat A. Taylor <sup>42</sup> en el 2003 llevo a cabo una investigación que incluyó a 144 pacientes que fueron sometieron a colonografía mediante tomografía, y se analizaron los efectos cardiovasculares encontrados en pacientes sometidos a colonoscopia convencional y otro grupo de colonoscopia por TAC, mostró de forma indirecta que al medir los signos vitales y tras la administración de butilhioscina encontró un aumento ligeramente de la saturación de oxígeno tras su administración y de igual forma un aumento en la frecuencia cardiaca así en la presión diastólica; de 20 latidos por minuto y aumento de la presión diastólica de 5mmHg respectivamente.

### **Glándulas sudoríparas y Temperatura:**

Pequeñas dosis de butilhioscina inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas pese a la vasodilatación que las drogas pueden causar en algunas áreas de la piel. Esta última se hace seca y caliente; la sudoración puede deprimirse lo bastante para elevar la temperatura corporal, pero sólo después de dosis tóxicas en grado notable.<sup>50</sup>

### **Absorción.**

Ya que la butilhioscina es pobremente absorbida por el tracto gastro-intestinal se recomienda la administración parenteral. La butilhioscina ha sido utilizada ampliamente por su efecto espasmolítico sobre el tracto gastrointestinal, biliar y sobre músculo del urétero, existen estudios de investigación en la que se ha demostrado que disminuye la primera fase de trabajo de parto al administrar butilhioscina y sin efectos adversos maternos ni fetales. (40, 44, 45, 46,47)

De igual manera, existen artículos que respaldan el uso de butilhioscina para el uso de trabajo de parto, donde Samuels L.A.<sup>44</sup> estudio el efecto de este fármaco durante la 1 etapa de trabajo de parto, encontrando que su uso intravenosa dilata rápido el

cérvix, acortando el tiempo de trabajo de parto y de forma incidental observo aumento de la frecuencia cardiaca al ser monitorizados los pacientes. Qahtani NH<sup>45</sup> en el 2011 basándose en el estudio de Samuels L.A.<sup>44</sup> respalda el estudio.

### **Planteamiento del problema:**

La colecistectomía laparoscópica per se es una de las cirugías con mayor incidencia de presentación de bradicardia sinusal, debido al uso de bloqueo subaracnoideo como técnica anestésica, ya que se requiere niveles de bloqueo de dermatomas torácicos superiores a T4, ambas potencializan la presencia de bradicardia sinusal en el transoperatorio.

La bradicardia sinusal no tratada como es bien sabido, puede conducir a asistolia y muerte del paciente.

El manejo de la bradicardia sinusal establecido por la American Heart Association (AHA)<sup>23</sup> se lleva a cabo mediante la administración de atropina intravenosa la cual aumenta la frecuencia cardiaca, este aumento de frecuencia cardiaca puede llegar a desencadenar una taquiarritmia lo cual puede ser deletéreo para pacientes con reservas funcionales limitadas cardiovasculares.

Se ha observado en estudios realizados principalmente en el área de endoscopia del tubo digestivo que el uso de butilhioscina aumenta la frecuencia cardiaca segundos después de su administración ya que como es bien sabido ésta, es un derivado semisintético de la atropina con duración de acción menor que la atropina y por ello existe menos probabilidad de afectar la frecuencia cardiaca más allá de cifras normales y desencadenar una taquiarritmia, así como la presencia de menor efectos adversos de la misma.

¿La butilhioscina es igual de eficaz que la atropina para el manejo de las bradicardias?

¿La butilhioscina tendrá menor duración de acción y por lo tanto menor presencia de efectos adversos?

---

---

## **JUSTIFICACION:**

La butilioscina como tratamiento para la bradicardia sinusal ha sido poco estudiada, las publicaciones al respecto incluyen su uso en estudios endoscópicos en el aparato gastrointestinal<sup>38,49</sup> que han reportado hallazgos incidentales del aumento de frecuencia cardiaca posterior a su administración. Existen otras publicaciones respecto al estudio de los efectos de butilioscina a nivel cardiaco, comparación de los efectos entre butilioscina y atropina; en los que se han reportado un incremento en la frecuencia cardiaca posterior a la administración de butilioscina.

No se han realizado otros estudios que hayan utilizado la butilioscina como tratamiento de bradicardia sinusal. De aquí surge la necesidad de comparar la eficacia de la butilioscina frente a atropina en un procedimiento quirúrgico y anestésico que característicamente cursa con bradicardia sinusal como principal efecto adverso.

Al demostrar que es igual o más eficaz la butilioscina evitaríamos el aumento de la frecuencia cardiaca exagerado que se tiene con la atropina y una duración menor de los efectos adversos y por lo que se podría utilizar en pacientes con reserva funcionales limitadas.

### **Hipótesis General:**

El uso de butilioscina es más efectivo que la atropina para el manejo de bradicardia sinusal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo bloqueo subaracnoideo.

### **Hipótesis Nula:**

El uso de butilioscina es menos efectiva que la atropina para el manejo de la bradicardia sinusal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo bloqueo subaracnoideo.

### **Objetivo General:**

Comparar la eficacia de la butilhioscina versus atropina para el tratamiento de la bradicardia sinusal.

### **Objetivos Específicos**

- Comparar los parámetros hemodinámicos (FC, TAS, TAD, TAM) entre los dos grupos.
- Evaluar el tiempo de inicio de acción de los ambos grupos.
- Evaluar la frecuencia cardiaca máxima obtenida de los dos grupos y el tiempo en que se alcanzó la frecuencia cardiaca máxima.
- Conocer el porcentaje de pacientes que necesitaron dosis de rescate.
- Evaluar la presencia de efectos adversos de ambos fármacos.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño de estudio**

Estudio farmacológico prospectivo aleatorizado, doble ciego, longitudinal y comparativo.

### **Población de estudio:**

Este estudio se realizó en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, en la ciudad de Morelia, Michoacán, en pacientes de ambos sexos con edad de 18 a 55 años, estado físico ASA I-II sometidos a cirugía electiva en colecistectomías laparoscópicas manejados con bloqueo subaracnoideo.

**Muestra:** Población total de 84 pacientes divididos en 42 pacientes el grupo de atropina y 42 pacientes el grupo de butilhioscina. Se calculó de tamaño de muestra se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{N \cdot e^2 + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

N: Universo.                      Z: nivel de confianza.                      e: error de estimación

n: Tamaño de muestra.              p: probabilidad a favor.              q: probabilidad a encontrar.

### **Grupo de tratamiento**

Grupo A:

Grupo de Atropina

Al presentar frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minuto se administró una dosis de atropina de 10mcg/kg.

