



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Síndrome por infusión de propofol: Una
revisión sistemática**

Alumno:

Rone Santos Lucas

SantosLucas.Rone@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrian Estrin

Marcelo.Adrian.Estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Deus y a Julieta madre de mi hijo mi futura esposa por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían, gracias por estar en unas de las etapas más importante de mi vida.

También quiero agradecer a mi tutor Dr Marcelo Adrian Estrin quién, con sus conocimientos, apoyo, y atención me guio a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscaba.

También quiero agradecer a Universidad Abierta Interamericana por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación y mi formación académica como médico.

Por último y no menos importante, quiero agradecer a toda mi familia y amigos por apoyarme en todos los momentos de mi carrera.

Muchas gracias a todos.

Síndrome por infusión de propofol: Una revisión sistemática

Autor: Santos Lucas R.

Resumen

Introducción: El propofol es un fármaco sedante de uso frecuente desde hace más de 20 años, por su rápido inicio de acción y recuperación de la sedación, entre otras características. Sin embargo, requiere vigilancia estricta, debido a casos relacionados con la presentación del síndrome por infusión de propofol (SIP).

El síndrome por infusión de propofol es un cuadro infrecuente pero extremadamente grave secundario a la administración de propofol a dosis elevadas ($>2-5$ mg/kg/h) y durante largos periodos (>48 hs). Pero también, se han informado casos de SIP después de la infusión de propofol en dosis bajas o de corta duración.

Se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica, alteraciones cardiovasculares y renales, rabdomiólisis, así como alteraciones electrocardiográficas, etc. **Material y métodos:** Revisión sistemática de la literatura. **Resultado:** Se seleccionaron finalmente 26 artículos. De ellos se analizarán definición,

características generales, epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, manifestaciones clínicas, prevención, diagnóstico y tratamiento. **Conclusión:** SIP es poco frecuente, pero muy letal. El mejor tratamiento es la prevención del mismo. Como también, ser consciente del potencial de SIP en pacientes que reciben infusión de propofol. Frente a cualquier sospecha de SIP se debe suspender el uso.

Palabras Clave: Propofol; Síndrome por infusión de propofol; Sedación; Estado crítico; Bradicardia.

Abstract

Introduction: Propofol is a sedative drug that has been frequently used for more than 20 years, due to its rapid onset of action and recovery from sedation, among other characteristics. However, it requires strict surveillance, due to cases related to the presentation of propofol infusion syndrome (SIP). Propofol infusion syndrome is a rare but extremely serious condition secondary to the administration of propofol at high doses ($>2-5$ mg/kg/h) and for long periods (>48 h). But also, cases of SIP have been reported after infusion of propofol in low doses or of short duration. It is characterized by the presence of metabolic acidosis, cardiovascular and renal alterations, rhabdomyolysis, electrocardiographic alterations, etc. **Material and**

Methods: Systematic review of the literature. **Result:** It is a total of 26 selected articles. Of which definition, general characteristics, epidemiology, risk factors, pathophysiology, clinical manifestations, prevention, diagnosis and treatment will be analyzed. **Conclusion:** SIP is rare, but very lethal. The best treatment is its prevention. Also, be aware of the potential for SIP in patients receiving propofol infusion. Facing any suspicion of SIP use must be suspended.

Keywords: Propofol; Propofol infusion syndrome; Sedation; Critical state; Bradycardia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome por infusión de propofol (SIP) es un cuadro infrecuente pero extremadamente grave secundario a la administración de propofol a dosis elevadas ($>4\text{--}5\text{ mg/kg/h}$), siendo ampliamente utilizado en las unidades de cuidados intensivos (UTI) (1) durante largos periodos (>48 horas) (2) (3). Dicho síndrome se caracteriza entre otras cosas por acidosis metabólica, plasma lipídico, hiperpotasemia, rabdomiólisis, cambios en el electrocardiograma y arritmias. Fue notificado por primera vez en pacientes pediátricos y posteriormente en adultos en los primeros años de 1990. Aunque el principal factor de riesgo para su desarrollo consiste en la administración prolongada de dosis elevadas de propofol, se han descrito casos en pacientes que recibieron dosis relativamente bajas por breves periodos (4).

A su vez, el propofol es un anestésico hipnótico-sedante ampliamente utilizado en diversas circunstancias, por su funcionalidad, ya que presenta un rápido inicio de acción y recuperación de la sedación (5). Asimismo, produce múltiples efectos beneficiosos como neuroprotector, anticonvulsivante y reduce la demanda metabólica cerebral, entre otros. Siendo en la pandemia por coronavirus COVID-19, el fármaco de primera elección para analgesia-sedación, en todos los pacientes que requirieron ventilación mecánica por fallo respiratorio agudo grave (6). No obstante, requiere una estricta vigilancia, a causa de los casos relacionados con la presentación del síndrome por infusión de propofol (SIP). Ya que, este síndrome de no diagnosticarse y tratarse de manera temprana y oportuna evoluciona a disfunción multiorgánica y muerte (7).

