



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“Dr. Ernesto Ramos Bours”

**“EFECTO DE LA BUTILHIOSCINA
EN EL PACIENTE CON BRADICARDIA LEVE ASA I Y II”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DR. ALEJANDRO MURILLO ALEMÁN

Hermosillo, Sonora, México

Febrero 2011



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA

SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“Dr. Ernesto Ramos Bours”

**“EFECTO DE LA BUTILHIOSCINA
EN EL PACIENTE CON BRADICARDIA LEVE ASA I Y II”**

NOMBRE DEL INVESTIGADOR

DR. ALEJANDRO MURILLO ALEMÁN

Residente de tercer año del curso de especialización en Anestesiología

DIRECTOR DE TESIS:

DR. BRUNO ARMANDO MATA VILLASANA

Adscrito al Servicio de Anestesiología

Hermosillo, Sonora México

Febrero 2011



HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
“DR ERNESTO RAMOS BOURS”



DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES

JEFA DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. VICTOR MANUEL BERNAL

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. HUGO MOLINA CASTILLO

TUTOR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. BRUNO ARMANDO MATA VILLASANA

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DR. ALEJANDRO MURILLO ALEMÁN

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

DEDICATORIA

A mi muy querida abuela,
el favorito de todos mis modelos a seguir.

AGRADECIMIENTO

Agradezco con cariño a toda mi familia, que ha suplido con amor y paciencia mis deficiencias durante el remolino de la residencia. A todos mis maestros, y en especial al Dr. Julio César Juárez Peralta, quien me enseñó entre muchas otras cosas el orgullo y satisfacción de ser anestesiólogo, y quien también me encaminó con su conocimiento en dirección de la interesante investigación presente. A Cecilia, mi inspiración, mi paz, y mi norte.

PENSAMIENTO

“Ese problema... no es problema.”

Antonio Montoya

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Se evaluó la respuesta a la administración de butilioscina (cuatro mg IV) en el manejo de pacientes anestesiados ASA I y II que presentaran bradicardia leve durante el periodo transanestésico. Registrando los cambios en frecuencia cardiaca y presión arterial.

OBJETIVO: Determinar la efectividad y utilidad de la butilioscina en el manejo del paciente con bradicardia leve, observando la respuesta a su administración y registrando los cambios en frecuencia cardiaca y presión arterial en el tiempo de duración de su efecto.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se evaluaron 30 pacientes ASA I y II, sometidos a anestesia, que presentaron bradicardia de 45 a 55 latidos por minuto durante el periodo transoperatorio. Se les administró butilioscina cuatro mg IV en bolo, y se llevó a cabo el registro de los cambios en frecuencia cardiaca y presión arterial a los 30 segundos, al minuto, y cada 5 minutos durante media hora. Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, peso, talla, ASA I o II, tipo(s) de anestesia utilizado(s), tiempo de latencia, tiempo de duración del efecto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .En este estudio se emplearon recursos de estadística descriptiva, consistentes en medias aritméticas, desviaciones estándar y gráficas de varios tipos.

RESULTADOS: La butilioscina en dosificación de cuatro mg IV en el paciente adulto, logró corregir la bradicardia leve en el grupo estudiado, aumentando la frecuencia cardiaca aproximadamente 28% (12 a 15 latidos por minuto). Eleva la presión arterial aproximadamente 10% (7 a 10 mmHg) de la basal. Presentó un tiempo de inicio de acción de 25-35 seg, y tiempo de duración de 25-30 min. No se reportaron efectos adversos en esta muestra.

CONCLUSIONES: La butilioscina es un fármaco útil en el manejo de la bradicardia leve en el paciente ASA I y II durante el periodo transanestésico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The response to the administration of four mg IV of hyoscine butylbromide was evaluated for the treatment of mild bradycardia during the transanesthetic period in patients classified as ASA I and II. Changes in heart rate and arterial blood pressure were registered.

OBJECTIVE: To determine the efficacy and utility of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with mild bradycardia, evaluating the response to its administration and registering changes in heart rate and arterial blood pressure during its course of action.

MATERIAL AND METHODS: Thirty anesthetized patients classified as ASA I and II, who presented bradycardia with heart rates ranging from 45 to 55 beats per minute without hemodynamic decompensation were evaluated. Each one received a bolus of four mg of hyoscine butylbromide intravenously, and the changes in heart rate and blood pressure were registered at 30 seconds, one minute, and every 5 minutes from the time of administration, and until the completion of 30 minutes. The following variables were registered: age, sex, weight, height, body mass index, ASA Classification (I or II), anesthetic technique, time of initial response, and duration of effect.

STATISTICAL ANALYSIS: This study employed descriptive statistic resources, as arithmetic means, standard deviation and different sorts of graphics.

RESULTS: Hyoscine butylbromide, at a dose of four mg IV in adult patients in this group, achieved the correction of mild bradycardia, raising heart rate in approximately 28% (12 to 15 beats per minute). It raised arterial blood pressure approximately 10% (7 to 10 mmHg) from baseline. Started its effect approximately 25 to 35 seconds from its administration, with a duration of effect of approximately 25 to 30 minutes. Adverse effects were not reported in this sample.

CONCLUSIONS: Hyoscine butylbromide is a drug useful in the management of mild bradycardia in patients classified as ASA I and II in the transanesthetic period.

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
PENSAMIENTO	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCION	8

ÍNDICE

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Fisiología del sistema nervioso autónomo.	9
1.1.1 Historia y definiciones.	10
1.1.2 Función del sistema nervioso autonómico.	12
1.1.2.1 Función adrenérgica.	13
1.1.2.2 Función colinérgica.	13
1.2 Farmacología del sistema nervioso autónomo.	15
1.2.1 Antagonistas muscarínicos.	16
1.2.1.1 Historia de antimuscarínicos.	19
1.2.1.2 Orígenes y miembros.	20
1.2.1.3 Propiedades químicas.	20
1.2.1.4 Propiedades farmacológicas.	20
Sistema nervioso central.	21
Ganglios y nervios autonómicos.	22
Ojo	22
Aparato cardiovascular.	23
Corazón.	23
Circulación.	23
Vías respiratorias.	25
Tubo digestivo.	25

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Planteamiento del problema	28
2.2 Objetivos	29
2.2.1 Objetivo general	29
2.2.2 Objetivos específicos	29
2.3 Justificación	30
2.4 Hipótesis	31
2.4.1 Hipótesis nula	31
2.4.2 Hipótesis alterna	31
2.5 Diseño	32
2.6 Grupo de estudio	32
2.7 Universo	32
2.8 Criterios de inclusión	33
2.9 Criterios de exclusión	33
2.10 Descripción general del estudio	34
2.11 Resultados	35

CAPÍTULO III. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

3.1 Discusión	49
3.2 Conclusiones	50
3.3 Recomendaciones	51
BIBLIOGRAFÍA	52
ANEXOS	54

INTRODUCCIÓN

La manipulación farmacológica del sistema nervioso autónomo tiene raíces históricas antiquísimas. Hoy en día, se trabaja con fármacos que tienen su lugar en el arsenal médico desde hace décadas, y la actualización e investigaciones llevan a mejorar y afinar constantemente los recursos para adecuarlos a cada situación clínica. La butilhioscina es un medicamento derivado de la escopolamina, que debido a sus características farmacológicas se presenta como un antimuscarínico potencialmente útil en el manejo de la bradicardia del paciente en el periodo transanestésico⁽³⁾. Se ha estudiado bastante de este fármaco en sus aplicaciones como antiespasmódico, analgésico, incluso su utilidad en radiología para estudios de resonancia magnética de intestino, como medicación prequirúrgica para los pacientes a ser sometidos a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, y sus aplicaciones en gineco-obstetricia⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾. Se han registrado algunos estudios que evalúan las modificaciones hemodinámicas secundarias a las administraciones de dosificaciones habituales (20-40 mg IV) de butilhioscina. Sin embargo, no se cuenta con un estudio que aborde los efectos de este medicamento en dosificaciones menores, específicas para el manejo de la bradicardia (2-4 mg). El presente estudio evalúa los efectos de una dosificación menor de butilhioscina (4 mg IV), e intenta determinar su utilidad para el manejo de la bradicardia leve en el periodo transanestésico, y prevención del reflejo vagal.

MARCO TEÓRICO

1.1 Fisiología del sistema nervioso autónomo

La mayoría de las acciones del cuerpo para mantener la homeostasis cardiovascular, gastrointestinal y térmica, ocurren a través del sistema nervioso autónomo (SNA). EL SNA es, además, la defensa primaria contra agresiones a esa homeostasis. Provee control y organización involuntarias (externo a la consciencia) para mantenimiento y respuestas ante situaciones de estrés. En palabras de Claude Bernard, "... la naturaleza pensó providencial el remover estos importantes fenómenos del capricho de una voluntad ignorante." La activación de los nervios simpáticos producen lo que es usualmente llamado respuesta de "pelea o huida", incluyendo la redistribución del flujo sanguíneo desde las vísceras al músculo esquelético, aumentar la función cardíaca, sudoración, salivación, y dilatación pupilar. El sistema parasimpático gobierna actividades del cuerpo más asociadas con el mantenimiento de la función, como las funciones digestivas y genitourinarias.⁽²²⁾⁽²³⁾

Una meta importante de la administración de la anestesia es mantener la homeostasis óptima en el paciente, a pesar de los poderosos retos a un balance fisiológico en ocasiones muy tenue. La administración inteligente del cuidado anestésico a los pacientes, requiere del conocimiento de la farmacología del SNA para lograr establecer interacciones favorables entre los medicamentos anestésicos con el sistema de control involuntario, y para evitar respuestas o interacciones con efectos deletéreos. Además, los estados de enfermedad pueden limitar la función del SNA de forma significativa y por lo tanto alterar las respuestas esperadas a la cirugía y anestesia. Finalmente, se han apreciado posibles efectos negativos de la respuesta al estrés, y se ha realizado esfuerzo considerable en examinar la posibilidad que la modificación o ablación de la respuesta al estrés podría mejorar el resultado perioperatorio ⁽¹⁾⁽²⁾⁽²²⁾.

1.1.1 Historia y definiciones.

Inicialmente se pensaba que los nervios estaban conectados en un gigante sincitio. Claude Bernard, un estudiante de Magendie, postuló la teoría de la transmisión química sináptica. Después, Sherrington inició un estudio sistemático de los reflejos describiendo algunas características de la función refleja. Un químico, J.J. Abel, sintetizó por primera vez epinefrina en 1899, y su estudiante Langley demostró que la epinefrina causaba el mismo efecto que estimular las neuronas simpáticas postganglionares. A partir de estas observaciones, el concepto del SNA se desarrolló. Sir Henry Dale aisló la colina y estudio un éster, la acetilcolina, en los animales. Demostró que esta causaba una disminución severa de la presión arterial y vasodilatación, mimetizando la actividad parasimpática.

Los nervios se clasifican de manera tradicional de acuerdo al transmisor químico que contienen. Los nervios que contienen acetilcolina son llamados colinérgicos, mientras que los que contienen norepinefrina o adrenalina son llamados adrenérgicos. Además de servir a la clasificación de los nervios, el término colinérgico se refiere a otras estructuras o funciones que se relacionan en alguna forma con la acetilcolina. Por ejemplo, los receptores colinérgicos son proteínas en la membrana celular que reaccionan con la acetilcolina y causan una respuesta característica en la célula (p.ej. contracción muscular, secreción glandular). Los agonistas colinérgicos son fármacos que actúan como la acetilcolina en los colinorreceptores celulares para lograr dicha respuesta característica. Algunas veces son referidos como fármacos colinomiméticos. Los antagonistas colinérgicos son fármacos que reaccionan con los colinorreceptores, para bloquear el acceso de la acetilcolina y prevenir su acción. Estos fármacos también son llamados colinolíticos, bloqueadores colinérgicos, y fármacos anticolinérgicos.

Ya que la muscarina, un químico aislado de un hongo, causa efectos similares a aquellos producidos por activación del sistema nervioso parasimpático, se pensó que era este el transmisor parasimpático endógeno. Desde entonces los fármacos que mimetizan los efectos de la muscarina en las estructuras innervadas por el parasimpático, incluyendo el corazón, las glándulas, el músculo

liso, ha sido llamados fármacos muscarínicos. Ya que los fármacos muscarínicos actúan principalmente en el sistema parasimpático, los agonistas son llamados a veces fármacos parasimpaticomiméticos, mientras que los antagonistas son llamados fármacos parasimpaticolíticos.