Grupo B:

Grupo de Butilhioscina:

Al presentar frecuencia cardiaca menor de 50 latidos por minuto se administró 20 miligramos.

### **Criterios de Inclusión:**

- ✓ Pacientes que aceptaron participar en este estudio.
- ✓ Pacientes de ambos sexos.
- ✓ Rango de edad de 18 a 55 años.
- ✓ Estado físico I y II. Según la Sociedad Americana de Anestesiología
- ✓ Pacientes programados para colecistectomía laparoscópica.
- ✓ Pacientes manejados con técnica anestésica de bloqueo subaracnoideo.

### **Criterios de Exclusión.**

- ✓ Paciente que no aceptaron participar en este estudio.
- ✓ Pacientes menores de 18 años y mayores de 55 años.
- ✓ Estado físico III, IV, V según la ASA
- ✓ Glaucoma de ángulo cerrado.
- ✓ Hipertrofia Prostática Benigna.

### **Criterios de Eliminación.**

- ✓ Pacientes que durante la administración de los fármacos en estudio presentaron alergia a butilhoscina.
- ✓ Cambio de Técnica Anestésica.
- ✓ Cambio de Técnica Quirúrgica.

### **PROCEDIMIENTO.**

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en la ciudad de Morelia, Michoacán. Previo consentimiento del comité de ética del hospital y el consentimiento informado por escrito de los pacientes que se incluyeron en el estudio.

Se llevó a cabo en 84 pacientes quienes presentaron bradicardia sinusal en el transanestésico sometidos a una colecistectomía laparoscópica bajo anestesia regional tipo bloqueo subaracnoideo.

Se dividieron en 2 grupos de forma aleatoria (mediante tabla de números aleatorios) con 42 pacientes en cada grupo. Se valoró el peso corporal de cada paciente antes del ingreso a sala de quirófano para calcular la dosis de atropina a 10mcg/kg en el grupo A y se diluyó en una jeringa de 10 ml de solución fisiológica; en el grupo B, se cargó una jeringa de 10 ml con 20mg de butilhoscina diluida en 10 ml de solución fisiológica.



Todos los pacientes fueron premedicados con ranitidina 50mg I.V. y metoclopramida 10mg I.V. Una hora antes de la cirugía. A su llegada a quirófano se monitorizaron con el monitoreo tipo I, se midieron las constantes basales como: Tensión arterial no invasiva, Presión arterial media, Frecuencia cardiaca mediante electrocardiograma de 3 derivaciones, Frecuencia respiratoria, SpO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> por medio de puntas nasales y se inició precarga con 10ml/kg de peso de solución Hartmann. Se realizó técnica anestésica y en caso de que el paciente lo requiriera se administrará sedación superficial. Se les administro oxigeno por puntas nasales a 3lts/min.

Se registró la frecuencia cardiaca basal desde su llegada a la sala quirúrgica y durante el transcurso del procedimiento quirúrgico, si el paciente llegó a presentar bradicardia sinusal con una frecuencia cardiaca menor a 50 lpm, se administró la dosis asignada según aleatorización. A partir de la administración de la dosis se recolectaron los datos a estudiar en una hoja especial diseñada para tal fin.

En caso de no observarse respuesta tras la administración del anticolinérgico asignado de forma aleatorizada en los siguientes 90 segundos de su administración, se rescató con una dosis de atropina a 10 mcg/kg. Todos estos datos se registraron cada 5 minutos en un cuestionario.

### **Consideraciones éticas y prevención de riesgos:**

El proyecto de investigación se realizó bajo las normas que rigen la investigación clínica del estado, en base a la Ley General de Salud, las buenas prácticas clínicas, y la declaración de Helsinki.

### **Reglamento de la ley general de salud:**

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer, el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases.

- 1- Se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- 2- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- 3- Se deberá realizar solo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- 4- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles.
- 5- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
- 6- Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuento con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
- 7- Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
- 8- Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

### **Declaración de Helsinki.**

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario, y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia

o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante.

#### **DEFINICION DE CRITERIOS Y VARIABLES:**

- **FÁRMACO:** sustancia que se utiliza para el diagnóstico, el alivio, el tratamiento y/o la curación de la enfermedad, así como para su prevención.
- **EFICACIA:** La capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea tras la realización de una acción.
- **ACCIÓN FARMACOLÓGICA:** es aquella modificación o cambio o proceso que se pone en marcha en presencia de un fármaco.
- **EFFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS:** síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la administración de un determinado fármaco.
- **TRATAMIENTO DE RESCATE:** Tratamiento administrado cuando ha fracasado el tratamiento previo.
- **BRADICARDIA SINUSAL:** Frecuencia cardiaca por debajo de 50 latidos por minuto que sale del nódulo sinusal.
- **FRECUENCIA CARDIACA:** Número de latidos o contracciones de los ventrículos del corazón por minuto.
- **TENSION ARTERIAL SISTOLICA:** Presión existente al contraerse el músculo cardíaco.
- **TENSION ARTERIAL DIASTOLICA:** La resistencia que ofrece la sangre a sus continentes.

- **PRESION ARTERIAL MEDIA:** Es la presión sanguínea promedio en un individuo, durante un ciclo cardiaco.
- **SATURACION DE OXIGENO (Sat O<sub>2</sub>):** Cantidad oxígeno que se combina, en el sentido químico, con la hemoglobina para formar la oxihemoglobina, que es quien transporta el oxígeno en sangre hacia los tejidos.
- **MIDRIASIS:** Dilatación pupilar del ojo.
- **XEROSTOMÍA:** sensación subjetiva de sequedad en la boca por mal funcionamiento de glándulas salivales

## **ESCALAS DE CLASIFICACIÓN**

### ESTADO FISICO CON CLASIFICACIÓN DE LA AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS (ASA):

ASA I: paciente sano.

ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.

ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.

ASA V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

ASA VI: Paciente clínicamente con muerte encefálica el cual es atendido con medidas de soporte, para la obtención de órganos de trasplante.

## **UNIDADES DE MEDICION**

Frecuencia Cardiaca: Se midió en latidos por minuto

Tensión Arterial Sistémica: Se midió en mmHg

Saturación de Oxígeno (Sat o<sub>2</sub>): se midió en porcentaje %

Midriasis: Se midió como presencia o ausencia

Xerostomía: Se midió como presencia o ausencia.

Inicio de acción: Segundos

Duración de acción: minutos.

## **ESTANDAR DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICION Y DE LOS PROCEDIMIENTOS DE MEDICION**

Fuente de Información:

- Hoja de registro anestésico
- Hoja especial de recolección de datos
- Hoja de registro transanestésica
- Monitoreo tipo I transoperatorio.