Por tal motivo, este trabajo se basa en investigar, recopilar, organizar y analizar diversos estudios científicos actuales sobre SIP para conocer las características principales, prevención, diagnóstico, manejo adecuado entre otras cosas del mismo. Para poder, establecer en caso de sospecha o diagnóstico estrategias para el manejo inmediato. Logrando un mejor pronóstico y disminución de casos.

Materiales y métodos

El presente trabajo consistió en una revisión sistemática de literatura. La metodología del mismo se basó en una búsqueda bibliográfica y de selección de artículos de los últimos 5 años (2017 a 2022) sobre el SIP en pacientes críticos tanto en idioma inglés,

español y portugués. La misma se llevó a cabo a través de las bases de datos de Pubmed, TRIPDatabase, SciELO y Google académico.

Los artículos seleccionados, son aquellos considerados de interés debido al desarrollo completo y actualizado sobre el tema en estudio. Asimismo, se tuvo en cuenta artículos de años anteriores debido a la información importante que poseen y aportan para este trabajo.

Los criterios de inclusión utilizados fueron: estudios originales que describan el SIP, metaanálisis, revisión sistemática y reporte de casos. Y de exclusión aquellos artículos que contienen solo el resumen o abstract, donde no es posible hacer una correcta traducción y estudios científicos basados en animales.

Resultados

De la presente revisión se hallaron 26 artículos elegibles. De los cuales se analizaron los siguientes ítems que se enumeran a continuación: Definición, características generales, epidemiología, factores de riesgo, fisiopatología, manifestaciones clínicas, prevención y tratamiento.

De esos 26 artículos seleccionados, el 58% corresponden al periodo 2017-2022 y los restantes 42% al periodo 2001-2016. Asimismo, el 54% se tratan de revisiones de la literatura, 23% estudios de casos, 8% estudios de serie de casos, y 11% revisión sistemática con estudio de series de casos y 4% revisión de la literatura y estudios de caso.

Definiciones

Existe un consenso por parte de los autores a la hora de definir propofol, y sus usos; y síndrome por infusión de propofol. Las únicas salvedades al respecto, son que los artículos especializados en el área de anestesiología desarrollan más la definición de propofol en comparación con los otros (1, 7, 8, 10, 11, 13, 21 y 23). En la definición del síndrome por infusión de propofol, hay autores que han documentado la existencia de SIP en dosis bajas o de corta duración en pacientes que no estaban en estado crítico (3, 14, 22).

- **Definición de Propofol:** Agente sedante-hipnótico que se introdujo en el año 1977 y hoy en día, es utilizado en numerosos procedimientos y se ha extendido a todas las especialidades médicas como quirúrgicas (Tabla I) (21).
- **Definición Síndrome por infusión de propofol:** Reacción adversa poco frecuente, pero potencialmente letal por la utilización de propofol en infusión intravenosa (IV) continua. Existiendo una relación directa entre dosis altas ($>4\text{ mg/kg/hora}$) y prolongadas (>48 horas).

Inducción de la anestesia general	Inducción y mantenimiento de la anestesia general	Cuidados anestésicos monitorizados	Fármaco de elección para cirugía ambulatoria
Indicación inicial del propofol que, combinado con agentes inhalatorios y opiáceos, constituye parte de la "anestesia balanceada".	En las técnicas de TIVA (Anestesia total intravenosa) asociado a opioides y también a relajantes musculares, si fuera necesario. Por su perfil PK, el propofol es el mejor calificado de todos los agentes IV para el mantenimiento de la anestesia.	Procedimientos fuera del quirófano · Sedación en pacientes ventilados en UTI ¹ · Tratamiento de náuseas y vómitos ²	Es el fármaco de elección para la cirugía ambulatoria por su rápida y completa recuperación anestésica y menor incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios · Más rápido retorno de la conciencia (despertar), con mínimo efecto residual sobre el SNC · Cirugía ocular · Terapia electroconvulsiva · cardioversiones.

Tabla I. Uso actual del propofol. Fuente: Farmacocinética en infusión de propofol. Galiotti, G. (2020). (21). Nota. ¹ El propofol está aprobado desde el año 1993 para la sedación de pacientes adultos en UTI, aunque no es recomendado para paciente. ² El propofol está indicado para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios, como así también de pacientes medicados con quimioterápicos.

Características generales del propofol

El propofol cumple excelentes funciones como fármaco sedante-hipnótico (Tabla I), gracias a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que posee

(Tabla II) (12). Al igual que ocurre con la definición de propofol, las características generales del mismo poseen mayor desarrollo en los artículos especializados en el área de anestesiología.