En los primeros años del siglo XX, se observó que la nicotina actuaba en las sinapsis de ganglios y músculo esquelético, y en membranas nerviosas en los cabos sensoriales. De acuerdo a esto, los fármacos que actúan en esa parte del sistema colinérgico son llamados fármacos nicotínicos. Los fármacos nicotínicos que son más específicos en su acción, han sido descubiertos y se les llama de acuerdo al nombre del sistema que afectan (p.ej. fármacos gangliónicos o fármacos neuromusculares). Ambos agonistas y antagonistas existen en cada categoría, con escaso cruzamiento de efectos entre los fármacos actuando en los ganglios y la unión neuromuscular.

Los nervios colinérgicos incluyen:

1. Todos los nervios motores que inervan el músculo esquelético.
2. Todas las neuronas parasimpáticas postganglionadas.
3. Todas las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas.
4. Algunas neuronas simpáticas posganglionares, como aquellas que inervan las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos.
5. Neuronas preganglionares simpáticas que proceden de los nervios espláncnicos mayores e inervan la médula suprarrenal.
6. Neuronas colinérgicas centrales.

Los fármacos que mimetizan las acciones de la norepinefrina son llamados simpaticomiméticos, mientras que los fármacos que inhiben los efectos de la norepinefrina son llamados simpaticolíticos. La norepinefrina es el transmisor que actúa en los nervios adrenérgicos, mientras que la epinefrina y la norepinefrina son liberados por la médula suprarrenal. Los receptores adrenérgicos han sido identificados y subdivididos en α y β , y también subdivididos en α -1 y α -2, y β -1 y β -2, etc. Los receptores α dos se encuentran principalmente localizados en la membrana presináptica, mientras que los receptores α -1 median la vasoconstricción. Los receptores β -1 se encuentran principalmente en tejido

cardíaco, y los receptores β -2 median la relajación de músculo liso en algunos órganos.⁽²²⁾

Las neuronas adrenérgicas se definen de la siguiente forma:

1. Neuronas simpáticas postganglionares.
2. Algunas interneuronas.
3. Ciertas neuronas centrales.

1.1.2 Función del sistema nervioso autonómico.

El sistema simpático, en respuesta a retos internos o externos, actúa para aumentar la frecuencia cardíaca, presión arterial, y gasto cardíaco, dilata el árbol bronquial, y desvía sangre de los intestinos y otras vísceras para abastecer mejor los músculos voluntarios: teleológicamente, el cuerpo está ahora mejor preparado para lidiar con el reto. Las señales nerviosas parasimpáticas actúan principalmente para conservar energía y mantener la función orgánica, y además para apoyar los procesos vegetativos.

La mayoría de los órganos del cuerpo exhiben inervación dual, con señales de los sistemas simpático y parasimpático frecuentemente mediando efectos contrarios. La estimulación de un sistema puede tener un efecto excitatorio en el órgano diana, mientras que la estimulación del otro sistema puede tener un efecto inhibitorio. El ojo, el corazón, el árbol bronquial, y los sistemas gastrointestinal y genitourinario están por lo tanto inervados. Por ejemplo, la estimulación simpática actúa en el corazón para incrementar la frecuencia y la fuerza de contracción y mejorar la conducción a través de el nodo auriculoventricular, mientras que la estimulación parasimpática actúa para disminuir la frecuencia y contractilidad y disminuir la velocidad de conducción a través del nodo auriculoventricular. Uno de los dos sistemas normalmente dominará la función del órgano, dándole así su “tono de reposo”. En muy pocos órganos, el sistema simpático proveerá inervación de manera exclusiva: algunos vasos sanguíneos, el bazo, y los músculos de piloerección por ejemplo.

Para predecir los efectos de un fármaco, se debe de entender la interacción de los sistemas simpático y parasimpático en los diferentes órganos. El bloqueo de la función simpática desenmascara la actividad parasimpática preexistente, y la situación opuesta ocurre también. Por ejemplo, la administración de atropina bloquea el tono muscarínico de reposo del corazón normalmente dominado por el parasimpático, y entonces el tono simpático no opuesto causa taquicardia.

1.1.2.1 Función adrenérgica.

Las neuronas adrenérgicas tienen influencia sobre muchas funciones corporales, pero sus efectos sobre la circulación y la respiración son de los más importantes. Los efectos de la estimulación nerviosa simpática en la fisiología del cuerpo están diseñados para facilitar la respuesta de pelea o huida. La ventilación aumenta por efecto central en los centros ventilatorios y por broncodilatación. El gasto cardiaco se aumenta por medio de un aumento en la fuerza de contracción del corazón, y también por aumento en la frecuencia de contracción, y la presión de perfusión para órganos vitales aumenta por constricción de los vasos de órganos no vitales. La función de ambos sistemas, genitourinario y gastrointestinal, disminuye como resultado de la relajación del músculo liso en estos órganos y contracción de sus esfínteres. La actividad secretora gastrointestinal está inhibida, y el gasto de la médula adrenal aumenta. El metabolismo generalmente se estimula para proveer mayor energía para las funciones corporales en la forma de glucosa y ácidos grasos.

1.1.2.2 Función colinérgica.

En contraste con la descarga difusa del sistema nervioso simpático que constituye la respuesta de pelea o huida, el sistema parasimpático es anatómicamente y funcionalmente más localizado en sus efectos. La activación parasimpática conserva energía y mantiene la función orgánica. Una respuesta parasimpática masiva puede solamente postrar al organismo, dejándolo a salivar, llorar, vomitar, orinar, defecar, y convulsionar sin remedio. Mientras que el sistema simpático se necesita para la respuesta de emergencia a situaciones de estrés, no es necesario para sobrevivir; el sistema parasimpático es, sin embargo, esencial para el mantenimiento de la vida.

La liberación de acetilcolina (ACh) es el punto principal de la activación parasimpática. Las acciones de la ACh son casi diametralmente opuestas a aquellas de la norepinefrina y epinefrina. En general, los efectos muscarínicos de la ACh son cualitativamente los mismos que los efectos de la estimulación vagal. La ACh es el único compuesto orgánico que causa simultáneamente bradicardia e hipotensión.

La dosis de ACh determina el efecto o los efectos: una pequeña dosis intravenosa causará vasodilatación generalizada (incluyendo la circulación pulmonar y coronaria), mientras que una dosis mayor es requerida para demostrar efectos cronotrópicos y dromotrópicos negativos. Un número importante de receptores muscarínicos existen en estos lechos vasculares a pesar de la aparente ausencia de abastecimiento de nervios colinérgicos a la mayoría de los vasos. La estimulación de receptores colinérgicos en el endotelio liberan factores de relajación derivados del endotelio, causando vasodilatación. Sin embargo, si el endotelio se daña, la estimulación por ACh causa vasoconstricción. Un segundo mecanismo de relajamiento vascular por ACh es su inhibición de la liberación de norepinefrina por las terminales nerviosas adrenérgicas.

La ACh disminuye la frecuencia de contracción cardíaca, la velocidad de conducción en los nodos sinoauricular y auriculoventricular, y la contractilidad en la aurícula (aunque este aumento no es tan marcado como el aumento producido por la estimulación simpática). En el nodo sinoauricular la ACh causa hiperpolarización de la membrana, retrasando el restablecimiento del potencial límite y la habilidad de generar otro potencial de acción. Esta acción disminuye la frecuencia cardíaca. Aunque la duración del potencial de acción y el periodo refractario están aumentados, el índice de conducción a través del miocardio atrial permanece sin cambio. En el nodo auriculoventricular la ACh disminuye la velocidad de conducción y aumenta el periodo refractario efectivo. Esta disminución en la conducción nodal usualmente produce el bloqueo cardíaco completo visto cuando grandes cantidades de agonistas colinérgicos son administrados. En el ventrículo la ACh disminuye la automaticidad del sistema de Purkinje, aumentando así el umbral de fibrilación. En el corazón los receptores muscarínicos presentes en las neuronas presinápticas y postsinápticas están

involucrados en estos efectos. La ACh inhibe la estimulación adrenérgica del corazón, de manera presináptica inhibiendo la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas, y de manera postsináptica oponiéndose a los efectos de las catecolaminas en el miocardio.

La activación parasimpática tiene muchos efectos aparte del sistema cardiovascular. La ACh estimula los quimiorreceptores de los cuerpos aórticos y carotídeos. La estimulación colinérgica causa constricción del músculo liso, incluyendo el de las paredes bronquiales. En los tractos genitourinario y gastrointestinal hay constricción del músculo liso en las paredes, pero relajación de los esfínteres. Cuando se administra de manera tópica, la ACh contriñe el músculo liso del iris, causando miosis.

Los signos y síntomas de estimulación colinérgica excesiva reflejan todos estos efectos, con náusea y vómito, colicos, eructos, uresis, y urgencia para la defecación. Todas las glándulas parasimpáticas se estimulan para producir secreciones, incluyendo las lagrimales, traqueobronquiales, salivares, digestivas, y glándulas exócrinas.

1.2 Farmacología del sistema nervioso autónomo.

Los fármacos colinérgicos actúan mimetizando, amplificando, o inhibiendo los efectos de la ACh. No se comportan exactamente como lo hace la ACh; sus acciones farmacológicas son más específicas, afectando menos sitios que la ACh, y su duración es generalmente más larga que la de la ACh.

A diferencia de la farmacología adrenérgica, en la cual el médico puede seleccionar de una amplia variedad de fármacos, hay una relativa escases de fármacos que afectan la función parasimpática. En general, los fármacos que afectan el sistema parasimpático actúan en una de éstas cuatro formas:

1. Como agonista, estimulando los receptores colinérgicos.
2. Como antagonista, bloqueando o inhibiendo las acciones mediadas por el receptor colinérgico.
3. Bloqueando o estimulando receptores en los ganglios autonómicos.

4. Inhibiendo el metabolismo de ACh, aumentando y prolongando así el efecto de la ACh.

Actualmente no hay fármacos clínicamente efectivos que actúen a través de mecanismos que afecten la síntesis de ACh (inhibiendo la colina acetiltransferasa) o causando liberación indirecta de ACh (como la tiramina, efedrina, y amfetamina pueden liberar norepinefrina). La hemicolina no interfiere con la recaptación de colina y puede depletar los almacenamientos de ACh, pero no es utilizada clínicamente en humanos. La adenosina puede inhibir la liberación de ACh disminuyendo la afinidad de los sitios de unión para iones de calcio; los antibióticos aminoglucósidos pueden competir con el calcio por los canales de calcio en la membrana, al igual que el ión de magnesio. La liberación exocitótica de ACh se inhibe por la toxina botulínica; ésta toxina es administrada algunas veces por inyección local para tratar el estrabismo y blefaroespasmos. En un síndrome severo de envenenamiento por toxina botulínica, las fatalidades pueden resultar debidas a debilidad muscular y falla respiratoria.

1.2.1 Antagonistas muscarínicos.

Los antagonistas muscarínicos son el ingrediente activo en algunas plantas usadas desde la antigüedad para ambos fines, médicos y envenenamiento. A pesar de su larga historia, los antagonistas muscarínicos aun representan fármacos importantes en anestesia y cuidados intensivos.

Los antagonistas muscarínicos compiten con la ACh por el acceso a los receptores colinérgicos, bloqueando sus efectos. Además antagonizan las acciones de los agonistas muscarínicos a nivel de los receptores colinérgicos muscarínicos de no inervados. Los receptores muscarínicos en la terminal nerviosa adrenérgica pueden inhibir la liberación de norepinefrina.

