



EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA AMINOFILINA EN RECUPERACIÓN DE CONCIENCIA Y DISMINUCIÓN DE AGITACIÓN POSTOPERATORIA

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF THE AMINOPHYLLINE IN THE RECOVERY OF CONSCIOUSNESS AND REDUCTION OF THE POSTOPERATIVE AGITATION

Murillo-Deluzquez Marcelino¹
Ramos-Clason Enrique Carlos²
Palomino-Romero Roberto³
Llamas-Bustos William⁴

Correspondencia: marcelinomurillo@hotmail.com

Recibido para evaluación: agosto – 14 – 2013. Aceptado para publicación: octubre – 4 – 2013.

RESUMEN

Introducción: posterior a la cirugía el anestesiólogo busca recuperar la conciencia del paciente con la menor cantidad de efectos secundarios, especialmente sin agitación psicomotora.

Objetivo: comparar la eficacia del uso de la aminofilina versus solución salina en la disminución del tiempo de recuperación de la conciencia en el paciente sometido a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

Metodología: se realizó estudio experimental tipo ensayo clínico controlado, aleatorizado, solo ciego. Aplicado a 132 pacientes sometidos a anestesia general clasificados como ASA I o II. Se realizó distribución en dos grupos, uno de aminofilina (2 mg/Kg/dosis) y otro de solución salina 0.9% (0.1 ml/Kg/ dosis). Los datos fueron almacenados y analizados por medio del programa estadístico EPI – INFO, versión 3.5.3. Se realizó la comparación de proporciones para variables cualitativas y comparación de medias o medianas según criterios de normalidad de las variables. Se estimaron RR con intervalos de confianza del 95%.

Resultados: el tiempo transcurrido entre la aplicación de la solución salina 0.9% y el despertar de los pacientes fue 12.4±2.6 minutos y en el grupo con aminofilina de 5.3±1.3 minutos, $p < 0.0001$. Teniendo en cuenta la escala Ramsay, se observó agitación en el 15.2% de los pacientes del grupo placebo, mientras que ningún paciente del grupo de aminofilina presentó este síntoma ($P=0.0010$). Se observaron cambios pupilares (de miosis a midriasis) en la totalidad de los pacientes manejados con aminofilina previos al despertar, mientras que en el grupo de solución salina al 0.9%, se presentó en el 18.2% ($P < 0.0001$). La utilización de aminofilina tuvo RR: 5.5 (IC 95%:3.30-9.18) para presentar cambios pupilares y RR: 0.09 (IC95%:0.013–0.748) para la aparición de agitación al despertar. No se observó asociación significativa para la ocurrencia de efectos adversos.

Conclusión: el uso de aminofilina se asoció significativamente a disminución en el tiempo de recuperación de conciencia y reducción de agitación postoperatoria. **Rev. cienc.biomed. 2013;4(2):256-261**

¹ Médico. Estudiante de Postgrado. Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

² Médico. Magíster en Salud Pública. Profesor de cátedra. Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Médico. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe del Departamento de Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

⁴ Médico. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Universidad de Cartagena. Colombia.

PALABRAS CLAVES

Aminofilina; Agitación psicomotora; Delirio; Conciencia; Xantinas; Anestesia.

SUMMARY

Introduction: After the surgery, the anesthesiologist seeks to recover the consciousness of the patient nimbly and with the minor quantity of side effects, especially without psychomotor agitation.

Objective: To compare the efficacy of the use of aminophylline vs. saline solution in the decrease of the recovery time of the consciousness in the patient submitted to surgical procedures under general anesthesia.

Methods: An experimental study of type randomized, single-blind, controlled clinical trial was carried out. It was applied to 132 patients submitted to general anesthesia classified as ASA I and II. A distribution in two groups was done, one of Aminophylline (2 mg/Kg/dose) and the other one of saline solution 0.9% (0.1 ml/Kg/dose). Data were saved and analyzed by means of the statistical program EPI-INFO, version 3.5.3. The comparison of proportions for qualitative variables and comparison of means and medians according to normality criteria of the variables was carried out. The RR was estimated with confidence intervals of 95%.

Results: The time passed between the application of the saline solution 0,9% and the awakening of the patients was 12.4 ± 2.6 minutes and in the group with aminophylline of 5.3 ± 1.3 minutes, $p < 0.0001$. Bearing in mind the Ramsay scale, the agitation was observed in the 15.2% of the patients of the placebo group whereas no patient of the group of aminophylline presented this symptom ($P = 0.0010$). Changes in pupil size (From myosis to mydriasis) in the totality of the patients handled with aminophylline before the awakening were perceived, whereas in the group of saline solution 0,9%, they were presented in the 18,2% ($P < 0.0001$). The use of aminophylline had RR 5.5 (CI 95%:3.30-9.18) to present changes in pupil size and RR 0.09 (CI95%:0.013—0.748) for the appearance of agitation to the awakening. Significant association was not observed for the occurrence of adverse effects.