Propiedades Farmacodinámicas	Propiedades Farmacocinéticas
Tiempo de acción rápido (aproximadamente 30 segundos) Disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca con la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Depresión ventilatoria. Disminución del flujo sanguíneo cerebral. Disminución de la presión intracraneal. Disminución del metabolismo cerebral	Tiempo de distribución rápido (vida media de 2 a 4 minutos). Eliminación rápida (vida media 30 a 60 minutos). Distribución extensa. Depuración rápida (1.5 a 2 L/min). Metabolismo mayormente hepático con formación y excreción urinaria de conjugados inactivos y quinonas. Farmacocinética lineal

Tabla II. Propiedades del propofol. Fuente: Síndrome por infusión de propofol. Carrillo-Esper et al.

Epidemiología

La incidencia del SIP hasta el día de hoy es desconocida. Pero los autores concuerdan, que el SIP está asociado a altas tasas de mortalidad.

Teniendo en cuenta lo argumentado anteriormente, se puede citar a Hemphill et al., que analizó 108 publicaciones que documentaban 168 casos de SIP de los últimos 30 años (1988-2018) (3).

De igual manera, Krajčová et al., realizó una revisión estructurada de todos los casos publicados entre 1986 hasta el 2015 con un total 153 pacientes (14).

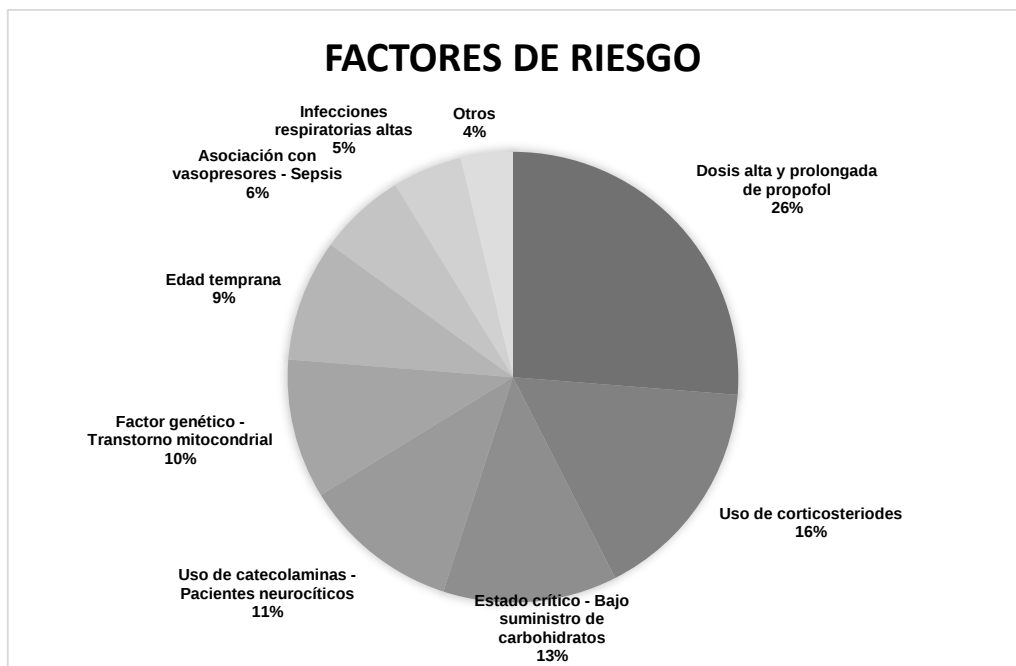
Otro estudio multicéntrico llevado a cabo en 11 instituciones de Estados Unidos por Russel y colegas, se

basó en el seguimiento de pacientes que recibieron una infusión de propofol por más de 24 h (15).

Por otro lado, en el año 2010, Agudelo y colegas describieron la experiencia con el empleo de infusión continua prolongada de propofol a dosis moderada en 71 de los 222 pacientes pediátricos en estado crítico (5).

Factores de riesgo

La tasa de infusión y duración de propofol, fueron el principal factor de riesgo para el desarrollo del SIP (Grafico 1). A su vez, se halló bibliografía que lo clasifican en factores de riesgo primarios, factores desencadenantes y factores genéticos (2.4 y 11).