En general, los antagonistas de los receptores muscarínicos producen poco bloqueo de los efectos de la ACh en los sitios nicotínicos receptores. Por lo tanto, a nivel de los ganglios vegetativos, en los cuales la transmisión incluye de manera primordial una acción de la ACh sobre dichos receptores, la atropina genera bloqueo parcial sólo a dosis relativamente altas. A nivel de la unión

neuromuscular, sitio en el que los receptores son principal o exclusivamente nicotínicos, se requieren dosis muy altas de atropina o fármacos relacionados para producir algún grado de bloqueo. Sin embargo, los análogos del amonio cuaternario de la atropina y los fármacos relacionados manifiestan, por lo general, un grado más alto de actividad bloqueadora nicotínica y, por tanto, tienden a interferir en la transmisión ganglionar o neuromuscular a dosis que se aproximan más a las que originan bloqueo muscarínico. En el SNC, la transmisión colinérgica parece ser predominantemente nicotínica en la médula espinal, y tanto muscarínica como nicotínica a niveles subcortical y cortical en encéfalo. Los estudios autorradiográficos han mostrado una distribución generalizada de los receptores muscarínicos por todo el encéfalo humano. En estudios más recientes, en los que se emplearon anticuerpos de los receptores muscarínicos específicos de subtipo, se demostró la ubicación definida de estos subtipos dentro de regiones encefálicas. Muchos de los efectos producidos sobre el SNC, o la mayor parte de los mismos, por las dosis terapéuticas de fármacos del tipo de la atropina, se pueden atribuir a su bloqueo muscarínico central. A dosis altas o tóxicas, los efectos centrales de la atropina y los fármacos relacionados consisten, en general, en estimulación, seguida de depresión. Como los compuestos cuaternarios penetran mal por la barrera hematoencefálica, los antagonistas de este tipo ejercen poco o ningún efecto en el SNC.

Las uniones neuroefectoras parasimpáticas de los diferentes órganos no son sensibles por igual a los antagonistas de los receptores muscarínicos. Las dosis pequeñas de antagonistas de los receptores muscarínicos deprimen las secreciones salival y bronquial, y la sudación. A dosis mayores se dilata la pupila, se inhibe la acomodación. A dosis mayores se dilata la pupila, se inhibe la acomodación del cristalino para la visión de cerca y se bloquean los efectos vagales sobre el corazón, de modo que se incrementa la frecuencia cardíaca. Dosis mayores inhiben el control parasimpático de la vejiga urinaria y el tubo digestivo y, por tanto, inhiben la micción y disminuyen el tono, así como la motilidad del intestino. Se requieren dosis aún mayores para suprimir la secreción y motilidad gástricas. Por tanto, la dosis de atropina y de la mayor parte de los antagonistas de los receptores muscarínicos relacionados que reducen el tono gastrointestinal y deprimen la secreción gástrica afectan también, casi de manera

invariable, la secreción salival, la acomodación ocular y la micción. Tal vez esta jerarquía de sensibilidades relativas no sea consecuencia de las diferencias en la afinidad de la atropina por los receptores muscarínicos en estos sitios, puesto que ésta sustancia no manifiesta selectividad por distintos subtipos de receptores muscarínicos. Los aspectos determinantes más probables son el grado en que el tono parasimpático regula las funciones de los diversos órganos terminales, y la participación de las neuronas y los reflejos intramurales.

Las acciones y los efectos de la mayor parte de los antagonistas de los receptores muscarínicos con que se cuenta en clínica difieren sólo en un sentido cuantitativo de los de la atropina, la cual se considera como prototipo del grupo. Sin embargo, se encuentran subtipos de receptores muscarínicos tanto en el SNC como en los órganos periféricos. Ningún antagonista único, incluso la pirenzepina, es totalmente selectivo (es decir, tiene afinidad distintiva por un subtipo en relación con todos los otros subtipos de receptores); se requieren constantes de fijación de diversos antagonistas para definir el subtipo presente en un tejido o que es mediador de una reacción. Sin embargo, los adelantos recientes en la comprensión de la estructura molecular de los receptores muscarínicos habrán de facilitar el desarrollo futuro de antagonistas mucho más selectivos.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos naturales son los alcaloides de las plantas del grupo de la belladona; los más importantes son atropina y escopolamina. Los antiguos hindúes conocían los preparados de la belladona, y sus médicos los emplearon durante muchos siglos. En tiempos del Imperio Romano y en la Edad Media, la mortífera belladona se empleó a menudo para producir un envenenamiento de lenta evolución y origen indescifrable. Esto hizo que Linneo denominara a esta planta *Atropa belladonna*, en referencia a Atropos, la más antigua de las tres Parcas, cortadora del hilo de la vida. El nombre belladona deriva del empleo supuesto de este preparado por las mujeres italianas para dilatarse las pupilas; se sabe que algunos fotógrafos de modas emplean este mismo recurso hoy en día para aumentar el atractivo visual de sus modelos. En la India se quemaban la raíz y las hojas de la planta llamada estramonio (*Datura stramonium*) para tratar el asma mediante inhalación del

humo. Los colonizadores ingleses observaron este ritual e intrudujeron los alcaloides de la belladona en la medicina occidental a principios del siglo XIX.

1.2.1.1 Historia de antimuscarínicos.

El estudio preciso de las acciones de la belladona data del aislamiento de la atropina en forma pura por Mein, en 1831. En 1867, Bezold y Bloebaum demostraron que la atropina bloqueaba los efectos cardiacos de la estimulación vagal, y cinco años después Heidenhain encontró que prevenía la secreción salival producida por la estimulación de la cuerda del tímpano. Se han preparado muchos congéneres semisintéticos de los alcaloides de la belladona, por lo general derivados del amonio cuaternario, y gran número de antagonistas sintéticos de los receptores muscarínicos, primordialmente con la finalidad de cambiar la actividad gastrointestinal sin producir boca seca o dilatación pupilar. ⁽²⁴⁾

1.2.1.2 Orígenes y miembros.

Los fármacos del grupo de la belladona están distribuidos con amplitud en la naturaleza, sobre todo en las plantas de la familia Solanaceae. *Atropa belladonna* produce principalmente el alcaloide atropina (dl-hiosciamina). Se encuentra el mismo alcaloide en *Datura stramonium*, conocida también como chamico y estramonio, y hierba de Jamestown o de Jimson, hierba hedionda, manzana espinosa y manzana del diablo. El alcaloide escopolamina (hioscina) se encuentra sobre todo en la hierba *Hyoscyamus niger* (beleño negro) y en *Scopolia carniolica*. ⁽²⁴⁾

1.2.1.3 Propiedades químicas.

Atropina y escopolamina son ésteres orgánicos formados por la combinación de un ácido aromático, el ácido trópico, y bases orgánicas complejas, ya sean tropina (tropanol) o escopina. Esta última se distingue de la tropina sólo en que tiene un puente de oxígeno entre los átomos de carbono. La homatropina es un compuesto semisintético producido por la combinación de la base tropina con ácido mandélico. Los derivados correspondientes del amonio

cuaternario, modificados por la adición de un segundo grupo metilo al nitrógeno, son nitrato de metilatropina, bromuro de metilescopolamina, y metilbromuro de hematropina. En el caso de la Butilhioscina (Butilescopolamina, o butilbromuro de hioscina), la unión del butil bromuro limita efectivamente la movilización de este fármaco a través de la barrera hematoencefálica, minimizando los efectos centrales indeseables asociados a la administración de escopolamina. ^(1,24)

1.2.1.4 Propiedades farmacológicas.

La atropina y la escopolamina difieren desde el punto de vista cuantitativo en sus acciones antimuscarínicas, sobre todo en su habilidad para afectar al SNC. La atropina carece casi de efecto perceptible sobre el SNC a las dosis que se aplican en clínica. En contraste, la escopolamina tiene efectos centrales muy notables a dosis terapéuticas bajas. La base de esta diferencia es, probablemente, la mayor permeación de la escopolamina a través de la barrera hematoencefálica. Como la atropina tiene efectos limitados sobre el SNC, se administra de preferencia a la escopolamina en la mayor parte de las aplicaciones terapéuticas. ^(1,24)

Sistema nervioso central. A dosis terapéuticas (0.5 a 1 mg), la atropina produce sólo excitación vagal leve, como resultado de estimulación del bulbo raquídeo y de los centros cerebrales superiores. Con dosis tóxicas de atropina, se vuelve más notable la excitación central, y esto da por resultado inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones o delirio. Con dosis aún mayores, la estimulación va seguida de depresión, que culmina en colapso circulatorio e insuficiencia respiratoria después de un periodo de parálisis y coma. ⁽¹⁾

A dosis terapéuticas, la escopolamina genera, en condiciones normales depresión del SNC que se manifiesta por somnolencia, amnesia, fatiga e incapacidad de ensoñación, con reducción de la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos. También produce euforia y, por tanto, es motivo de cierto abuso. Antes se buscaban los efectos depresivos y amnésicos cuando se administraba escopolamina como auxiliar de los agentes anestésicos o en la medicación preanestésica. Sin embargo, en presencia de dolor intenso las mismas dosis de escopolamina originan a veces excitación, inquietud, alucinaciones o delirio. Estos

efectos excitadores que semejan a los de las dosis tóxicas de atropina se producen con regularidad después de administrar grandes dosis de escopolamina. ^(1,24)

Otros efectos. La escopolamina es también eficaz para prevenir el mal del viajero (mareo por movimiento, o cinetosis). Esta acción se origina probablemente sobre la corteza o a nivel más periférico sobre el aparato vestibular. La cinetosis es indicación para el empleo de la escopolamina en parche transdérmico.

Ganglios y nervios autonómicos. La neurotransmisión colinérgica en los ganglios autonómicos es mediada por activación de los receptores colinérgicos nicotínicos, lo que da por resultado generación de potenciales de acción. En los ganglios simpáticos, los agonistas colinérgicos producen también generación de potenciales postsinápticos excitadores lentos mediados por los receptores muscarínicos M_1 y colinérgicos posganglionares. Esta reacción es particularmente sensible a la pirenzepina. ^(1,24)

Ojo Los antagonistas de los receptores muscarínicos bloquean las reacciones del músculo del esfínter del iris y del músculo ciliar del cristalino a la estimulación colinérgica. Por tanto dilatan la pupila (midriasis) y paralizan la acomodación (cicloplejía). La gran dilatación pupilar da por resultado fotofobia; el cristalino queda fijo para la visión de lejos y los objetos cercanos se ven borrosos o incluso más pequeños de lo que son. Queda abolida la constricción refleja pupilar normal a la luz o a la convergencia de los ojos. Estos defectos pueden producirse después de administración local o general de los alcaloides. Sin embargo, las dosis generales ordinarias de atropina tienen poco efecto ocular, a diferencia de las dosis iguales de escopolamina, que producen midriasis definida y pérdida de la acomodación. Tanto la atropina como la escopolamina aplicadas de manera local generan efectos oculares de duración considerable; quizá no se recuperen por completo la acomodación y los reflejos pupilares durante 7 a 12 días. Los antagonistas de los receptores muscarínicos que se emplean como midriáticos difieren de los agentes simpaticomiméticos en que los últimos producen dilatación pupilar sin pérdida de la acomodación. ^(1,24)

Los antagonistas de los receptores muscarínicos administrados por vía general tienen poco efecto sobre la presión intraocular, salvo en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, en quienes la presión puede incrementarse de manera peligrosa. El aumento de la presión ocurre cuando es estrecha la cámara anterior y el iris obstruye la entrada de humor acuoso en las trabéculas, lo cual interfiere en el drenaje del humor acuoso. ^(1,24,22)

Aparato cardiovascular. Corazón. El efecto principal de la atropina en el corazón consiste en alterar la frecuencia cardíaca. Aunque la reacción dominante es taquicardia, el ritmo cardíaco suele disminuir de manera transitoria con dosis clínicas promedio (0.4-0.6 mg). La reducción de la frecuencia cardíaca, que casi nunca es notable (cuatro a ocho latidos menos por minuto), no suele observarse después de inyección intravenosa rápida. No concurren cambios de la presión arterial o del gasto cardíaco. En el pasado se consideró que este efecto paradójico se debía a estimulación vagal central; sin embargo, se observa también disminución de la frecuencia cardíaca con los antagonistas de los receptores muscarínicos que no entran con facilidad en el encéfalo. En estudios recientes efectuados en seres humanos, se ha demostrado que la pirenzepina es equipotente con la atropina para disminuir la frecuencia cardíaca; su administración previa puede prevenir cualquier disminución ulterior generada por la atropina. Los datos con que se cuenta sugieren que la reducción de la frecuencia cardíaca puede ser resultado de bloqueo de los receptores M₁ sobre las neuronas parasimpáticas posganglionares, que alivia los efectos inhibidores de la ACh sináptica sobre la descarga del transmisor. ⁽²⁴⁾

Las dosis mayores de atropina originan taquicardia progresivamente creciente, al bloquear los efectos vagales sobre los receptores M₂ del marcapaso nodal sinoauricular. La frecuencia cardíaca en reposo aumenta en cerca de 35 a 40 latidos por minuto en varones jóvenes que reciben 2 mg de atropina por vía intramuscular; la atropina no trastorna la frecuencia cardíaca máxima (p.ej. reacción al ejercicio). La influencia de la atropina es más notable en varones adultos jóvenes, en los cuales es considerable el tono vagal. En la lactancia y senectud, las dosis incluso grandes de atropina quizá no incrementen la

frecuencia cardiaca. La atropina genera a menudo arritmias cardiacas pero sin síntomas cardiovasculares importantes. ⁽²⁴⁾

La disminución en la frecuencia cardiaca es mayor con dosis bajas de escopolamina (0.1-0.2 mg) que con atropina. Con las dosis más altas, ocurre cardioaceleración al principio, pero dura poco y va seguida en plazo de 30 min de retorno a la frecuencia normal o de bradicardia. Por tanto, salvo durante un periodo breve, las dosis de escopolamina que producen efectos oculares no incrementan la frecuencia cardiaca. En el caso de la atropina, los efectos oculares conllevan taquicardia.