## **METODOS Y TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

43

---

Se recolectaron los datos en una hoja de cálculo.

## **PLAN DE RECuento Y TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Los resultados recolectados en la hoja de cálculo, así como las gráficas se realizaron en programa Excel.

## **PLAN DE PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Presentación de tesis, publicación en revista nacional y finalmente participación en congreso.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó cálculo de porcentaje para las variables categóricas, y cálculo de promedio y desviación estándar para las variables continuas; para la comparación de grupos las variables categóricas se realizó  $X^2$  y para las variables continuas t de Student. Para el procesamiento se usó SPSS 18.0.

## RESULTADOS.

Se evaluaron 84 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia regional subaracnoidea se formaron dos grupos de forma aleatorizada, cada grupo constituido por 42 pacientes. Los resultados obtenidos en los dos grupos respecto al estado físico ASA al momento de realizar la valoración preanestésica, muestra que en el grupo A fueron un total de 24 pacientes ASA I (57.1%) y 18 pacientes ASA II (42.8%); mientras que en el grupo B 22 pacientes ASA I (53.3%) y 20 pacientes ASA II (47.6%). En cuanto a la edad se observó en el grupo A  $32.07 \pm 12.27$  años; mientras en el grupo B  $31.62 \pm 10.58$  años, por lo que se trata de grupos similares en cuanto a la edad. Con respecto al sexo en el grupo A 31 mujeres correspondiendo a un 73.8% y 11 hombres que equivalente a 26.1%. En el grupo B 34 mujeres (80.9%) 8 hombres (19%). En cuanto al índice de masa corporal, en el grupo A, se identificó IMC de  $27.74 \pm 1.84$ , mientras en el grupo B fue de  $28.05 \pm 2.76$ . Ninguna variable demográfica fue significativa. Esto puede observarse en la Tabla 1.

**Tabla 1. Se muestran las variables demográficas de los grupos estudiados.**

Variables	Grupo A (n=42)	Grupo B (n=42)	p
Edad (años)	$32.07 \pm 12.27$	$31.62 \pm 10.58$	.894
Sexo (F/M)	31 (73.8%) / 11 (26.1%)	34 (80.9%) / 8 (19%)	.400
IMC*	$27.74 \pm 1.84$	$28.05 \pm 2.76$	.547
ASA I	24 (57.1%)	22 (53.3%)	.520
ASA II	18 (42.8%)	20 (47.6%)	.462

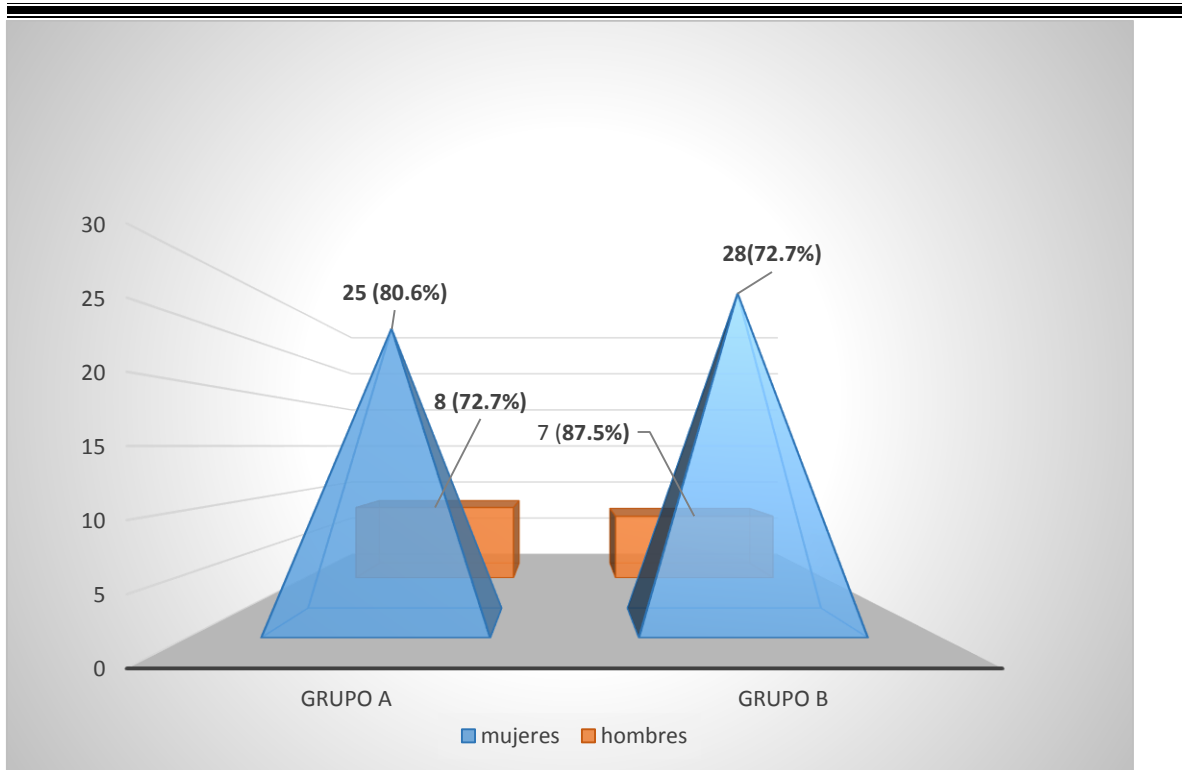
\*IMC Índice de masa corporal; † ASA Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology.

Con respecto a la bradicardia, en el grupo A 33 pacientes que corresponde a un 78.5% presentaron bradicardia, en el grupo B, 35 pacientes presentaron bradicardia correspondiendo a un 83.3%. No observándose diferencia estadística significativa como se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 2. Se presenta el porcentaje de pacientes que presentaron bradicardia en ambos grupos y el valor de p.**

VARIABLE	Grupo A n = 42	Grupo B n= 42	$\chi^2$	p
<b>Bradicardia</b>				
SI n/ (%)	33/(78.5)	35/(83.3)	.309	.578
NO n/ (%)	9/(21.4)	7/(16.6)		

En la Figura No.3 observamos la presencia de bradicardia según el sexo en cada grupo. Observando en el Grupo A un total de 25 pacientes del sexo femenino equivalente a un 80.6%, mientras que 8 pacientes del sexo masculino (72.7%) de ese mismo grupo; en contraparte el Grupo B 28 pacientes del sexo femenino (82.3%) mientras que 7 pacientes fueron del sexo masculino equivalente a un 87.5%.



**Figura No. 3** Se muestra la presencia de bradicardia según el sexo en cada grupo y el porcentaje correspondiente por grupo.