Conclusion: The use of aminophylline was associated significantly to decrease in the time of recovery of the consciousness and reduction in the presence of postoperative agitation. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):256-261**

KEYWORDS

Aminophylline; Psychomotor agitation; Delirium; Consciousness; Xanthenes; Anesthesia.

INTRODUCCIÓN

Al finalizar el procedimiento quirúrgico, el anesthesiólogo suspende los medicamentos anestésicos esperando que el paciente recupere el conocimiento. No obstante la recirculación del anestésico entre diferentes compartimentos corporales hasta su eliminación total, con frecuencia suele prolongarse. Se ha propuesto que las xantinas pueden reducir ese tiempo postoperatorio (1-11).

La aminofilina pertenece al grupo de las xantinas y se ha señalado que puede poseer efecto antagónico sobre anestésicos inhalatorios (1-3), hipnóticos como el propofol (1,4), diferentes barbitúricos (5,6), opioides (7) y benzodiazepinas (8-11). La aminofilina tiene efecto más prolongado que la naloxona, antagonista de los opioides y que el flumacénil, antagonista de las benzodiazepinas.

También se ha propuesto que la adenosina está involucrada en la hiperalgesia y el dolor neuropático, por lo cual los receptores de adenosina-1 (A-1) tiene un papel en la formación reticular pónica; además son responsables de la disminución de la liberación de acetilcolina e inhibición de la transmisión sináptica al disminuir las corrientes de calcio tipo-N y así como la disminución de los requerimientos de anestésicos como el isoflurano, halotano, entre otros (12,13).

Las moléculas como N-metil-xantina (cafeína, teobromina, teofilina) promueven el despertar al antagonizar el efecto de los receptores de A-1 en la formación reticular pónica, tectum óptico, cuerpo estriado, corteza e hipocampo, creando un efecto estimulador y acortando el tiempo para la recuperación de la conciencia (14). El objetivo es comparar la eficacia del uso de aminofilina vs solución

salina al 0.9%, en la disminución del tiempo de recuperación de la conciencia en el paciente sometido a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio experimental tipo ensayo clínico controlado aleatorizado, solo ciego, realizado en 132 pacientes sometidos a anestesia general en el Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia, entre junio 2011 y junio 2012. Criterios de inclusión: pacientes programados para cirugía electiva bajo anestesia general, mayores de 18 años, clase funcional ASA I o II y cirugías con duración estimada inferior a dos horas. Criterios de exclusión: pacientes con IMC mayor de 30 Kg/mt², historia reciente de infección o fiebre, consumo habitual mayor de dos tazas de café diario, los que ameritaron reversión con neostigmina, uso intraoperatorio de dexmedetomidina, ketamina, los manejados con TIVA (Total Intravenous Anesthesia) mujeres en estado de embarazo, pacientes con antecedentes alérgicos a la aminofilina o derivados.

Se realizó asignación aleatoria de la exposición mediante una tabla de números generados por computador (18), con dígitos de 0 y 1. Se realizó estratificación. Si al paciente le tocaba el dígito 0 le correspondía la aplicación intravenosa de solución salina al 0.9% (0.1 ml/Kg) o si le resultaba el dígito 1 le correspondía la aplicación intravenosa de aminofilina (2 mg/Kg) en dosis única.

Los pacientes fueron anestesiados de manera estándar con propofol dosis de 2 mg/k, lidocaína 1 mg/k, rocuronio 0.3 mg/k. Al cerrar el vaporizador de sevoflurane se suspendió la infusión de remifentanil, se elevó el flujo de gases frescos a 5 litros de oxígeno y se realizó la intervención, con aplicación lenta durante 30 segundos. En estos momentos los pacientes que requerían reversión con neostigmina fueron excluidos del estudio.

La medición se realizó con un cronometro, que se colocó en marcha al terminar de realizar la intervención con aminofilina o solución salina. Se realizó estimulación del trapecio cada 30 segundos y llamado verbal,

para conocer el momento del despertar. Para establecer la presencia o no de agitación se aplicó la escala de Ramsay, aplicada un minuto después del despertar (Tabla N° 1). Cada 30 segundos se realizó verificación de aparición cambios pupilares, lo cual era positivo si variaba en más de un milímetro de manera subjetiva.