Las dosis adecuadas de atropina pueden abolir muchos tipos de retardo cardiaco vagal reflejo o asistolia; por ejemplo, por inhalación de vapores irritantes, estimulación del seno carotideo, presión sobre los globos oculares, estimulación peritoneal o inyección de material de contraste durante cateterismo cardiaco. Previene o interrumpe de manera repentina la bradicardia o la asistolia causadas por colinésteres, inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros fármacos parasimpaticomiméticos, lo mismo que el paro cardiaco por estimulación eléctrica del vago. ⁽²⁴⁾

La eliminación de la influencia vagal sobre el corazón causada por la atropina puede facilitar también la conducción AV. Este fármaco acorta, además, el periodo refractario funcional del nodo AV, y puede aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o flúter auriculares. La atropina disminuye el grado del bloqueo en algunos casos de bloqueo cardiaco de segundo grado (p.ej. bloqueo AV de Wenckebach), en los cuales la actividad vagal es un factor causal (como sucede en caso de intoxicación por digital). En algunos pacientes con bloqueo cardiaco completo, la atropina puede incrementar la frecuencia idioventricular; en otros, ésta se estabiliza. La atropina y escopolamina mejoran el estado clínico de los pacientes que tienen infarto incipiente de miocardio, al aliviar la bradicardia sinusal o nodal grave o el bloqueo AV.

Circulación. A dosis clínicas, la atropina contrarresta por completo la vasodilatación periférica y la disminución aguda de la presión arterial que

producen los colinésteres. En contraste, cuando se da de manera aislada, no es ni sobresaliente ni constante su efecto sobre los vasos sanguíneos y la presión arterial. Cabe esperar este resultado porque la mayor parte de los lechos vasculares probablemente carezcan de inervación colinérgica importante, y las fibras simpáticas colinérgicas vasodilatadoras de los vasos que irrigan el músculo esquelético no parecen participar en grado considerable en la regulación normal del tono. ⁽²⁴⁾

Las cantidades tóxicas de atropina, y en ocasiones las dosis terapéuticas, dilatan los vasos sanguíneos cutáneos, sobre todo en las superficies cutáneas proclives al enrojecimiento (bochornos por atropina). Esta puede ser una reacción compensatoria que permite que la radiación de calor supere el incremento de la temperatura inducido por la atropina que puede acompañar a la inhibición de la sudación. No ha sido posible dilucidar el mecanismo de ésta respuesta vascular anómala. ^(23,24)

Vías respiratorias. El sistema nervioso parasimpático desempeña una función de primer orden en la regulación del tono broncomotor. Un grupo diverso de estímulos genera incrementos reflejos de la actividad parasimpática que contribuye a la broncoconstricción. Las fibras vagales hacen sinápsis con los receptores nicotínicos y muscarínicos M_1 de los ganglios parasimpáticos ubicados en las vías respiratorias y los activan; las fibras posganglionares cortas descargan acetilcolina, que actúa sobre los receptores muscarínicos M_3 del músculo liso de las vías respiratorias. Aunque algunos agentes anticolinérgicos se emplearon con amplitud como broncodilatadores antes del advenimiento de la adrenalina en el decenio de 1920, los sustituyeron a continuación los agentes adrenérgicos y las metilxantinas. El tratamiento anticolinérgico de la enfermedad de vía respiratorias se reactivó en gran medida gracias a la aparición del bromuro de ipratropio.

Tubo digestivo. El interés por las acciones de los antagonistas de los receptores muscarínicos en el estómago e intestino culminó en su empleo como agentes antiespasmódicos en el control de trastornos gastrointestinales y de la úlcera péptica. Aunque la atropina puede abolir por completo los efectos de la ACh (y de otros fármacos parasimpaticomiméticos) del tubo digestivo, inhibe sólo

de manera incompleta los efectos de los impulsos vagales. Esta diferencia es particularmente notable con respecto a los efectos de la atropina sobre la motilidad del intestino. La sinápsis intestinal está inervada por fibras vagales preganglionares, no sólo con fibras colinérgicas posganglionares, sino también con una redcilla de neuronas intramurales no colinérgicas. Estas neuronas, que constituyen el plexo entérico, recurren a una gran diversidad de neurotransmisores, entre ellos 5-hidroxitriptamina (5-HT) y dopamina. Como las dosis terapéuticas de atropina no bloquean las reacciones a las hormonas gastrointestinales o a los transmisores neurohumorales no colinérgicos, la descarga de estas sustancias desde las neuronas intramurales puede seguir produciendo cambios de la motilidad. Asimismo, aunque la actividad vagal modula la descarga de histamina y la secreción de ácido gástrico desencadenadas por la gastrina, las acciones de esta última pueden ocurrir de manera independiente al tono vagal. Los antagonistas de los receptores muscarínicos M_1 selectivos, han sustituido a la atropina y a otros antagonistas no selectivos como inhibidores de la secreción de ácido. ^(15,19,22)

Secreción: La secreción salival es muy sensible a la inhibición por los antagonistas de los receptores muscarínicos, que pueden abolir por completo la abundante secreción acuosa inducida de manera parasimpática. La boca se seca, y quizá se tornen difíciles la deglución y el habla.

Motilidad: Los alcaloides de la belladona tienen efectos notables sobre la motilidad del tubo digestivo. Esto manifiesta el control motor parasimpático predominante del intestino; los impulsos nerviosos simpáticos tienen una función de menor importancia en la regulación fisiológica del tono y la motilidad. Los nervios parasimpáticos intensifican tanto el tono como la motilidad y relajan los esfínteres, con lo que favorecen el paso del quimo por el intestino. Sin embargo, el intestino posee un sistema complejo de plexos nerviosos intramurales que regulan los impulsos del SNC modulan sólo los efectos de los reflejos intrínsecos. Algunas de las neuronas terminales de los plexos intramurales son neuronas colinérgicas excitatorias; otras son no colinérgicas que contienen aminas biógenas, péptidos y otros neurotransmisores. ⁽²⁴⁾

Tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedad gastrointestinal, las dosis terapéuticas completas de atropina producen efectos inhibidores definidos y prolongados sobre la actividad motora de estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, que se caracteriza por disminución del tono, de la amplitud y de la frecuencia de las contracciones peristálticas. Se requieren dosis relativamente grandes para producir esta inhibición, al parecer porque el bloqueo concomitante de los receptores muscarínicos del plexo mientérico puede tener efectos opuestos a los generados por el bloqueo de los receptores del músculo liso. La atropina bloquea con eficacia el exceso de actividad motora del tubo digestivo inducida por los fármacos parasimpaticomiméticos y los agentes anticolinesterásicos.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es la butilioscina un fármaco efectivo para el manejo de la bradicardia leve en el periodo transanestésico?

2.2 OBJETIVOS:

2.2.1 Objetivo general

Evaluar los efectos hemodinámicos de la administración de cuatro mg IV de butilhioscina en el paciente ASA I y II con bradicardia leve, durante el periodo transanestésico.

2.2.2 Objetivos específicos

- Valorar la frecuencia cardiaca tras la administración de cuatro mg IV de butilhioscina a los 30 segundos, un minuto, y cada cinco minutos hasta completar 30 minutos de registro.
- Valorar el tiempo de latencia de la butilhioscina.
- Valorar si se presentan cambios en la presión arterial tras la administración de butilhioscina y registrar esos cambios durante 30 minutos (a los uno, cinco, diez, 20 y 30 minutos).
- Valorar duración del efecto de la butilhioscina.
- Registrar la presencia de efectos secundarios.

2.3 JUSTIFICACIÓN

En medicina es imperativo el constante enriquecimiento de los conocimientos y técnicas que mejoren y afinen el manejo de cada situación clínica en particular. La butilioscina es un medicamento parasimpaticolítico que podría mostrar ventajas en el manejo de la bradicardia durante el periodo transanestésico, sin embargo, los estudios al respecto hasta hoy son extremadamente escasos, y los existentes o relacionados tienen un enfoque distinto al de la presente investigación.

Con este estudio se registra y analiza el efecto que tiene la dosificación de cuatro mg IV de butilioscina en el paciente adulto con bradicardia leve durante el periodo trasanestésico.

2.4 HIPÓTESIS

2.4.1 Hipótesis nula

La butilioscina no es un fármaco efectivo y útil para el manejo de la bradicardia leve en el paciente ASA I y II en el periodo transanestésico.

2.4.2 Hipótesis alterna

La butilioscina es un fármaco efectivo y útil para el manejo de la bradicardia leve en el paciente ASA I y II en el periodo transanestésico.

2.5 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un ensayo clínico, prospectivo, longitudinal, abierto, cuasi-experimental.

2.6 GRUPO DE ESTUDIO

La población de estudio fue constituida por 30 pacientes ASA I y II con presencia de bradicardia leve durante el transanestésico en procedimientos realizados en el Hospital General del Estado de Sonora, de ellos 15 eran mujeres y 15 hombres.

2.7 UNIVERSO

El universo fue de 34 pacientes adultos ASA I y II, que desarrollaron bradicardia leve durante el transanestésico en procedimientos realizados en el Hospital General del Estado de Sonora, de los cuales sólo se evaluaron 30 pacientes, porque cuatro de ellos no se incluyeron debido a que presentaron alteraciones hemodinámicas atribuibles a otros factores (pérdida de plano anestésico) durante el registro.

2.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente con clasificación de estado de salud ASA I o II.
- Pacientes sometidos a procedimiento anestésico.
- Frecuencia cardiaca entre 45 y 55, sin datos clínicos de descompensación, mientras el paciente se encuentre en un plano anestésico estable.
- Paciente en plano anestésico estable.

2.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con clasificación de estado de salud igual o mayor a ASA III.
- Paciente alérgico a butilioscina.
- Pacientes con glaucoma.
- Antecedente de cardiopatía isquémica.

2.10 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Con la aprobación del comité de ética del Hospital General del Estado de Sonora "Ernesto Ramos Bours"; se realizó un estudio a 30 pacientes ASA I y II que presentaron bradicardia leve durante el periodo transanestésico, de los cuales fueron 15 mujeres y 15 hombres,

Habiendo cubierto criterios de inclusión y exclusión, se procedió a ingresar al protocolo de estudio a todos los pacientes que durante el transanestésico presentaron frecuencias cardíacas entre 45 y 55 latidos por minuto, con presión arterial dentro de rangos normales, y sin datos clínicos de descompensación. Se abrió hoja de registro (ver anexa), y se procedió a la administración de un bolo de butilhioscina 4 mg/2 ml, seguido de la administración de bolo de diez ml de solución fisiológica, cronometrando el tiempo en que se presentara cambios en la frecuencia cardíaca, a partir del ingreso del fármaco al torrente sanguíneo. Se procedió a registrar los cambios en FC a los 30 seg, primer minuto, y cada 5 minutos posteriores hasta completar 30 minutos de registro. Se registró la presión arterial al minuto, a los cinco, diez, 20 y 30 minutos de la administración del medicamento. Se tomaron a consideración las siguientes variables: Sexo, Edad, Peso, Talla, IMC, Clasificación de estado de salud ASA I o II, Procedimiento(s) anestésico(s), Diagnóstico y Procedimiento quirúrgico, frecuencia cardíaca (30 seg, un minuto, y cada cinco minutos hasta completar media hora), tensión arterial (un minuto, cinco minutos, diez, 20, y 30 minutos). En caso de no responder a dosis inicial, se evaluó la respuesta a una segunda dosis (cuatro mg IV). Se registraron comentarios pertinentes.