En la Tabla 3 se muestra la frecuencia cardiaca de ambos grupos cada 5 minutos hasta completar los 45 minutos; se observó diferencia estadísticamente significativa a partir de los 35 minutos donde en el Grupo A fue de  $88.57 \pm 3.74$  lpm y en el Grupo B  $71.88 \pm 2.56$  lpm con un valor de  $p = 0.00$ . A los 40 minutos se encontró que en el grupo A fue de  $88.71 \pm 3.89$  lpm mientras que en el Grupo B fue de  $70.31 \pm 2.56$  con una  $p = 0.001$ . A los 45 minutos en el Grupo A se reportó frecuencia cardiaca de  $82.36 \pm 3.74$  lpm y el grupo B  $67.48 \pm 3.17$  lpm con un valor de  $p = 0.007$ .



**Tabla 3. Se muestra la frecuencia cardiaca de ambos grupos cada 5 minutos hasta completar los 45 minutos.**

<b>Momento</b>	<b>Grupo A n = 42 <math>\bar{X} \pm D.S.</math></b>	<b>Grupo B n = 42 <math>\bar{X} \pm D.S.</math></b>	<b>T</b>	<b>P</b>
<b>Lpm</b>				
<b>Basal</b>	<b>76.76 ± 2.42</b>	<b>74.10 ± 1.82</b>	<b>.878</b>	<b>.382</b>
<b>5 min.</b>	<b>71.79 ± 2.32</b>	<b>68.90 ± 1.97</b>	<b>.945</b>	<b>.347</b>
<b>10 min.</b>	<b>65.36 ± 2.76</b>	<b>64.88 ± 2.25</b>	<b>.133</b>	<b>.894</b>
<b>15 min.</b>	<b>66.00 ± 2.81</b>	<b>63.81 ± 2.28</b>	<b>.604</b>	<b>.547</b>
<b>20 min.</b>	<b>71.17 ± 3.54</b>	<b>67.14 ± 2.33</b>	<b>.948</b>	<b>.346</b>
<b>25 min.</b>	<b>76.98 ± 3.66</b>	<b>72.86 ± 1.99</b>	<b>.987</b>	<b>.327</b>
<b>30 min.</b>	<b>80.14 ± 3.80</b>	<b>73.10 ± 2.02</b>	<b>1.636</b>	<b>.106</b>
<b>35 min.</b>	<b>88.57 ± 3.74</b>	<b>71.88 ± 2.56</b>	<b>3.673</b>	<b>.000*</b>
<b>40 min.</b>	<b>88.71 ± 3.89</b>	<b>70.31 ± 2.92</b>	<b>3.368</b>	<b>.001*</b>
<b>45 min.</b>	<b>82.36 ± 4.33</b>	<b>67.48 ± 3.17</b>	<b>2.768</b>	<b>.007*</b>

\* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05),  $\bar{X} \pm D.S.$  = Media ± Desviación Estándar

En la Tabla 4 se muestra las variables clínicas por grupo; En cuanto al tiempo total de cirugía se observó que en el grupo A fue de 50.86 ± 3.16 minutos mientras en el grupo B fue de 45.33 ± 2.49 minutos. El tiempo transcurrido desde el inicio de la técnica anestésica al presentar bradicardia fue para el grupo A de 15.62 ± 1.60 minutos y el Grupo B de 14.98 ± 1.53 minutos que corresponden con el inicio de insuflación de CO<sub>2</sub> en cavidad abdominal. Una vez administrado el fármaco se observó el inicio de acción en el Grupo A 53.88 ± 12.16 segundos, en el Grupo B fue de 13.12 ± 1.04 segundos con un valor estadísticamente significativo de p=.001.

El Grupo A alcanzo su frecuencia cardiaca máxima a los 7.67 ± 1.07 minutos mientras que el grupo B fue de 7.19 ± 0.98 minutos.

La frecuencia cardiaca máxima observada en el grupo A fue de  $102.10 \pm 2.69$  latidos por minuto, mientras que en el grupo B se registró una frecuencia cardiaca máxima de  $81.62 \pm 1.32$  latidos por minuto con un valor estadísticamente significativo de  $p=.000$ . Se valoró de igual manera la duración del efecto de ambos fármacos observando que el Grupo A el fármaco tuvo una duración de  $29.00 \pm 2.75$  minutos y en el Grupo B fue de  $20.40 \pm 1.85$  minutos, con un valor estadísticamente significativo de  $p= .011$ .

**Tabla 4. Se muestran las variables clínicas de los grupos estudiados.**

VARIABLE	Grupo A n = 42 $\bar{X} \pm D.S.$	Grupo B n = 42 $\bar{X} \pm D.S.$	T	P
Tiempo de Quirúrgico (min)	$50.86 \pm 3.16$	$45.33 \pm 2.49$	.875	.384
Tiempo en que se presenta bradicardia después de la anestesia. (min)	$15.62 \pm 1.60$	$14.98 \pm 1.53$	.289	.773
Inicio de acción (seg)	$53.88 \pm 12.16$	$13.12 \pm 1.04$	3.33	.001
Tiempo en alcanzar FC max. (min)	$7.67 \pm 1.07$	$7.19 \pm 0.98$	.327	.745
FC max. alcanzada ( lpm)	$102.10 \pm 2.69$	$81.62 \pm 1.32$	6.81	.000
Duración del efecto del fármaco (min)	$29.00 \pm 2.75$	$20.40 \pm 1.85$	2.58	.011

\* Cifra estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ),  $\bar{X} \pm D.S.$  = Media  $\pm$  Desviación Estándar

En la Tabla 5 se muestra la tensión arterial sistólica de ambos grupos, registrada cada 5 minutos hasta completar los 45 minutos; se observó significancia estadística en el minuto 35, donde en el grupo A muestra  $120.69 \pm 5.55$  mmHg mientras tanto, en el grupo B se observa  $104.17 \pm 3.35$  mmHg con un valor de  $p=0.008$ .

**Tabla 5 se muestra la tensión arterial sistólica de ambos grupos cada 5 minutos hasta completar los 45 minutos.**

Momento	Grupo A n = 42 $\bar{X} \pm D.S.$	Grupo B n = 42 $\bar{X} \pm D.S.$	t	P
Basal	125.14 ± 2.6	129.50 ± 3.8	-.926	.357
5 min.	115.74 ± 2.54	119.36 ± 2.82	-.953	.344
10 min.	111.10 ± 2.73	112.14 ± 3.06	-.255	.799
15 min.	107.14 ± 2.02	109.00 ± 2.72	-.547	.586
20 min.	106.71 ± 2.49	105.36 ± 2.71	.369	.713
25 min.	110.62 ± 2.85	105.64 ± 2.34	1.346	.182
30 min.	111.26 ± 2.81	109.52 ± 2.35	.473	.637
35 min.	120.69 ± 5.08	104.17 ± 3.35	2.713	.008*
40 min.	114.95 ± 5.26	103.17 ± 4.15	1.758	.083
45 min.	108.64 ± 5.76	100.00 ± 4.72	1.159	.250

\* Cifra estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ),  $\bar{X} \pm D.S.$  = Media ± Desviación Estándar

En la Tabla 6 se muestran las cifras de tensión arterial diastólica de ambos grupos cada 5 minutos. Encontrando significativa estadística al minuto 35, 40.