Factores de riesgo	Autores
Dosis alta y prolongada de propofol	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26
Uso de corticoides	2, 3, 4, 5, 8, 11, 12, 15, 19, 20, 21, 24, 26
Estado crítico - Bajo suministro de carbohidratos	2, 3, 4, 11, 15, 19, 21, 22, 24, 26
Uso de catecolaminas - Pacientes neurocríticos	1, 2, 4, 11, 12, 15, 19, 20, 24, 26
Factor genético - Trastorno mitocondrial	2, 3, 4, 11, 12, 15, 19, 21, 24
Edad temprana	2, 3, 4, 11, 12, 14, 21, 22, 26
Asociación con vasopresores - Sepsis	1, 2, 4, 5, 11, 15, 19, 24
Infecciones respiratorias altas	2, 4, 11, 15, 19, 20, 24, 26
Otros	2, 4, 11, 15, 19, 20, 24
Asociación con vasopresores	5, 8, 18, 20, 26
Sepsis	2, 4, 11, 22, 26
Infección respiratoria alta	2, 4, 5, 11
Otros	21, 17, 26

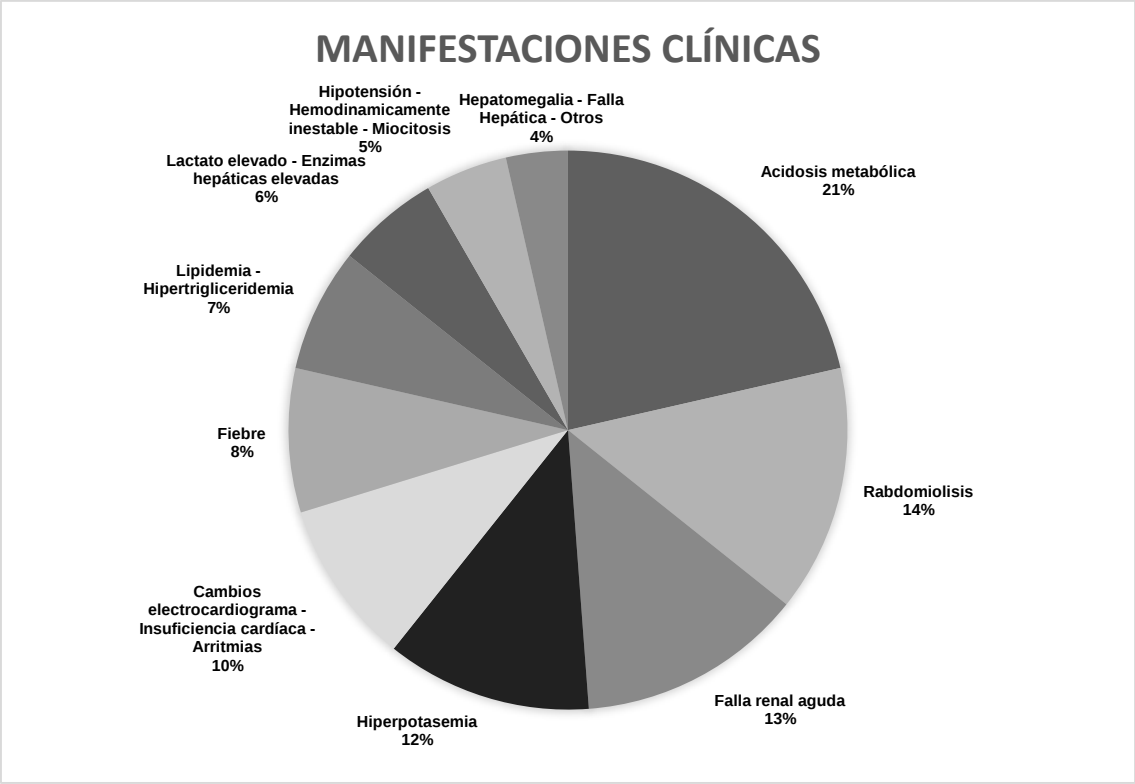
Grafico 1. Factores de riesgo. Fuente: propia. 2023.

Fisiopatología

Hasta el día de la fecha no se conoce con exactitud la fisiopatología del SIP. Pero se plantean varias hipótesis, la última hace mención al desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones mitocondrial y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos, que conlleva a una reducción de la producción de ATP.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son variables y difieren según los autores (Gráfico II). Pero en general las características más frecuentes según los autores analizados son acidosis metabólica, rabdomiólisis, fallo renal aguda e hiperpotasemia.



Manifestaciones clínicas	Autores
Acidosis metabólica	1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 26
Rabdomiolisis	2, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 15, 22, 23, 24, 26
Falla renal aguda	2, 4, 9, 11, 12, 15, 18, 19, 20, 23, 26
Hiperpotasemia	2, 3, 4, 11, 12, 15, 18, 19, 20, 26
Cambios electrocardiograma	3, 4, 12, 14, 15, 16, 20, 24
Insuficiencia cardíaca	1, 3, 9, 11, 14, 15, 23, 24
Arritmias	1, 4, 9, 11, 12, 20, 22, 26
Fiebre	3, 11, 14, 15, 18, 20, 24
Lipidemia	1, 2, 3, 12, 15, 19
Hipertriglicidemia	4, 9, 11, 15, 17, 19
Lactato elevado	3, 15, 16, 17, 26
Enzimas hepáticas elevadas	3, 11, 15, 16, 26
Hipotensión	3, 11, 14, 24
Hemodinamicamente inestable	4, 19, 20, 22
Miocitosis	2, 4, 11, 26
Hepatomegalia	2, 3, 26
Falla hepática	2, 5, 18
Miocitosis	2, 11, 26

Grafico 2. Manifestaciones clínicas. Fuente: Propia. 2023.