2.11 RESULTADOS

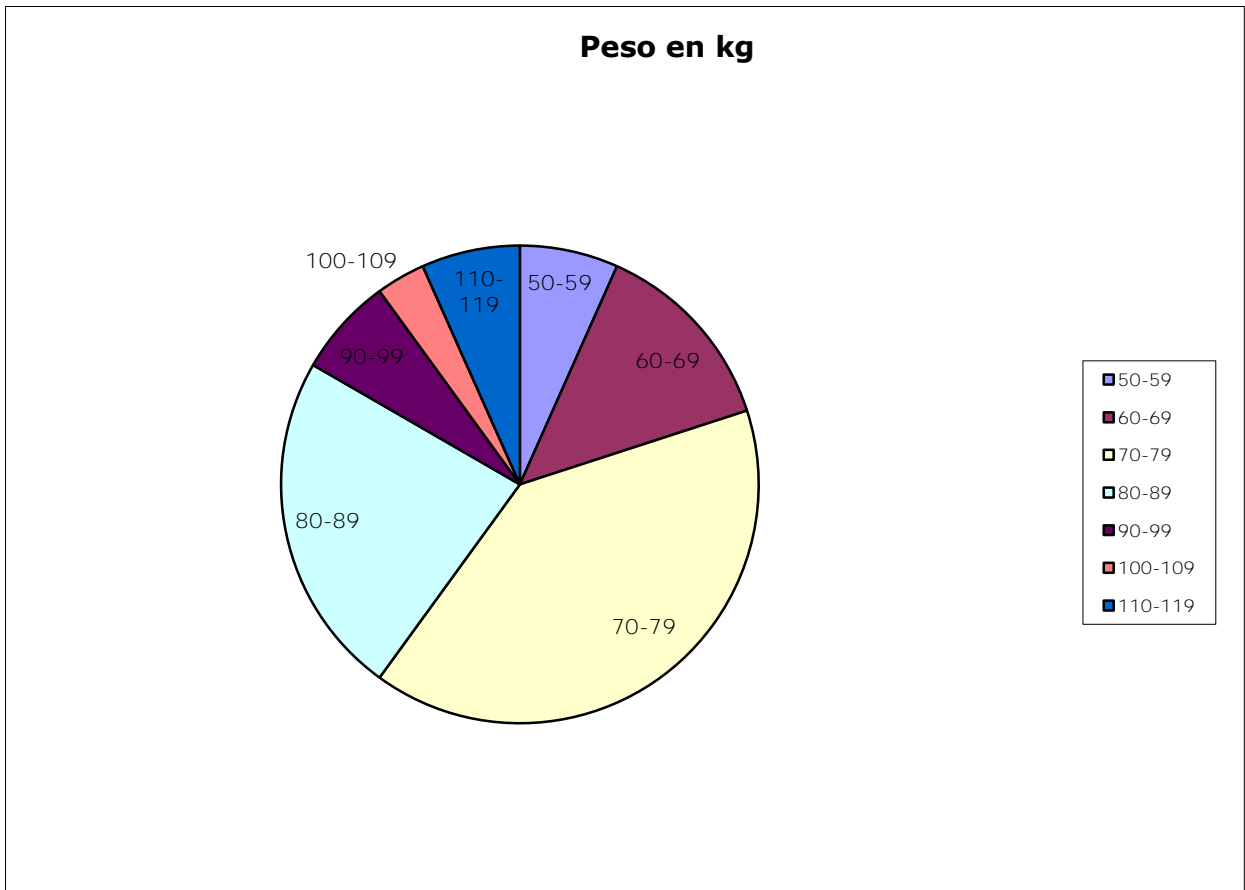
2.11.1 Sexo.

Para la población de este estudio la distribución por sexo fue homogénea, presentando una distribución relativa del 50% para cada uno.

2.11.2 Peso

La media calculada para esta variable fue de 77.6, con una desviación estándar de 13.93. El mayor porcentaje (40%) de los pacientes se encontró dentro del rango de 70 a 79 kg de peso.

<i>Rango</i>	<i>Incidencia</i>	Porcentaje
50-59	2	6.67%
60-69	4	13.33%
70-79	12	40.00%
80-89	7	23.33%
90-99	2	6.67%
100-109	1	3.33%
110-119	2	6.67%
TOTAL	30	100.00%

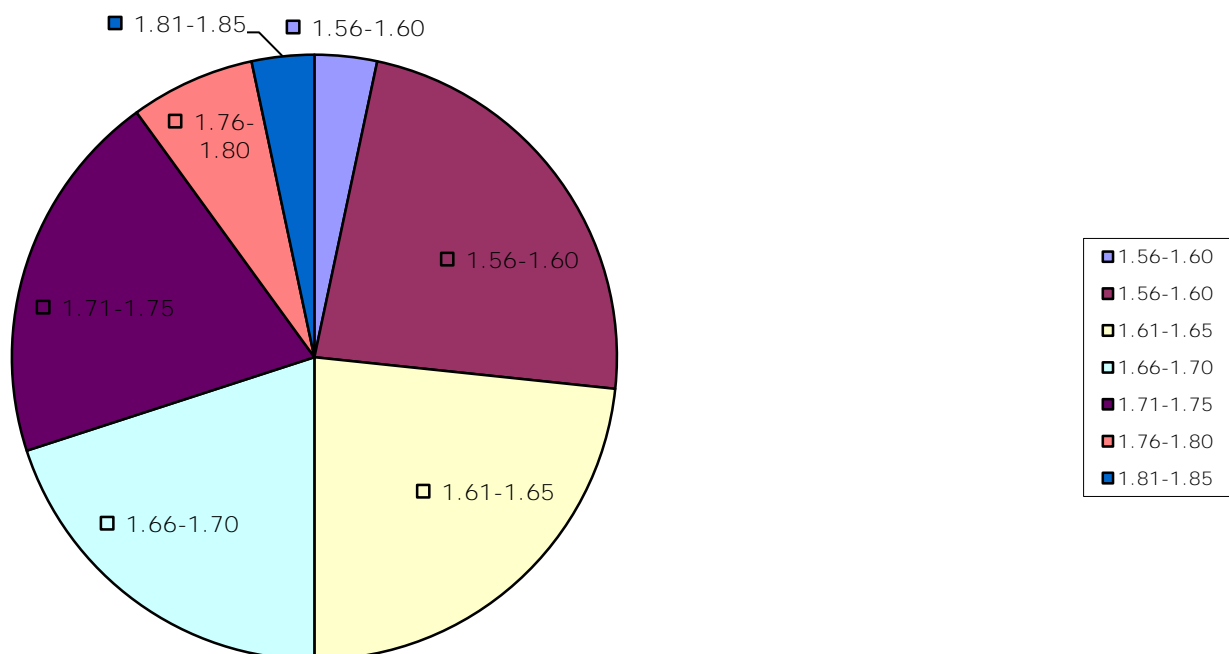


2.11.3 Talla

La media calculada para esta variable fue de 1.671 m, con una desviación estándar de 0.078. El mayor porcentaje (24%) de los pacientes se encontró dentro del rango de 1.56 a 1.6 m de altura.

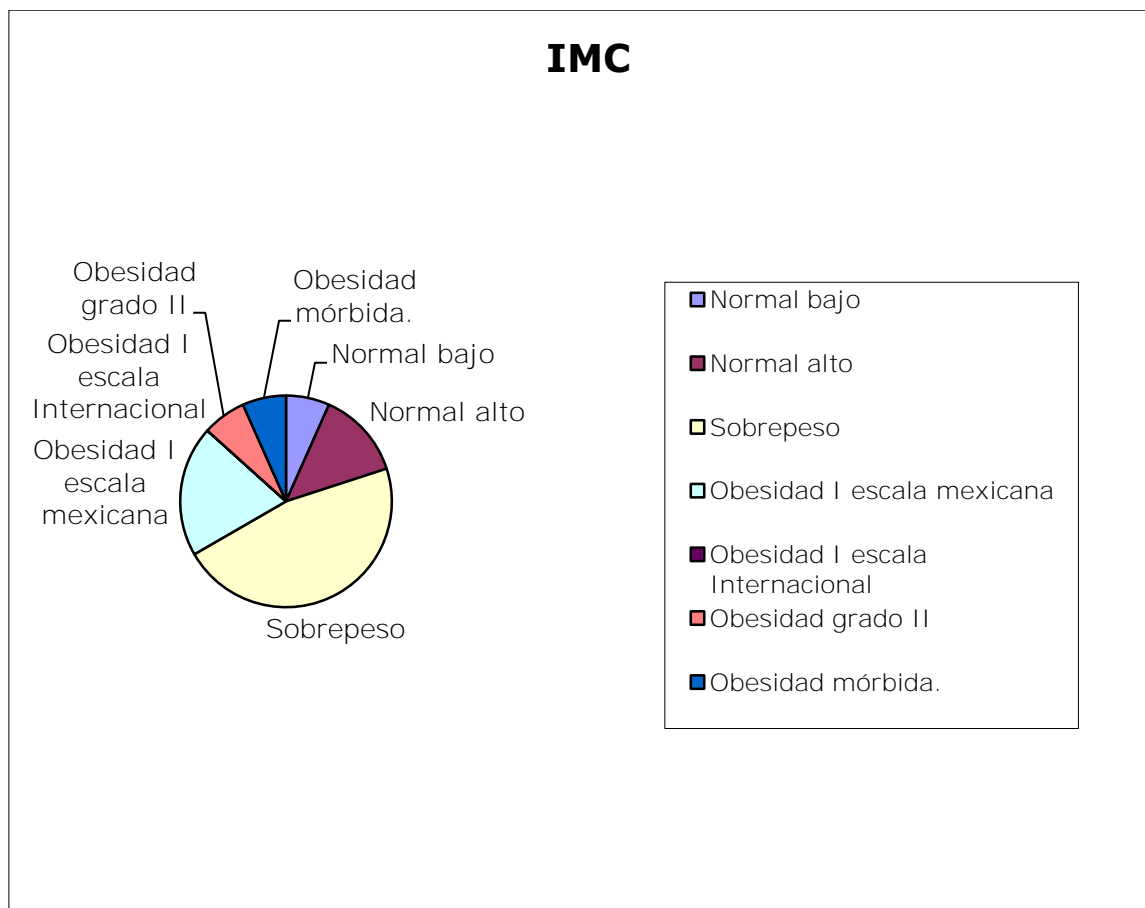
Rango	Incidencia	Porcentaje
1.56-1.60	1	3.33%
1.56-1.60	7	23.33%
1.61-1.65	7	23.33%
1.66-1.70	6	20.00%
1.71-1.75	6	20.00%
1.76-1.80	2	6.67%
1.81-1.85	1	3.33%
TOTAL	30	100%

Talla



2.11.4 IMC (índice de masa corporal).

La media calculada para esta variable fue de 27.83, con una desviación estándar de 5.13. El mayor porcentaje (46%) de los pacientes se encontró dentro del rango de 25.1 a 28 kg/m² de IMC, correspondientes a sobrepeso.