En el minuto 35 se observó en el grupo A  $71.67 \pm 2.89$  mmHg, mientras el grupo B  $60.95 \pm 2.13$  mmHg con un valor de  $p=0.004$ . Mientras que a los 40 minutos el grupo A presentó  $69.21 \pm 3.16$  mmHg, el Grupo B  $59.83 \pm 2.45$  mmHg con un valor de

p=0.002. La tensión arterial diastólica del grupo B es menor que del grupo A, se mantiene en rangos de estabilidad hemodinámica.

**Tabla 6 se muestran las cifras de tensión arterial diastólica de ambos grupos cada 5 minutos.**

<b>Momento</b>	<b>Grupo A N = 42 <math>\bar{X} \pm E.E</math></b>	<b>Grupo B N = 42 <math>\bar{X} \pm D.S.</math></b>	<b>t</b>	<b>P</b>
<b>mmHg</b>				
<b>Basal</b>	<b>76.52 ± 2.06</b>	<b>77.76 ± 1.72</b>	<b>-.461</b>	<b>.646</b>
<b>5 min.</b>	<b>67.29 ± 2.32</b>	<b>68.50 ± 1.65</b>	<b>-.425</b>	<b>.672</b>
<b>10 min.</b>	<b>65.33 ± 2.23</b>	<b>65.17 ± 2.04</b>	<b>.055</b>	<b>.956</b>
<b>15 min.</b>	<b>63.79 ± 1.80</b>	<b>63.90 ± 1.82</b>	<b>-.046</b>	<b>.963</b>
<b>20 min.</b>	<b>62.64 ± 2.29</b>	<b>62.88 ± 2.14</b>	<b>-.076</b>	<b>.940</b>
<b>25 min.</b>	<b>66.74 ± 2.30</b>	<b>61.93 ± 1.67</b>	<b>1.689</b>	<b>.095</b>
<b>30 min.</b>	<b>68.90 ± 2.51</b>	<b>65.31 ± 1.57</b>	<b>1.212</b>	<b>.229</b>
<b>35 min.</b>	<b>71.67 ± 2.89</b>	<b>60.95 ± 2.13</b>	<b>2.978</b>	<b>.004*</b>
<b>40 min.</b>	<b>69.21 ± 3.16</b>	<b>59.83 ± 2.45</b>	<b>2.342</b>	<b>.002*</b>
<b>45 min.</b>	<b>64.19 ± 3.50</b>	<b>60.19 ± 2.91</b>	<b>.877</b>	<b>.383</b>

\* Cifra estadísticamente significativa (P<0.05),  $\bar{X} \pm D.S.$  = Media ± Desviación Estándar

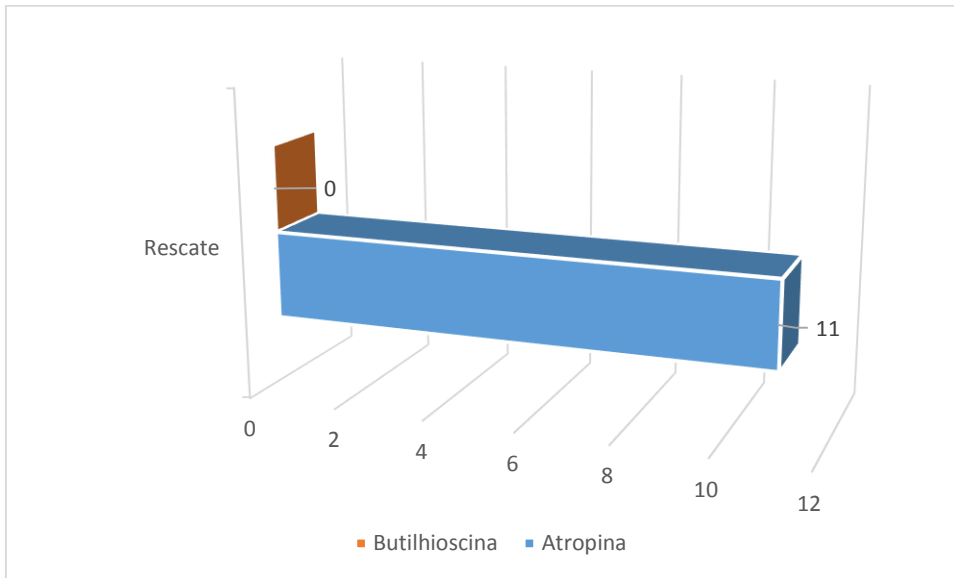
En la Tabla 7 se muestra la tensión arterial media de ambos grupos en estudio, registrándola cada 5 minutos; encontrando un valor estadísticamente significativo a los 35 minutos donde el grupo A fue de  $82.93 \pm 3.20$  mmHg mientras, el grupo B fue de  $74.52 \pm 2.26$  con un valor de  $p = 0.035$ .

**Tabla 7 se muestra la tensión arterial media de ambos grupos en estudio, registrándola cada 5 minutos.**

<b>Momento</b>	<b>Grupo A n = 42 <math>\bar{X} \pm D.S.</math></b>	<b>Grupo B n= 42 <math>\bar{X} \pm D.S.</math></b>	<b>T</b>	<b>P</b>
<b>mmHg</b>				
<b>Basal</b>	<b>89.00 ± 1.84</b>	<b>93.57 ± 2.63</b>	<b>-1.419</b>	<b>.160</b>
<b>5 min.</b>	<b>81.98 ± 2.48</b>	<b>83.95 ± 2.25</b>	<b>-.589</b>	<b>.558</b>
<b>10 min.</b>	<b>78.86 ± 2.72</b>	<b>79.29 ± 2.43</b>	<b>-.117</b>	<b>.907</b>
<b>15 min.</b>	<b>76.52 ± 1.81</b>	<b>78.02 ± 2.02</b>	<b>-.553</b>	<b>.582</b>
<b>20 min.</b>	<b>75.50 ± 2.23</b>	<b>75.95 ± 2.13</b>	<b>-.146</b>	<b>.884</b>
<b>25 min.</b>	<b>77.67 ± 2.09</b>	<b>75.38 ± 1.60</b>	<b>.866</b>	<b>.389</b>
<b>30 min.</b>	<b>80.67 ± 2.51</b>	<b>77.67 ± 1.68</b>	<b>.993</b>	<b>.324</b>
<b>35 min.</b>	<b>82.93 ± 3.20</b>	<b>74.52 ± 2.26</b>	<b>2.142</b>	<b>.035*</b>
<b>40 min.</b>	<b>80.62 ± 3.53</b>	<b>74.38 ± 2.93</b>	<b>1.357</b>	<b>.178</b>
<b>45 min.</b>	<b>76.14 ± 4.16</b>	<b>71.93 ± 3.39</b>	<b>.785</b>	<b>.435</b>