**TABLA N° 1.
ESCALA DE SEDACIÓN-AGITACIÓN DE
RAMSAY**

Nivel de actividad	Puntaje
Paciente ansioso, agitado o impaciente	1
Paciente cooperativo, orientado y tranquilo	2
Paciente que responde solo al comando verbal	3
Paciente que demuestra una respuesta activa a un toque leve en la glabella o a un estímulo sonoro auditivo	4
Paciente que demuestra una respuesta débil a un toque leve en la glabella o a un estímulo sonoro auditivo	5
Paciente que no responde a un toque leve en la glabella o a un estímulo sonoro auditivo	6

El estudio se realizó con aprobación del comité de ética del Hospital Universitario del Caribe en la ciudad de Cartagena, Colombia, usando la categoría "Investigación sin riesgo", según directrices de la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social de Colombia y el acuerdo de Helsinki. Los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio, Registro INVIMA de la aminofilina: 2008M-0008923.

Los datos fueron tabulados y analizados mediante el uso de Epi-info, versión 3.5.3. Se estimaron RR con intervalos de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron 132 pacientes sometidos a cirugía general, asignados de manera aleatoria a recibir aminofilina (n=66) o solución salina al 0.9% (n=66). 37 pacientes fueron excluidos. La Figura N° 1 presenta el flujo-grama de reclutamiento.

El promedio de edad y la distribución por sexo de los pacientes fue similar en los grupos. Se observó diferencia significativa en el peso promedio. 68.5 ± 7.8 kg en el grupo aminofilina y 65.2 ± 8.6 kg en el grupo de solución salina. Estado nutricional, talla e índice de masa corporal y la clasificación ASA no presentaron diferencias (Tabla N° 2).

No se observaron diferencias significativas en frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y saturación de oxígeno entre los dos grupos, en la evaluación previa a la cirugía. ($p < 0.05$). El análisis de los mismos parámetros a cinco, diez y quince minutos posteriores a la intervención presentó comportamiento significativamente diferente. Aumento de todos los parámetros señalados a los cinco minutos, con pico máximo a los diez minutos y estabilización a los quince minutos en el grupo de aminofilina, mientras que en el grupo de solución salina al 0,9% se observó a los cinco y diez minutos persistencia de los niveles postoperatorios inmediatos, aumentándose a los quince ($p < 0,05$) (Tabla N° 3).

Se observó en el grupo de aminofilina presencia de cambios pupilares en la totalidad de los pacientes, mientras que el grupo de solución salina al 0.9% solo se presentó en 18.2% ($p < 0,0001$).