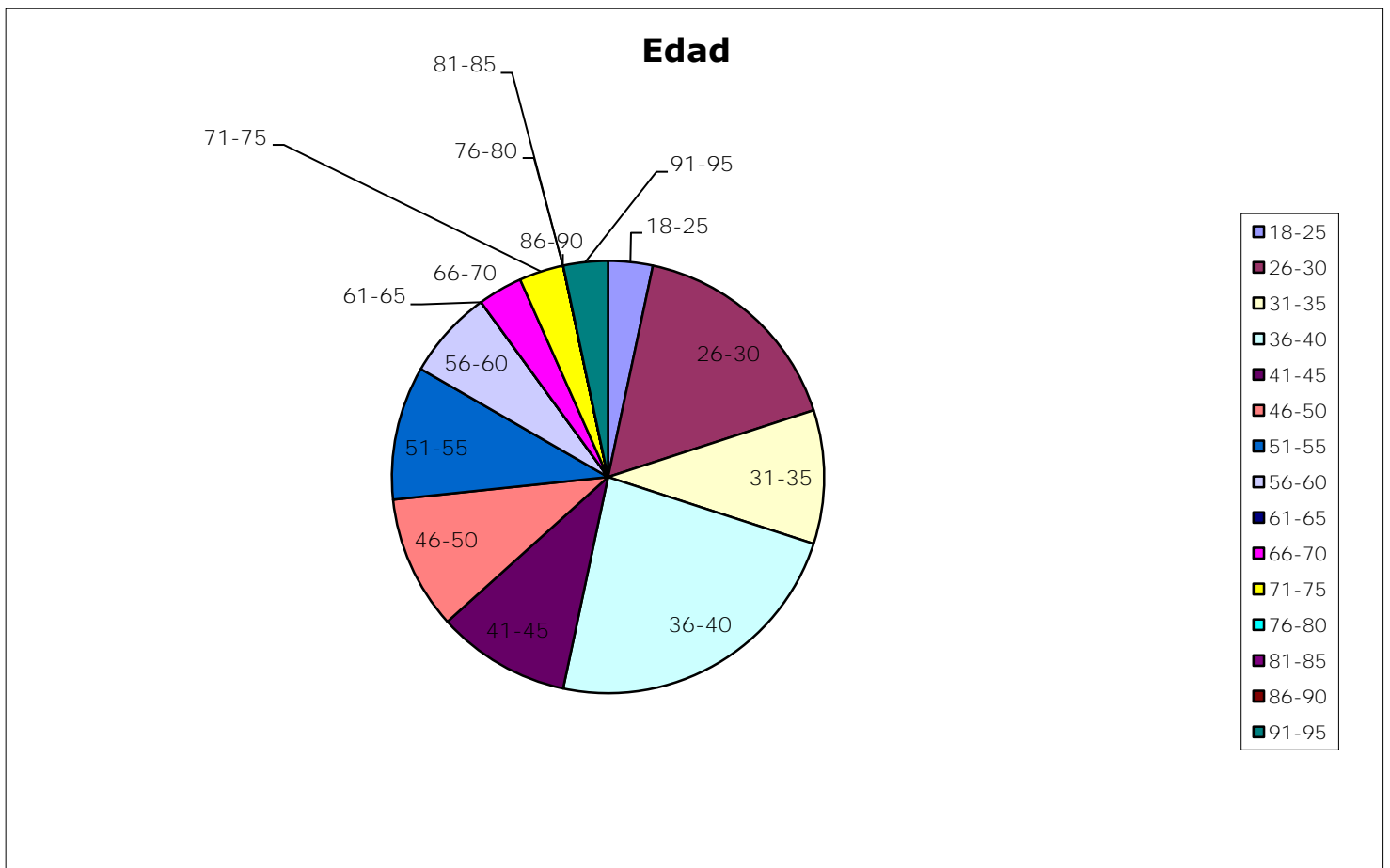


Rango	<i>Incidencia</i>	Porcentaje
19-22 Normal bajo	2	6.67%
22.1-25 Normal alto	4	13.33%
25.1-28 Sobrepeso	14	46.67%
28.1-30 Obesidad I (escala mexicana)	6	20.00%
30.1-35 Obesidad I (escala Internacional)	0	0.00%
35.1-40 Obesidad grado II	2	6.67%
40.1-45 Obesidad mórbida.	2	6.67%
TOTAL	30	100.00%

2.11.5 Edad

La media calculada para esta variable fue de 43 años, con una desviación estándar de 16.058. El mayor porcentaje (24%) de los pacientes se encontró dentro del rango de 36 a 40 años de edad.

Edad	Incidencia	Porcentaje
18-25	1	3.33%
26-30	5	16.67%
31-35	3	10.00%
36-40	7	23.33%
41-45	3	10.00%
46-50	3	10.00%
51-55	3	10.00%
56-60	2	6.67%
61-65		0.00%
66-70	1	3.33%
71-75	1	3.33%
76-80		0.00%
81-85		0.00%
86-90		0.00%
91-95	1	3.33%



2.11.6 ASA

La distribución en este grupo en cuanto a la clasificación del estado de salud de la ASA fue la siguiente: 30% de los pacientes en el grupo ASA I, y 70% restante en el grupo ASA II.

ASA	Incidencia	Porcentaje
I	9	30.00%
II	21	70.00%

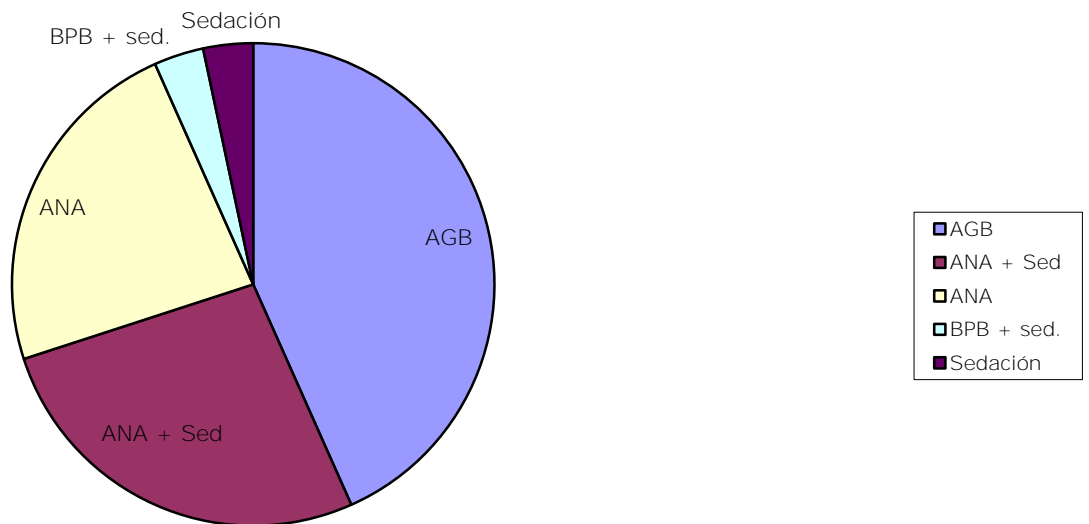


2.11.7 Técnica Anestésica.

Las técnicas anestésicas utilizadas para los pacientes se distribuyeron de la siguiente forma: La técnica utilizada más frecuentemente en estos pacientes fue la Anestesia General Balanceada, con una incidencia del 43.3% (13), Seguido por la Anestesia Neuroaxial con Sedación 26.6% (8), y la Anestesia Neuroaxial sin Sedación 23.3% (7).

Técnica	Incidencia	Porcentaje
AGB	13	43.33%
ANA + Sed	8	26.67%
ANA	7	23.33%
BPB + sed.	1	3.33%
Sedación	1	3.33%

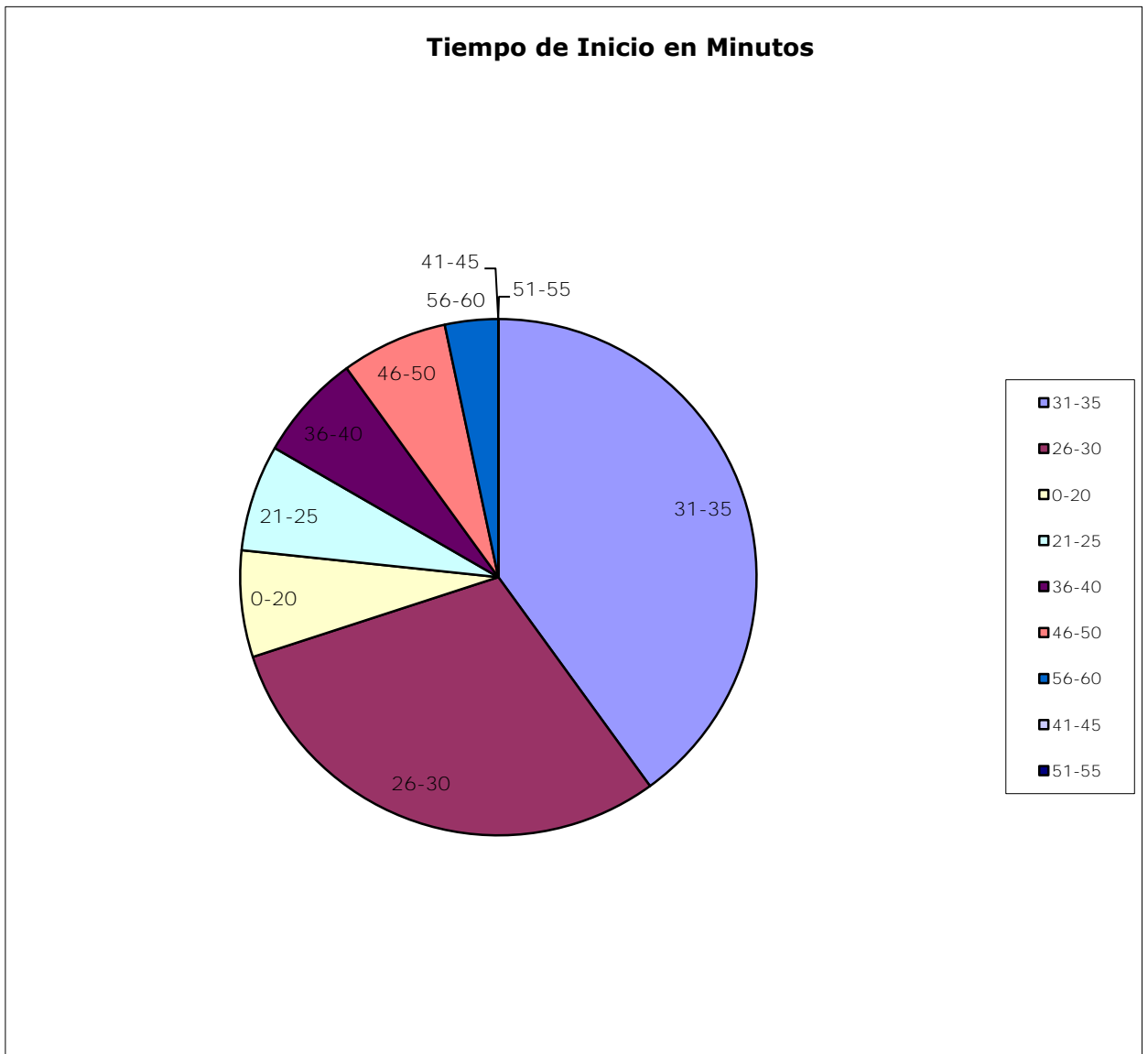
Técnica Anestésica



2.11.8 Inicio de acción

La distribución de la variabilidad del inicio de acción registró una frecuencia mayor entre los 31 a 35 segundos, con un 40% (12), seguido por el rango de 26 a 30 segundos con 30% (9).

Rango	Incidencia	Porcentaje
31-35	12	40.00%
26-30	9	30.00%
0-20	2	6.67%
21-25	2	6.67%
36-40	2	6.67%
46-50	2	6.67%
56-60	1	3.33%
41-45	0	0.00%
51-55	0	0.00%

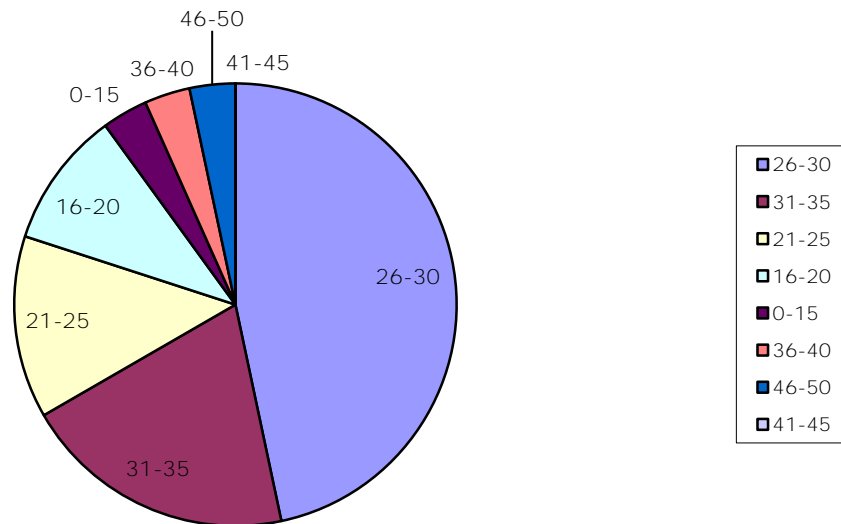


2.11.9 Duración de efecto

El tiempo de duración del efecto fue medido en minutos, presentando una mayor frecuencia para el rango entre 26 a 30 minutos con un 46.6% (14), seguido por una duración de 31 a 35 segundos con 20% (6), y duración de 21 a 25 segundos 13.3% (4).