\* Cifra estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ),  $\bar{X} \pm D.S.$  = Media ± Desviación Estándar

En la Figura 4 muestra aquellos pacientes que fue necesario administrar dosis rescate con atropina a 10 mcg/kg al no responder al fármaco asignado según aleatorización. En esta figura observamos que de todos los pacientes sometidos al estudio de investigación solo 11 necesitaron dosis de rescate de los cuales corresponden al grupo de Atropina.



**Figura 4 muestra aquellos pacientes que fue necesario administrar dosis rescate con atropina al no responder al fármaco asignado según aleatorización.**

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la medición de saturación de oxígeno ni en los valores registrados de CO<sub>2</sub> en el transoperatorio.

Al evaluar la presencia de los efectos adversos de ambos fármacos no se presentó en ningún paciente ni midriasis ni xerostomía por lo tanto sin valor estadísticamente significativo.

## Discusión

La colecistectomía laparoscópica per se es una de las cirugías con mayor incidencia de presentar bradicardia sinusal, aunado al uso de bloqueo subaracnoideo como técnica anestésica, potencializan la presencia de bradicardia sinusal en el transanestésico.

Carpenter RL et al.<sup>29</sup>, reportaron que un 13% de pacientes sometidos a una anestesia neuroaxial presentaron bradicardia sinusal a los 10 minutos después de iniciada la técnica anestésica. Lesser J.B.<sup>29</sup> y Tomoko Y. et al<sup>19</sup>, observaron a los 13 y 15 minutos respectivamente, después de la anestesia regional se presentaba bradicardia. Los resultados encontrados en nuestro estudio son similares con los resultados previos. Se observó bradicardia sinusal posterior a la técnica anestésica en el Grupo A los  $15.62 \pm 1.60$ , mientras en el grupo B fue de  $14.98 \pm 1.53$  minutos.

Enciso J.<sup>5</sup> observó un 33% de riesgo de presentar bradicardia en colecistectomía laparoscópica y reportó como el principal factor causante la insuflación de CO<sub>2</sub> en cavidad abdominal. Los resultados obtenidos en nuestro estudio con respecto a la presencia de bradicardia corresponde en el Grupo A un 78.5% mientras en el Grupo B fue de un 83.3% y pudiera deberse a que la definición de bradicardia que utilizó Enciso J. en su estudio es de una frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto a diferencia de nuestro estudio donde se tomó como bradicardia a partir de los 50 latidos por minuto.

La butilioscina ha sido ampliamente utilizada por sus efectos espasmolíticos en el aparato gastrointestinal y poca atención se le ha dado a su acción vagolítica durante la anestesia. Se utiliza frecuentemente la atropina ante la presencia de bradicardia sinusal durante la anestesia.

En este estudio se observaron las siguientes 3 ventajas de utilizar butilioscina sobre la atropina cuando se utiliza como un agente intravenoso, durante la anestesia subdural en colecistectomía laparoscópica; un inicio de acción más rápido ( $13.12 \pm 1.04$  segundos) que la atropina ( $53.88 \pm 12.16$  segundos). Esta es una gran ventaja

ya que revierte la bradicardia con mayor rapidez y se recupera rápidamente la frecuencia cardiaca a cifras normales evitando mayores cambios hemodinámicos en el paciente. La segunda ventaja fue la duración de acción de butilioscina ya que está fue más corta que la atropina (Grupo A fue de  $29.00 \pm 2.75$  mientras que el Grupo B fue de  $20.40 \pm 1.85$  con un valor de  $p = .011$ ), la ventaja de ello es que los efectos adversos duran menos que con la atropina. Nuestros resultados concuerdan con estudios realizados previamente por Yamashita M.<sup>35</sup>, Brownlee G.<sup>56</sup> y Herxheimer A.<sup>57</sup>. Un hallazgo secundario fue que, la frecuencia cardiaca disminuye progresivamente hasta alcanzar cifras similares a las basales con butilioscina, no así en el caso de la atropina, que mantiene cifras más altas a las de la basal, esto se podría explicar por la vida media de ambos medicamentos, la atropina mantiene su efecto durante más tiempo y ante una enfermedad cardiovascular preexistente este efecto podría condicionar alguna taquiarritmia.

De igual manera Brownlee G.<sup>56</sup> observó que ante una bradicardia sinusal aumenta un 88.7% la frecuencia cardiaca con el uso de atropina, mientras que con butilioscina se observa un aumento de un 51.4% desde una bradicardia sinusal; nosotros observamos un aumento en el grupo A de un 98.21% de la frecuencia cardiaca más baja registrada y del grupo de Butilioscina fue un 63.24%.

Se agregaron al presente estudio los resultados de la frecuencia máxima alcanzada con atropina que fue de  $102.1 \pm 2.69$  latidos por minuto y  $81.62 \pm 1.32$  latidos por minuto en el caso de butilioscina, estos dos datos combinados y respaldados por investigaciones previas apoyan la seguridad del uso de butilioscina ya que su inicio es más corto y el riesgo de desencadenar taquiarritmia es limitado, ya que la duración del efecto es significativamente menor en el grupo de butilioscina.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que la butilioscina administrada intravenosa es efectiva, al antagonizar el efecto cronotrópico negativo inducido por el bloqueo subaracnoideo y por la insuflación de CO<sub>2</sub> en cavidad abdominal.



Cabe mencionar que existen diferencias entre la potencia de las drogas anticolinérgicas que pueden ser explicadas por las subclases de receptores muscarínicos colinérgicos ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ) y por la variación en la sensibilidad de los diferentes receptores colinérgicos. Esto último explicaría la variación en el inicio de acción de atropina y butilioscina y duración del efecto de ambos fármacos, tal como lo comenta Kanto J.<sup>50</sup>

En cuanto a la tensión arterial, tanto la sistólica, diastólica y la media, se encontraron diferencias significativas a los 35 minutos esto puede ser debido a que disminuye el efecto de butilioscina otras razones pudieran ser la recuperación de la técnica anestésica así como la reabsorción del bióxido de carbono inducido por el neumoperitoneo.