Del grafico anterior se puede deducir los sistemas involucrados que son afectados por el SIP (Tabla III).

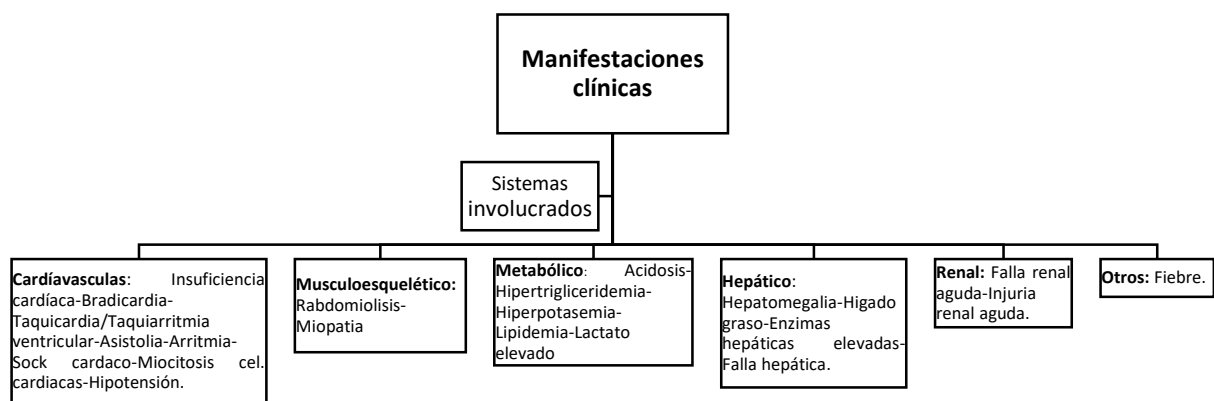


Tabla III: Manifestaciones clínicas del SIP y sus sistemas involucrados. Fuente: Propia. 2023.

Prevención

En la siguiente tabla se podrá apreciar las medidas preventivas propuestas por los autores:

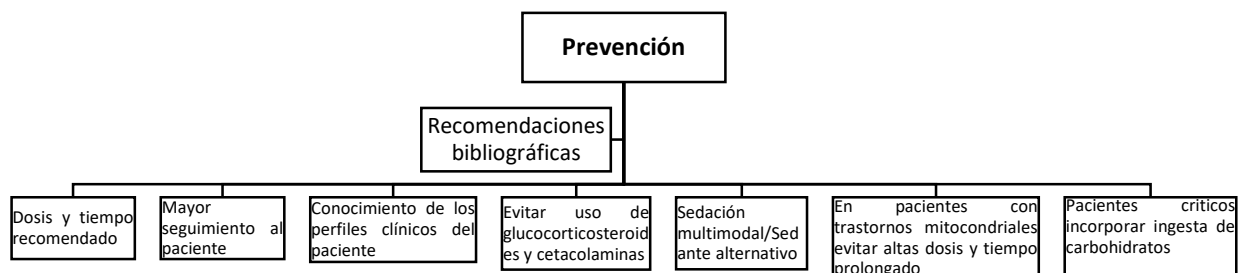


Tabla IV: Prevención del SIP. Fuente: Propia. 2023.

Diagnóstico y Tratamiento

No existe un diagnóstico específico para el SIP, pero los autores concuerdan que el diagnóstico precoz o temprano, a través de un mayor seguimiento de los pacientes que reciben infusión de propofol es la mejor herramienta preventiva que existe hasta el momento.

En lo que respecta al tratamiento, actualmente no existe un protocolo específico. Como consecuencia de lo antedicho, el tratamiento es de soporte.

DISCUSIÓN

El propofol es un agente anestésico endovenoso usado ampliamente. El cual se introdujo en el año 1977 y es utilizado en numerosos procedimientos hasta la actualidad, (Tabla I) debido a sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas (Tabla II). Sus propiedades anestésicas, fueron descritas por primera vez en 1973; las mismas implican principalmente el aumento del tono inhibitorio mediado por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) en los receptores GABA-A, lo que provoca un aumento en la entrada de cloruro en las neuronas postsinápticas, lo que inhibe la transmisión de impulsos eléctricos y niveles variables

de sedación (8). En el año 1986, fue aprobado en Europa como agente para la inducción y mantenimiento de la anestesia en adultos y niños mayores de 3 años, así como para la sedación y apoyo de la ventilación mecánica en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) (9). Perteneció al grupo de los alquifenoles, los cuales son aceites a temperatura ambiente e insoluble en solución acuosa (7). Su formulación ha ido cambiando a lo largo de los años, y en la actualidad, se presenta en forma de emulsión lipídica con un PH 7, ligeramente viscoso con aspecto blanco lechoso, y estable a temperatura ambiente.