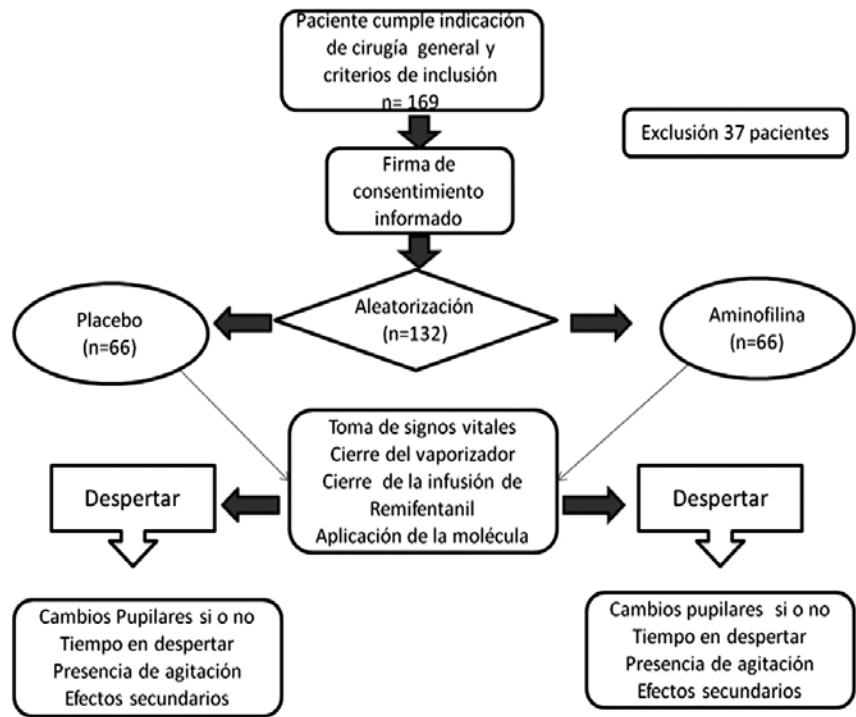


FIGURA N° 1. Flujograma de reclutamiento y desarrollo del estudio

TABLA N° 2.
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO POR GRUPO DE INTERVENCIÓN, LÍNEA DE BASE

Sígnos vitales	Solución salina N= 66n (%)	Aminofilina N= 66n (%)	Valor de P
Edad, Me (RI)	35 (27.0-51.5)	38 (25.0-59.0)	0.67
Masculinos, n (%)	30 (45.5)	29 (43.9)	0.86
Peso, X±DS	65.2 ± 8.6	68.5 ± 7.8	0.02
Talla, X±DS	1,6 ± 0,2	1.7 ± 0.07	0.11
IMC, X±DS	24.6 ± 30	25.2 ± 3.0	0.26
ASA-1, n (%)	53 (80.3)	49 (74.2)	0.40
ASA-2, n (%)	13 (19.7)	17 (25.8)	0.38

TABLA N° 3.
SIGNOS VITALES PREVIO Y POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE LA INTERVENCIÓN

	Solución salina n=66 X±DE	Aminofilina n=66 X±DE	P
FRECUENCIA CARDIACA			
Previa	60.8±7.5	61.5±9.7	0.64
5 minutos	65.3± 9.7	80.7±17.0	<0.0001
10 minutos	75.5±14.5	88.9±10.6	<0.0001
15 minutos	94.8±10.7	84.2±7.1	<0.0001
FRECUENCIA RESPIRATORIA			
Previa	12.7±1.4	12.7±1.3	0.99
5 minutos	12.9±1.5	14.7±2.4	<0.0001
10 minutos	14.2±2.1	15.5±1.5	0.0001
15 minutos	17.1±6.3	14.7±1.0	0.003
PRESIÓN ARTERIAL MEDIA			
Previa	73,7 ± 7,8	72.1±9.2	0.26
5 minutos	78,8 ± 7,8	87.1±9.9	<0.0001
10 minutos	86,7 ± 9,0	90.9±6.6	0.002
15 minutos	94,8 ± 9,3	86.8±6.1	<0.0001
SATURACION DE OXIGENO			
Previa	99,4 ± 0,5	99.5±0.6	0.99
5 minutos	99,3 ± 0,8	99.4±0.6	0.71
10 minutos	99,3 ± 0,6	99.4±0.6	0.57
15 minutos	99,4 ± 0,6	99.5±0.5	0.22

Con la escala Ramsay se observó agitación postoperatoria en el 15.2% de los pacientes del grupo de solución salina 0.9% y en ninguno del grupo aminofilina. $p=0.0010$). En un paciente del grupo aminofilina se observó taquicardia sinusal transitoria y en ninguno del otro grupo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El tiempo promedio transcurrido entre la aplicación de la solución salina al 0.9% y el despertar fue 12.4 ± 2.6 minutos y en el grupo aminofilina 5.3 ± 1.3 minutos, $p < 0.0001$). Con aminofilina se obtuvo RR: 5.5 (IC 95%: 3.30-9.18) para presentar cambios pupilares y RR: 0.09 (IC95%: 0.013-0.74) para la aparición de agitación postoperatoria al despertar.

DISCUSIÓN

En las cirugías ambulatorias que se realizan bajo anestesia general, es importante la rápida recuperación de la conciencia, con los menores efectos adversos posibles, como agitación, náuseas, vómito, desorientación y sedación. Se observó recuperación de la conciencia más rápida en el grupo aminofilina que en el grupo de solución salina al 0.9%, sin presencia de efectos secundarios. Igual a lo reportado en otro estudio en el cual usaron dosis más alta, 5 mg/Kg y tampoco se observaron efectos secundarios (16). La dosis baja utilizada, 2 mg/Kg no indujo efectos secundarios significativos en frecuencia cardíaca, tensión arterial ni presencia de arritmias. El despertar más rápido con el uso de aminofilina, acortaría el tiempo del paciente en el quirófano una vez finalizado el acto operatorio.

Además, se observó agitación en un 15.2% de los pacientes del grupo solución salina

y ninguno en el de aminofilina, diferencia significativa y cifras que sugieren efecto protector frente a la agitación postoperatoria. El hallazgo puede sugerir que los pacientes manejados al final de la anestesia con aminofilina pueden tener despertar más tranquilo. Esta propiedad para evitar agitación psicomotora de la aminofilina es un hallazgo adicional en el estudio, igual sucede con los cambios pupilares previos al despertar. Ambos hallazgos merecen estudios direccionados para validar los resultados obtenidos y establecer las implicaciones clínicas.