Rango	Incidencia	Porcentaje
26-30	14	46.67%
31-35	6	20.00%
21-25	4	13.33%
16-20	3	10.00%
0-15	1	3.33%
36-40	1	3.33%
46-50	1	3.33%
41-45	0	0.00%

Duración en Minutos

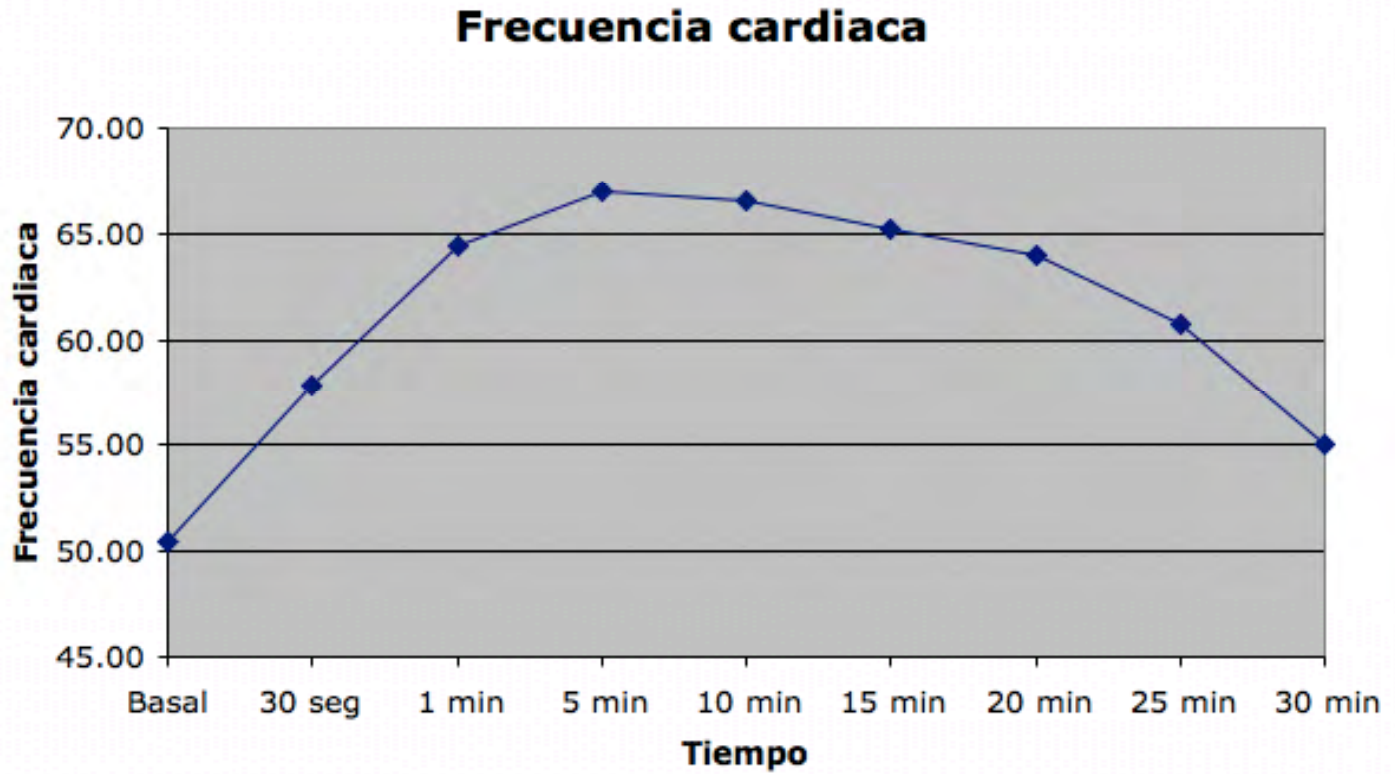


2.11.10 Frecuencia cardiaca.

Los cambios en la frecuencia cardiaca constituyen una de las variables más importantes a estudiar. El comportamiento de esta tras la administración de un bolo de cuatro mg de butilhioscina para los 30 pacientes incluidos se registra en la siguiente tabla, con el cálculo de la media y la desviación estándar para cada momento del registro.

Paciente	Basal	30 seg	1 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
1	52	57	73	66	63	60	61	59	55
2	49	55	62	62	81	55	58	52	55
3	50	59	70	74	87	87	85	76	48
4	55	60	82	78	76	76	70	60	55
5	50	70	69	63	60	92	104	67	67
6	56	61	67	67	66	67	67	65	57
7	53	60	63	63	63	62	61	61	52
8	48	55	70	68	68	65	60	55	52
9	51	55	62	59	60	71	68	70	72
10	55	80	80	85	75	74	74	70	58
11	47	53	72	91	87	80	82	73	65
12	43	47	58	63	60	57	61	59	52
13	50	53	78	74	66	63	61	58	57
14	47	55	59	60	60	60	59	52	44
15	54	60	62	63	63	61	58	59	57
16	56	66	57	77	62	58	57	56	56
17	44	68	70	70	68	60	60	60	47
18	47	50	70	68	70	70	65	56	46
19	44	50	53	59	55	54	40	55	57
20	46	47	48	49	42	41	51	51	51
21	50	60	65	74	77	70	67	65	50
22	56	66	60	60	57	56	55	55	55
23	48	48	50	68	82	81	79	79	70
24	52	58	62	64	65	62	63	58	53
25	53	60	62	65	65	60	59	58	52
26	49	56	60	64	63	60	55	54	50
27	50	58	64	67	66	64	58	57	52
28	52	53	58	64	64	62	62	63	57
29	53	54	63	62	64	65	60	59	54
30	55	60	65	62	62	64	59	59	54
MEDIA	50.50	57.80	64.47	66.97	66.57	65.23	63.97	60.70	55.00
D. Stand.	3.74	7.17	8.02	8.31	9.61	10.42	11.73	7.09	6.49

La siguiente gráfica muestra el comportamiento de la frecuencia cardiaca de acuerdo a la media calculada para cada momento del registro:



Nota:

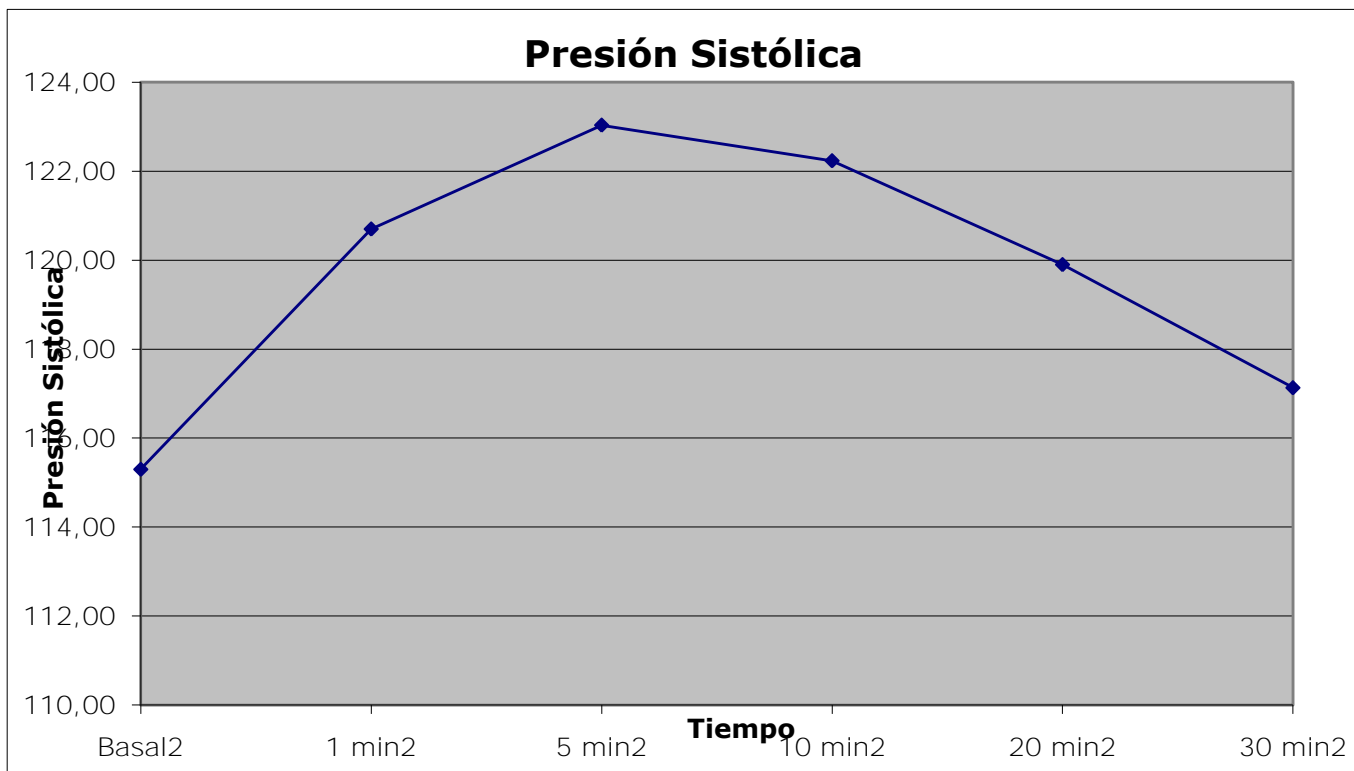
Observe la distribución espacial de los eventos ocurridos en los primeros cinco minutos de registro. En la línea de tiempo ordinario la curva formada mostraría una elevación más vertical que la presentada.

2.11.11 Presión arterial sistólica.

Los cambios de la presión arterial sistólica se registraron también en la línea de tiempo, mostrando el siguiente comportamiento. La siguiente tabla expone los cambios presentados por los 30 pacientes tras la administración de cuatro mg de butilhioscina:

Paciente	Basal	1 min	5 min	10 min	20 min	30 min
1	90	100	115	90	100	103
2	108	117	123	128	114	111
3	128	143	150	150	148	128
4	105	115	120	123	120	110
5	100	110	110	115	120	120
6	96	100	110	110	110	95
7	110	120	126	126	125	120
8	140	145	142	136	137	136
9	160	169	154	153	155	158
10	100	110	100	105	105	100
11	107	107	128	123	120	115
12	119	80	108	119	101	103
13	93	98	106	96	99	102
14	139	147	149	127	139	136
15	110	118	117	121	114	111
16	120	120	111	121	120	120
17	109	106	110	107	116	118
18	115	126	119	127	117	102
19	160	140	146	150	150	150
20	121	118	117	116	126	118
21	101	115	118	125	108	105
22	99	112	103	95	97	98
23	91	105	115	148	132	130
24	128	135	132	130	120	123
25	105	112	120	110	108	107
26	110	122	113	109	108	105
27	125	132	134	130	120	123
28	108	115	118	112	109	107
29	136	147	142	135	132	135
30	126	137	135	130	127	125
MEDIA	115.30	120.70	123.03	122.23	119.90	117.13
D. Stand.	18.33	18.56	14.94	16.05	15.16	15.38

La siguiente gráfica muestra el comportamiento de la presión arterial sistólica de acuerdo a la media calculada para cada momento del registro:

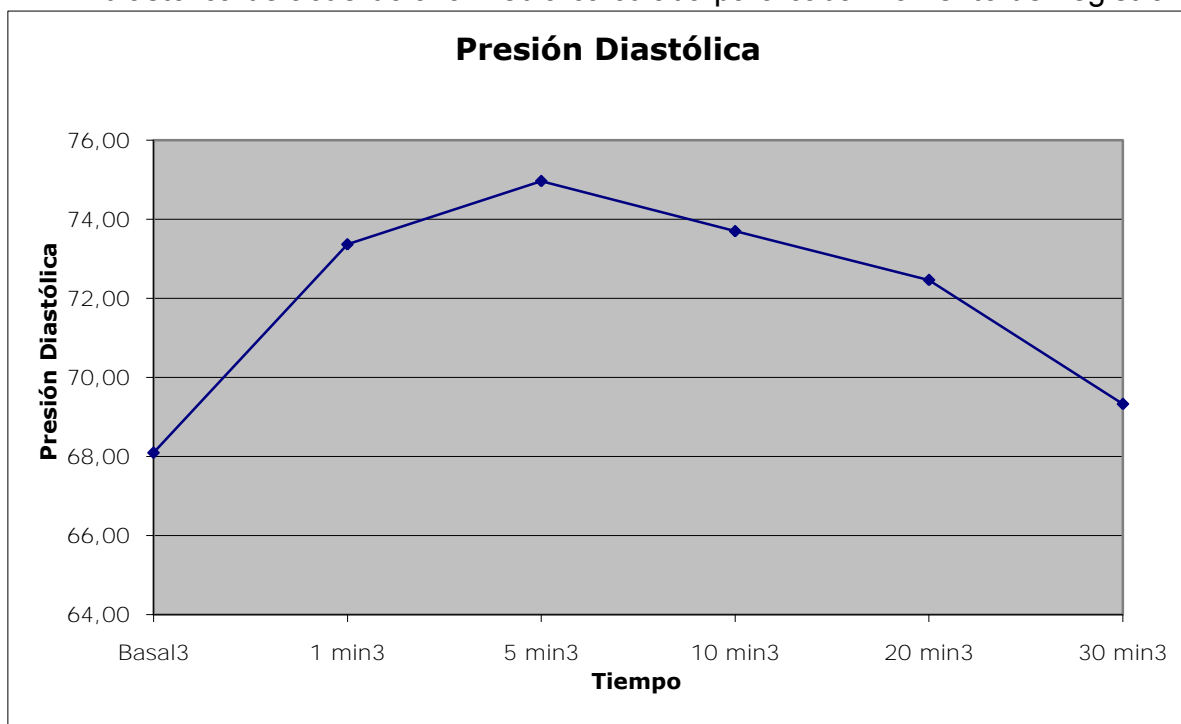


2.11.12 Presión arterial diastólica.

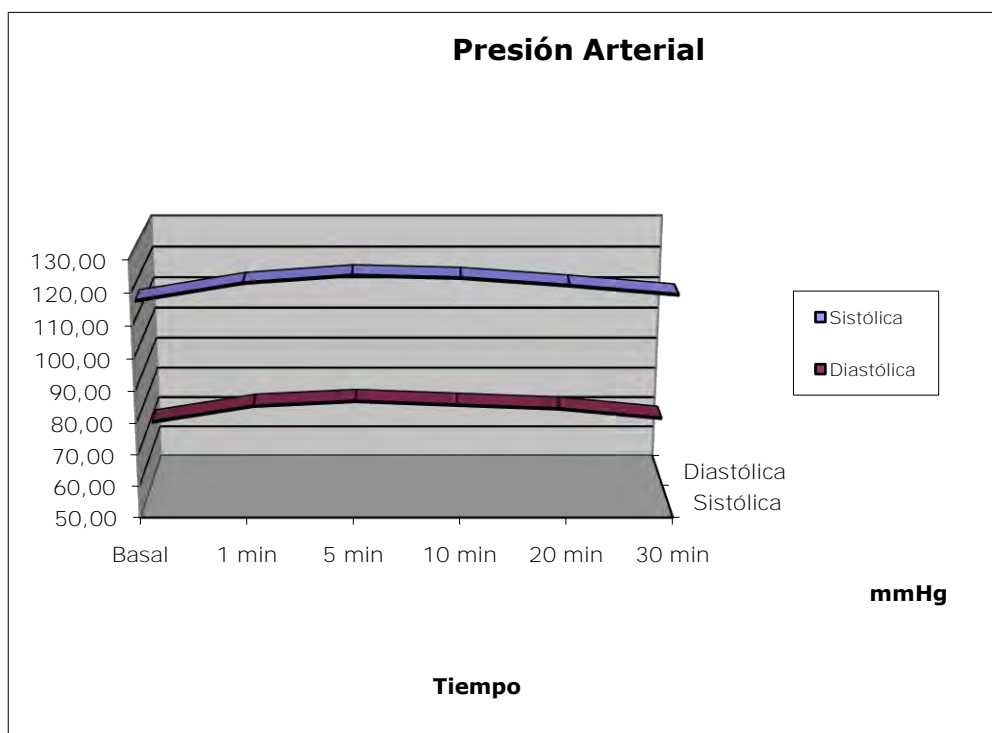
Los cambios de la presión arterial diastólica se registraron también en la línea de tiempo, mostrando el siguiente comportamiento. La siguiente tabla expone los cambios presentados por los 30 pacientes tras la administración de cuatro mg de butilioscina:

Paciente	Basal	1 min	5 min	10 min	20 min	30 min
1	59	72	79	65	73	80
2	69	76	78	52	68	68
3	87	105	95	94	97	77
4	55	65	70	70	65	60
5	63	65	60	60	70	65
6	60	72	76	76	70	58
7	68	65	70	70	70	62
8	85	88	83	83	80	80
9	90	98	91	90	82	89
10	55	65	60	60	60	58
11	69	70	86	80	80	75
12	80	50	75	90	67	76
13	53	54	59	52	51	50
14	86	95	97	83	92	86
15	65	71	70	69	67	67
16	79	81	80	92	75	75
17	72	66	70	60	72	70
18	66	83	71	71	74	57
19	88	85	82	90	88	88
20	68	69	71	68	75	76
21	58	78	82	80	70	65
22	51	57	55	53	54	55
23	59	63	70	94	84	71
24	75	82	84	80	72	73
25	55	59	65	61	50	53
26	70	82	76	78	78	75
27	69	78	75	75	70	72
28	57	62	65	65	70	60
29	73	82	84	80	82	74
30	59	63	70	70	68	65
MEDIA	68.10	73.37	74.97	73.70	72.47	69.33
D. Stand.	11.46	13.08	10.38	12.68	10.75	10.30

La siguiente gráfica muestra el comportamiento de la presión arterial diastólica de acuerdo a la media calculada para cada momento del registro:



La siguiente es una gráfica que une las curvas de la presión arterial sistólica y diastólica.



DISCUSIÓN

1.1 DISCUSIÓN.

Características farmacológicas de la butilioscina, tales como ser un antimuscarínico derivado de la escopolamina (un fármaco cardioacelerador en su dosificación habitual); su baja penetración a sistema nervioso central debido a la unión al grupo butilbromuro; la baja incidencia de efectos adversos observados en su utilización como antiespasmódico, analgésico, y usos en radiología, ginecoobstetricia; la baja dosificación necesaria para ejercer su efecto sobre el tono parasimpático cardiaco; y el tiempo de duración de su efecto, le perfilan como un medicamento potencialmente útil en el manejo transanestésico de los pacientes con bradicardia leve. ^(15,19,22)

Los resultados de la presente investigación apoyan su utilidad, observándose un comportamiento farmacodinámico relativamente homogéneo en los pacientes estudiados. El tiempo de acción promedio de la butilioscina le hace un medicamento de uso óptimo en el contexto del plano anestésico, ya que con frecuencia la presencia de bradicardia, y el aumento del riesgo de sufrir un reflejo vagal, son situaciones que se presentan solamente durante este tiempo, ante la intervención anestésica y la agresión quirúrgica. El tiempo de inicio de acción es también eficiente para el manejo dinámico requerido en quirófano.

Aunque se carece aún de estudios posológicos que determinen la dosificación óptima para cada paciente, se observó que en los pacientes adultos estudiados la dosificación de cuatro mg IV logra modificar los parámetros hemodinámicos estudiados de forma predecible. Esto a pesar de una variabilidad importante registrada en los índices de masa corporal.

Es necesario aún estudiar mucho más en cuanto a la aplicación de este medicamento en este contexto. El presente estudio afirma su utilidad, e invita a continuar con nuevas investigaciones que permitan conocer más detalles de su comportamiento en diferentes escenarios clínicos.

1.1 CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se pueden apoyar las siguientes conclusiones:

- La administración de butilioscina en dosificación de cuatro mg en el paciente adulto ASA I y II logra aumentar la frecuencia cardiaca, y corregir la bradicardia leve en la mayoría de los casos en un promedio de 30-35 segundos, con una duración de efecto de aproximadamente de 25-30 minutos.
- Su efecto sobre la presión arterial es mínimo, en la mayoría de los casos elevando la presión arterial sistólica y diastólica en 7 a 10 mmHg.
- La dosificación de cuatro mg IV para el paciente adulto se mostró efectiva a pesar de los diferentes índices de masa corporal registrados.
- No se registraron complicaciones como bradicardia refleja, taquicardia, depresión central, o efectos secundarios indeseables como problemas visuales, retención urinaria, u otros en los pacientes estudiados. Sin embargo la muestra es muy reducida para asegurar la ausencia de estos.

1.2 RECOMENDACIONES

- Esta investigación podría dar pie a estudios posteriores con un mayor control de variables, y muestras de mayor tamaño, que permitieran profundizar el conocimiento de los detalles presentes en la utilización de este fármaco como herramienta para el manejo de la bradicardia y prevención del reflejo vagal.
- Se recomienda tener presente esta opción para el manejo del paciente con bradicardia leve en el transanestésico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ali-Melkkila, A, Kanto J. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta anesthesiol. Scand* 1993, 37; 633-42
2. Herxheimer A, Haefeli L. Human pharmacology of hyoscine butylbromide. *Lancet* 1966; ii: 418-421
3. Kautzner J, Camm AJ. Clinical relevance of heart rate variability. *Clin Cardiol* 1997; 20: 162-168
4. Michaloudis D, Kochiadakis G, Georgopoulou G et al. The influence of premedication on heart rate variability. *Anaesthesia* 1998; 53: 446-453.
5. Rajah RR. Effects of buscopan on gastro-oesophageal reflux and hiatus hernia. *Clin Radiol* 1990; 41: 250-252
6. Hüpscher DN, Dommerholt O. Action and side effects of small doses of buscopan in gastroduodenal radiography. *Diagn Imaging Clin Med* 1984; 53:77-86
7. Wilson CM, Lillywhite N, Matta B, Mills P, Wiltshire S. Intravenous buscopan for analgesia following laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia* 1999;54: 389-392
8. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME et al. Effect of transdermal scopolamine on heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 65: 604-608
9. Christensen M, Reinert R, et al. Factors that affect the variability in heart rate during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Eur J Surg*; 168: 546-551
10. Allescher HD, Neuhaus H, Effect of N-butylscopolamine on sphincter of Oddi motility in patients during routine ERCP- a manometric study. *Endoscopy* 1990; 22: 160-163
11. Casadei B, Pipilis A, Sessa F. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-357
12. Chang FY, Guo WS. A randomised study comparing glucagon and hyoscine N-butyl bromide before endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 283-286

13. Dyde R. Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide, *Clin Radiol* 2008; 63: 739-743
14. Barcia E. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. *Support Care Cancer* 2007;15: 57-62
15. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. *Drugs* 2007; 67:1343-57
16. Raghavan R. The effect of hyoscine butyl bromide on the first stage of labour in term pregnancies. *BJOG* 2008; 115: 1064
17. Wildiers H. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 124-33
18. Gupta B. Drotaverine hydrochloride versus hyoscine-N-butylbromide in augmentation of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100: 244-7
19. Aggarwal P. Role of hyoscine N-butyl bromide as labor analgesic. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 179-84
20. Weiser T. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y. *Neurosci Lett* 2009; 450:258-61
21. Grond S, Wixforth J. Effects of ketorolac and butylscopolamine in combination with alfentanil for renal lithotripsy. *Br J Anaesth* 1996; 76: 120-1
22. Ronald D. Miller, Lars I. Eriksson, Lee A. Fleisher. *Miller's Anesthesia*, 7th edition.
23. Paul G. Barash Bruce F. Cullen Robert K. Stoelting, *Clinical Anesthesia*. Sixth Edition
24. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, McGraw Hill, décima edición.