Se debe considerar que las emulsiones comerciales de propofol, por su composición farmacéutica, carece de conservantes antimicrobianos, por lo cual, en caso de contaminación, puede ocurrir el crecimiento de diversos microorganismos. En donde la aplicación de propofol, contaminado microbiológicamente luego de ser retirado de su envase original, puede estar vinculadas a brotes de infección postoperatoria (13). El vencimiento de las emulsiones de propofol es a los 2 años de fabricadas.

Este anestésico se relaciona con el síndrome por infusión de propofol (SIP) una complicación poco frecuente (3) pero con mortalidad elevada. Dicho síndrome, se describió por primera vez en el año 1990, tras el fallecimiento de un paciente pediátrico de 2 años tras la infusión prolongada y a dosis altas de este medicamento. Y posteriormente, se publicaron reportes en adultos.

Siendo Bray R, en el año 1998 quien reconoció el SIP como una entidad diagnóstica a través de una recopilación de casos dentro de la población pediátrica en unidades de cuidados Intensivos (UTI). Caracterizándolo como un conjunto de síntomas: bradicardia marcada de inicio súbito resistente al tratamiento y que puede progresar a asistolia como hallazgo obligatorio, más la presencia de, al menos, uno de los siguientes: suero lipémico, hepatomegalia clínica o evidencia de infiltración grasa del hígado, o evidencia de infiltración grasa del hígado, acidosis metabólica con, al menos, una medición de gases arteriales con evidencia de déficit de base ≥ 10 mmol/l y rabdomiólisis o mioglobinuria, en relación con pacientes que se han expuesto a altas dosis de propofol (>4 - 5 mg/kg/h o >83 μ g/kg/ min) durante largos periodos (>48 h).

Frente a esto, la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration (FDA), publicó una advertencia contra el uso de propofol en infusiones continuas, siendo actualizada en 2006 para informar una dosis máxima de 4 mg/kg/h. A su vez, la Agencia de Medicamentos Europea (European Medicines Agency (EMA), recomienda la búsqueda activa de signos sugerentes de SIP en pacientes con infusiones prolongadas de propofol (10).

A pesar que el SIP es una patología poco frecuente es difícil de identificar en la UTI, pero potencialmente letal está asociada al uso de infusiones de propofol a dosis elevadas y por tiempo prolongado (12). Sin embargo, existen casos reportados de síndrome por infusión de propofol que se han presentado a bajas dosis acumulativas (3). Como es el caso de un paciente crítico que se le administró propofol durante 20 días a una dosis promedio de 1,3 mg/kg/h debido a problemas de agitación y sincronía con el ventilador. Con desenlace exitoso (22). De la misma manera, en el análisis realizado por Krajčová et al. de todos los informes de casos publicados hasta 2014, resaltó que los últimos casos correspondían a pacientes mayores que recibieron infusiones dentro de los límites de dosis recomendados (14).

Con respecto a la epidemiología, la incidencia del SIP real se desconoce. Esto se debe a que los datos actuales disponibles surgen de reportes de casos aislados o series de casos, y no existe hasta el momento, criterios unificados para su diagnóstico, las patologías asociadas ni factores de riesgo.

Russel et al. realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en 1.017 adultos recogiendo nueve manifestaciones clínicas relacionadas con este síndrome. Solamente el 1% de los casos presentó el síndrome de infusión por propofol cuando recibieron

este fármaco durante más de 24 horas y con una mortalidad del 18%. El SIP también apareció con dosis bajas de propofol. La mayoría de los pacientes sobrevivió (15). Siendo los reportes de mortalidad atribuible al SIP entre 30% y 80% (15).

Otro estudio, realizado por Cremer et al., reportaron una incidencia de 10% en adultos neurocríticos tratados con propofol, pero esta aumentaba a 31% en aquellos pacientes que recibieron dosis mayores a 6 mg/kg/h (4).

Hemphill et al., luego de analizar 108 publicaciones que documentaban 168 casos de SIP de los últimos 30 años (1988-2018). Se llegó a la conclusión que de los 168 casos registrados el porcentaje de mortalidad por SIP fue del 48% en adultos, y el 52% en pacientes pediátricos (3). De igual manera, Krajčová et al., realizaron una revisión estructurada de todos los casos publicados entre 1986 hasta el 2015 con un total 153 pacientes (1990-2014), de los cuales el 78 (51 %) tuvieron un desenlace fatal (14). En donde, las tasas de mortalidad en los casos notificados disminuyeron con el tiempo del 74 % (20-27 %) antes de 2001, al 64 % (34-53 %) entre 2001 y 2006, y al 32 % (23-72 %) en los casos notificados después de 2006. En 138 casos (90 %) los pacientes desarrollaron SIP como complicación de la sedación no procedimental en UCI y en 15 casos (10 %) como complicación del uso de propofol durante la anestesia (14).