Los resultados obtenidos deben considerarse preliminares. El estudio tiene como limitaciones el tamaño de la muestra y consideraciones metodológicas. Un nuevo proyecto con mediciones farmacológicas y dinámicas se hace necesario para comprender los resultados obtenidos. Sería importante una comparación con la neostigmina, sustancia que también disminuye el tiempo del despertar (17). Tiene como fortaleza ser aporte inicial al posible efecto protector de la aminofilina sobre la ocurrencia de agitación en el despertar postoperatorio.

CONCLUSIÓN

Con el uso posanestésico de aminofilina se observó despertar significativamente más rápido y menor probabilidad de agitación psicomotora postoperatoria.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turan A, Kasuya Y, Govinda R. The effect of aminophylline on loss of consciousness, bispectral index, propofol requirement, and minimum alveolar concentration of desflurane in volunteer. *Anesth Analg.* 2010;110: 449-454.
2. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. Effect of aminophylline on recovery from sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:452-454.
3. Hüpfel M, Schmatzer I, Buzath A. The effects of aminophylline on bispectral index during inhalational and total intravenous. *Anaesthesia.* 2008;63: 583-587.
4. Sakurai S, Fukunaga A, Fukuda K. Aminophylline reversal of prolonged postoperative sedation induced by propofol. *J Anesth.* 2008;22:86-88.

5. Krintel JJ, Wegmann F. Aminophylline reduces the depth and duration of sedation with barbiturates. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31: 352-354.
6. Chen YC, Chan KH, Tsou MY. The reversal effect of low dose aminophylline on thiopental-induced. *Chinese medical journal.* 1993;52(3):145-148.
7. Stirt JA. Aminophylline may act as a morphine antagonist. *Anaesthesia.* 1983; 38: 275-278
8. Niemand D, Martinell S, Arvidsson S, N Svedmyr , B Ekström-Jodal. Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA-receptors the mechanism? *Lancet.* 1984;1:463-464.
9. Arvidsson S, Niemand D, Martinell S, Ekström-Jodal B. Aminophylline reversal of diazepam sedation. *Anesthesia.* 1984;39:806-809.
10. Stirt, J. Aminophylline is a diazepam antagonist. *Anesth Analg.* 1981; 60:767-768.
11. Høegholm A, Steptoe P, Fogh B. Benzodiazepine antagonism by aminophylline. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989 Feb;33(2):164-166.
12. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. Effect of aminophylline on recovery from sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:453.
13. Hüpfel M, Schmatzer I, Buzath A, Hörauf K, Ihra G. The effects of aminophylline on bispectral index during inhalational and total intravenous. *Anaesthesia.* 2008;63: 584.
14. Tanase D, Baghdoyan H, Lydic R. Dialysis delivery of an adenosine a1receptor agonist to the pontine reticular formation decreases acetylcholine release and increases anesthesia recovery time. *Anesthesiology.* 2003;98:912-920.
15. Stat Trek. [Online] <http://www.stattrek.com/Tables/Random.aspx>, Marzo, 2011.
16. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. Effect of aminophylline on bipectral index. *Acta Anesthesiol scand.* 2004;48(4):408-411.
17. Satoru S, Atsuo F, Kenichi F, Kasahara M, Ichinohe T, Kaneko Y. Aminophylline rReversal of prolonged postoperative sedation induced by propofol. *J. Anesth.* 2008; 22:86-88.



Universidad de Cartagena
Fundada en 1827

MISIÓN

La Universidad de Cartagena, como institución pública, mediante el cumplimiento de sus funciones sustantivas de docencia, investigación, internacionalización y proyección social, forma profesionales competentes en distintas áreas del conocimiento, con formación científica, humanística, ética y axiológica, que les permitan ejercer una ciudadanía responsable, contribuir con la transformación social, y liderar procesos de desarrollo empresarial, ambiental, cultural en el ámbito de su acción institucional.

VISIÓN

En 2027, la Universidad de Cartagena se consolidará como una de las más importantes instituciones públicas de educación superior del país; para ello, trabajará en el mejoramiento continuo de sus procesos administrativos, financieros, académico, investigativos, de proyección social, internacionalización y desarrollo tecnológico, con el fin de alcanzar la acreditación institucional de alta calidad y la acreditación internacional de sus programas.