Es importante hacer mención que ningún paciente del grupo de Butilioscina fue necesario utilizar dosis de rescate con atropina, contrario al grupo de Atropina en el cual sí fue necesario utilizar dosis de rescate en 11 pacientes.

Con éste estudio no se pretende reemplazar el uso de atropina como tratamiento establecido ante la presencia de bradicardia sinusal; en cambio, se enfocó en demostrar si la administración de butilioscina es por lo menos igual de efectiva que la atropina para contrarrestar la bradicardia presente en algunas técnicas como la anestesia subdural en colecistectomía laparoscópica y la respuesta es afirmativa; se encontró que no sólo revierte la bradicardia, sino que lo hace de manera más rápida y su efecto es más limitado en cuanto a la duración, esto, junto al hecho de que la tasa de taquicardia es baja puede disminuir los episodios de taquiarritmia secundaria al uso de este tipo de fármacos. Lo anterior podría justificar su uso en pacientes con predisposición a presentar trastornos del ritmo, por patología estructural o funcional del corazón.

---

---

## **CONCLUSIONES**

Este estudio muestra que la atropina es más eficaz respecto al incremento en la FC y en la duración del efecto sobre la FC, sin embargo la butilhoscina es más eficaz respecto al inicio de acción. Debido a su rápido inicio de acción y a una menor taquicardia, consideramos que puede ser útil en los pacientes con cardiopatía isquémica.

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gutiérrez J. Lesiones de la vía biliar: Prevalencia en pacientes con colecistectomía laparoscópica en un Hospital de Especialidades. *Cir Gen.* 2011; 33:38-42.
2. Rosen M, Brody F, Ponsky J. Predictive factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg.* 2002; 184: 254-8.
3. Hernández I. Colecistectomía laparoscópica ambulatoria en un Hospital de segundo nivel de atención. *Cir Gen* 2008; 30:13-16.
4. López P. Complicaciones asociadas al capnoperitoneo en cirugía laparoscópica. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2002; 65 (3): 149-158.
5. Enciso J. Anesthesia in abdominal laparoscopic surgery. *Annals Fac Med* 2013; 74(1):63-70.
6. Kim EJ, Yoon H. The effects of pneumoperitoneum on heart rate, mean arterial blood pressure and cardiac output of hypertensive patients during laparoscopic colectomy. *J. Korean Acad* 2010; 40(3):433-41.
7. Gónima E. Anestesia general vs. Anestesia espinal en colecistectomía laparoscópica; *Revista Colombiana de Anesthesia*; 2007 35; 203-213.
8. Savas JF. Regional anesthesia as an alternative to general anesthesia for abdominal surgery in patients with severe pulmonary impairment. *Am J Sur.* 2004; 188:603-5.
9. Nayibe R. Anestesia Espinal para colecistectomía, *Revista Colombiana Anestesiología*; 2009 37; 3:264-271.
10. Calvey N, Noton W. *Autonomic Nervous System. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthesiology* 5<sup>th</sup>ed, Blackwell Pub 2008. 549-580.

11. Navarro X. Physiology of the autonomic nervous system. *Rev. Neurología*. 2010 35(6); 553-562.
12. Pratt O. et al. The Autonomic Nervous System- Basic Anatomy and Physiology. *Update in Anaesthesia* 2005; 24(8)110-114.
13. Wilfrid J. Specialized functional pathways are the building blocks of the autonomic nervous system. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1998; 41; 3-14. Elsevier Science.
14. Tomokazu K, Hiroshi S. Morphological comparison of the cardiac autonomic nervous system between normal and abnormal. *Journal of Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2011; 132:1.
15. Burnstock G. Neurotransmitters and trophic factors in the autonomic nervous system. *J. Physiol* 1981; 313:1-35.
16. Flores M.E. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. *Rev. Mexicana Neurociencias*; 2006; 6(4):315-326.
17. Schauerte P, Mischke K. Catheter Stimulation of cardiac parasympathetic Nerves in Humans: A novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation* 2001; 104:2430-2435.
18. Raj K, Goyal M.D. Muscarinic Receptor Subtypes, Physiology and Clinical Implication. *The New England Journal of Medicine* Oct 12, 1989. Vol 321 (15).
19. Tomoko Y, Takehiko L, Midori M. Xing Y, Toshiyuki T, et al. Factors influencing intraoperative bradycardia in adult patients. *J. Anesth.* 2007; 21:136-141.
20. Lim HH, Ho KM, Chpi WY, Kai Y, Wing Y, Kwok M, et al. The use of intravenous atropine after a saline infusion in the prevention of spinal anesthesia-induced hypotension in elderly patients. *Anesth&Analg*, 2000, Vol 91(5):1203-1206.

21. Ponhold H, Vicenzi MN. Incidence of bradycardia during recovery from spinal anaesthesia: influence of patient position. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:723-726.
22. Auroy Y, Narchi P, Messiah A, et al. Serious complications related to regional anesthesia: results of a prospective survey in France. *Anesthesiology* 1997; 87: 479-86.
23. Laurie J. Morrison et al. Part 8: Advance Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010; 122:S345-S421.
24. Monarez-Zepeda E. Algoritmo Diagnósticos. Arritmias supraventriculares y ventriculares en anestesiología. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2011; 34:2.
25. Hanss R, Berthold B, et al. Heart Rate Variability Predicts Severe Hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2005;102-1086-93
26. Coventry DM, McMenemin I, Lawrie S. Bradycardia during intra-abdominal surgery. *Anaesthesia Scandinava* 1987; 42:835–839.
27. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, Cheney FW. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* 1988: 68:5–11.
28. Lesser JB, Sanborn KV, Valskys R, Kuroda M. Severe bradycardia during spinal and epidural anesthesia recorded by anesthesia information management system. *Anesthesiology*. 2003;99: 859–866.
29. Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992.76:906–916.
30. Gómez J. Síndrome anticolinérgico en Anestesia. *Rev.Mex.Anest.Vol.26* (4)2003.