Agudelo et al., describieron la experiencia con el empleo de infusión continua prolongada de propofol a dosis moderada en 71 de los 222 pacientes pediátricos en estado crítico (32%). La dosis media de propofol fue de 2,1mg/kg/h y la duración media de 6,7 días. La edad media fue de 45,8 meses. Ningún paciente presentó síndrome de infusión por propofol ni otros efectos adversos graves (5). Este último autor, sostiene que en su experiencia de más de 15 años de utilización del propofol en infusión continua con más de 1.000 pacientes tratados nunca ha observado este síndrome. En el año 2016, se documenta por primera vez un caso de un paciente que desarrolló SIP después de un parto por cesárea de emergencia de un bebé prematuro (primer caso en la población obstétrica) (16).

En lo que respecta a los factores de riesgos los autores coinciden que el mayor factor es la dosis alta y prolongada de infusión de propofol, 26% (Gráfico I). Como también, la acumulación de la misma (3, 9,12,20). Aunque, se han presentado casos en las unidades de cuidados críticos con velocidades bajas de infusión (20). Seguido por uso de corticosteroide, estado crítico y bajo suministro de carbohidratos, 16% y 13% respectivamente (Gráfico I).

El síndrome de infusión de propofol se ha observado en pacientes con enfermedad mitocondrial (10%), por lo tanto, es posible que la administración de corticosteroides actúa como un factor de preparación para el desarrollo del síndrome de infusión de propofol (3). Por otro lado, un aumento de las catecolaminas, la cual representa el 11%, conduce a una mayor

depuración de propofol, lo que puede, potencialmente, conducir a la necesidad de una dosis más alta de propofol (19).

Las enfermedades críticas (13%) están implicadas en el desarrollo de SIP, mientras que la lesión cerebral traumática se ha relacionado con la muerte por el síndrome (15). Según la bibliografía analizada, el estado neurocrítico abarca un 11%.

Otros factores de riesgo potenciales para el desarrollo de SIP son con un 9% edad temprana; con un 6% asociación con vasopresores y sepsis; infecciones respiratorias altas 5% y otros que representa un 4%. En relación a este último, incluye obesidad (20), deficiencia de carnitina (26), alta dosis de metilprednisolona durante la inducción (17) y ancianos (11). Pardo et al., considera la obesidad como factor de riesgo (20). En cambio, en el estudio realizado por Hemphill y asociados, no pudieron identificar ninguna relación entre el peso del paciente o el IMC y el desarrollo del SIP o la mortalidad por este (3).

Otros autores clasifican a los factores (2,4 y 11) en factores de riesgo primarios (la mayoría se desarrollan de la enfermedad crítica y como consecuencia en la producción de catecolaminas endógenas, glucocorticoides y citocinas endógenas, lo que contribuye a la disfunción muscular cardíaca, periférica y hepática); Factores desencadenantes (altas dosis de propofol (>4 mg/kg/h), periodos extensos (>48 h) e infusión de catecolaminas y corticoides); y por último factores genéticos (eficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa, baja ingesta de carbohidratos, edad joven, defecto previo en la B-oxidación y trastornos mitocondrial preexistente)

Por su parte, Galiotti sostiene que existen pacientes con riesgo mayor para el desarrollo de síndrome de infusión de propofol: pacientes con trauma cerebral severo que reciben infusiones de propofol a dosis ≥ 5 mg/kg/h tienen el doble de riesgo de desarrollar el síndrome y en los pacientes con quemaduras severas, trauma, sepsis, pancreatitis o estado de mal asmático, se debería evitar el uso de dosis altas y tiempo prolongado de propofol (21)

Es importante considerar que algunos de estos factores de riesgo pueden favorecer al desarrollo del síndrome por infusión de propofol (19), ya que no se sabe con exactitud si estos factores representan solo un marcador de alguna enfermedad grave o si poseen un papel relevante frente al SIP.

En relación a la fisiopatología aún no se dilucida, la misma es compleja y multifactorial (17). Se caracteriza principalmente por lesiones y muerte celular secundaria al desequilibrio entre el suministro y la demanda de energía intracelular (20).

Estudios clínicos y experimentales han encontrado una relación entre el uso de propofol y una alteración del empleo de los ácidos grasos libres en la actividad mitocondrial y un desequilibrio entre la demanda y la utilización de energía, durante los estados deficientes

de nutrición (2,18). Es decir, se generan el desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones mitocondrial y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos (11); con la acumulación de ácidos grasos en la mitocondria. Dando como resultado una disfunción de la cadena respiratoria con reducción de la producción de ATP (3,18).