31. Kabatnik M, Heist M, et al. Hepatic encephalopathy-a physostigmine-reactive central anticholinergic syndrome. *Eur J Anaesthesiology* 2002; 16:140-142.
32. Zhonghua Y. Xue Z .Atropine Treatment of hypoxic bradycardia accelerated the occurrence of cardiac arrest. *Chinese Journal of Anesthesiology*. 2012;17:1070-1073.
33. Bown J, Taylor P. 2001. Muscarinic Receptor agonist and antagonists. In Goodman and Gilman´s *The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
34. Rauniar GP, Gitanjali B. Comparative effects of hyoscinebutylbromide and atropine sulphate on sleep architecture in healthy volunteers. *Indian J. Exp. Biology* 1998 July 19(10) 1006-10.
35. Yamashita M. Cardiovascular effects on hyoscinebutylbromide in Pediatric Halothane Anesthesia. *J.Anesth* 3\_231-233, 1989.
36. Fry E. Hyoscinebutylbromide: a useful premedicant. *Anesthesia* 1975;30: 549-50.
37. Yamashita M. Edrophonium-hyoscinebutylbromide mixture for reversal of neuromuscular blockade: hear rate changes in infants and children. *Anaesthesia* 1998 Jul; 43(7):591-3.
38. Yoshikawa I, Yamasaki M, Taquichi M, et al. Comparison of glucagon and scopolamine butylbromide as premedication for colonoscopy in unsedated Patients. *Dis Colon Rectum* 2006. Sep; 49(9):1393-8.
39. Gazi Y, Kadir A. Zoyiky I, Xilim R. Hixry L. et al. Colonoscopy without sedation. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2003, Volume 14;1: 59-63.

40. Misra SP, Role of intravenously administered hyoscine butyl bromide in retrograde terminal ileoscopy: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterology* 2007 (13) 1820-1823.
41. Kochiadakis G.E. Effect of transdermal scopolamine on Heart Rate variability in patients with severe coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11):1867-71
42. Stuart A. Taylor. Cardiovascular effects at multi-detector row CT colonography compared with those at conventional endoscopy of the colon. *Radiology.* 2003 Dec; 229(3):782-90.
43. Sekhavat L. Effect of hyoscinebutylbromide first stage of labour in multiparous women. *African Health Science.* 2012; 12 (4): 408-11.
44. Samuels L.A. The effect of hyoscinebutylbromide on the first stage of labour in term pregnancies. *British Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007.12:3:34.
45. Qahtani NH. The effect of hyoscinebutylbromide in shortening the first stage of labor: A double blind, randomized, controlled clinical trial. *Ther Clin Risk Manag.* 2011:34:5.
46. Sirohiwal D, Australian N Z. Efficacy of hyoscine-N-Butyl bromide suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour. *J Obstet. Gynaecology* 2005. April 45(2): 128-9
47. Hans B.O., Brann M.K. Pharmacology of muscarinic acetylcholine receptor subtypes (m1-m5). *European Journal of Pharmacology.* 1996; 295,1 :93-102.
48. Burstein E.S, Spalding T.A. Pharmacology of Muscarinic Receptors subtypes constitutively activated by G proteins. 1997; 51; 2:312-319.
49. Bustamantes D. Farmacología de los antagonistas muscarínicos. 2003. Biblioteca virtual universal.

50. Kanto J. Klotz U. Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. 1988. 32; 2:69-78.
51. Hans W. et al. Atropine, HyoscineButylbromide, or Scopolamine are Equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. Journal of Pain and Symptom Management. 2009; 38.1.
52. Weiser T, Hyoscinebutylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. Neuroscience Letters. 2009; 258-261.
53. Bridenbaugh P, Greene N. Spinal neural blockade and position changes. Neural Blockade in clinical anesthesia and Management of Pain. Lippincott, 1998.
54. Herxheimer A. Haefeku L. 1966. Human pharmacology of hyoscinebutylbromide and hemodynamics. 1966. Lancet ii 418-421.
55. Chamberlain, D.A. Effect of atropine on heart-rate in healthy man. 1967. Lancet ii. 12-15.
56. Brownlee G. Wilson AB. Comparison of Hyoscine-N-Butyl-Bromide and Atropine sulfate in man. ClinPharmacolTher. 1965;6;177-82.
57. Herxheimer A. Effect of hyoscine-n-butyl bromide. The Lancet, 1978; 285, 7398.
58. Grainger S.L. Dose response relationships of intravenous hyoscinebutylbromide and atropine sulphate on heart rate in healthy volunteers. Br. J. ClinPharmacol. 1983; 16(6): 623-626.



## ANEXO 1 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO UTILIZADO PARA EL ESTUDIO

Hospital General “Dr. Miguel Silva”  
Departamento de Enseñanza e Investigación  
Departamento de Anestesiología

Morelia, Mich, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2013.

Conforme con la legislación sanitaria vigente en materia de presentación de servicios de salud y los lineamientos del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” con dirección Isidro Huarte esquina Samuel Ramos s/n Tel 3172997 a cargo del Dr. Guillermo Punzo Bravo, presidente del comité de ética, la Dra. Janette Mora Guzmán residente de tercer año de la especialidad de Anestesiología asesorada por la Dra. Claudia A. Ramos Olmos, médico adscrito al servicio de Anestesiología, solicitan mi consentimiento para participar voluntariamente en el estudio clínico intitulado

**“USO DE BUTILIOSCINA INTRAVENOSA VERSUS ATROPINA COMO UNA ALTERNATIVA PARA MANEJO DE BRADICARDIA SINUSAL EN PACIENTES SOMETIDOS A COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA MANEJADOS CON BLOQUEO SUBARACNOIDEO”.**

Se me ha explicado que mi participación consistirá en contestar verazmente las preguntas realizadas en el período preanestésico, transanestésico y postanestésico. Declaro que se me ha explicado los beneficios derivados del estudio, así como los posibles riesgos, inconveniente y molestias y serán tratadas por el médico investigador.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo cuando sea ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del hospital.

El investigador principal me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pueda hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

**ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS UTILIZADA PARA EL ESTUDIO.**

“Uso de butilioscina intravenosa vs Atropina como una alternativa para manejo de bradicardia sinusal en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica manejados con bloqueo subaracnoideo.”

Nombre de Paciente: \_\_\_\_\_  
 Número de Paciente: \_\_\_\_\_ Dx: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_  
 Nivel de Bloqueo: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

Minutos	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	50	60
F.C. Lpm													
TAS mmHg													
TAD mmHg													
TAM MmHg													
Midriasis Si/No													
Xerostomía Si/No													
CO2													

Tiempo de anestesia: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_.  
 Inicio de acción de dosis administrada \_\_\_\_\_ segundos.  
 F.C. max alcanzada \_\_\_\_\_ lpm.  
 A los cuantos minutos se logró F.C. máx \_\_\_\_\_ minutos.  
 Duración de acción \_\_\_\_\_ minutos.  
 ¿Cuánto tiempo después del inicio de anestesia presentó el episodio de bradicardia? \_\_\_\_\_ minutos.  
 ¿Sé utilizado rescate con atropina? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_. Dosis de rescate \_\_\_\_\_.  
 Comentarios: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