El déficit energético afecta especialmente a las células musculares esqueléticas y cardíacas, provocando lisis celular y desarrollo de rabdomiólisis y disfunción miocárdica, respectivamente (4,17,18,19).

En cuando a las manifestaciones clínicas, las mismas son variables (Gráfico II). Siendo las que más coinciden entre los autores analizados: Acidosis metabólica (21%), rabdomiólisis (14%), falla renal aguda (13%), hiperpotasemia (12%) y cambios en el electrocardiograma (10%). Esto se debe a que es difícil reconocer los síntomas del SIP en las primeras etapas porque sus síntomas son inespecíficos y se superponen con los signos que comúnmente se presentan en pacientes críticos con shock y disfunciones orgánicas, y otras reflejan manifestaciones farmacológicas comunes de propofol, por ejemplo, bradicardia (22). La acidosis metabólica y la rabdomiólisis, generalmente se manifiestan en la etapa temprana de SIP, pero estos síntomas pueden estar enmascarados en un paciente que recibe terapia renal de reemplazo continuo (CRR) por fallo renal agudo (ARF), lo que retrasa el diagnóstico de SIP (3).

Por su parte, Hemphill y Pardo afirman que la característica más frecuente es la acidosis metabólica que afecta casi el 80% de niños y adultos, siendo los cambios en el electrocardiograma la segunda característica más común (75% de niños y alrededor 63% de adultos) (3, 20). Sumado a esto, Avila et al. Carassi et al., y Muzaiwirin coinciden que el 80% de las manifestaciones clínicas consisten en acidosis metabólica, sin especificar a qué rango etario pertenecen, en segundo lugar, dependiendo de la patología cardiovascular puede ser entre 80-20% y rabdomiólisis entre 40-60%. A estos agregan, Hipertrigliceridemia (20-40%); enzimas hepáticas elevadas (10-20%); y fiebre que se da entre el 10-40% (2,11,23)

Los sistemas más frecuentemente involucrados son el cardiovascular, hepático, esquelético, renal y metabólico (2,11,23) (Tabla III). En cambio, Hemphill et al., los clasificó o separó en trastornos cardíacos, trastornos vasculares, trastornos renales y urinarios, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, trastorno del metabolismo y de la nutrición y finalmente trastornos hepatobiliares (3).

Para finalizar con este tópico, se pueden clasificar en características principales; que son aquellas únicas manifestaciones clínicas que puede presentar el SIP (Acidosis metabólica, cambios en el ECG y rabdomiólisis). Y características secundarias, que solo ocurren en combinación con una o más características

(Hiperpotasemia, lipidemia, insuficiencia cardíaca, fiebre, insuficiencia renal aguda, enzimas hepáticas elevadas y lactato elevado) (3,14,24).

Por su parte, la prevención es el mejor diagnóstico temprano (3). Asimismo, el conocimiento de los perfiles clínicos y un mayor seguimiento de los pacientes que reciben infusión de propofol conforman las mejores medidas para un diagnóstico precoz. (11, 17, 19).

Administrar el medicamento bajo las indicaciones correctas. Según la dosis y tiempo recomendado (2). Limitar la infusión a dosis de 4-5 mg/kg/h por no más de 48 h (2, 3, 11, 19). Así como llevar un estricto control y seguimiento de las variables fisiológicas y parámetros de laboratorio. Ya que estas pueden indicar el desarrollo temprano del SIP. (2, 9, 11, 19).

Siempre que sea factible, se recomienda evitar glucocorticosteroides y catecolaminas para los pacientes que reciben propofol (25). Si la sedación con propofol se prolongará o no se puede evitar una dosis alta, como ECMO aplicado, shock y lesiones neurológicas, los médicos deben usar propofol en la dosis más pequeña posible usando un régimen de sedación multimodal y cambiar a sedantes alternativos si el paciente recibe propofol en dosis altas (>5 mg/kg/hr) o prolongadas (>48 horas) o en dosis acumuladas altas (>240 mg/kg) (21,22).

Pacientes con trastornos mitocondriales, de manera preventiva, no deberían recibir propofol en dosis altas ni en periodos prolongados (2). El propofol ha demostrado alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial por lo que los pacientes con trastornos mitocondriales, de manera preventiva, no deberían recibir propofol en dosis altas ni en periodos de tiempo prolongados (18, 24). Es importante conocer las pautas de sedación en el manejo de este tipo de pacientes (20 Pardo).

Pacientes pediátricos y adultos en estado crítico, se deben mantener una ingesta de 6 a 8 mg/kg/min de carbohidratos al día para prevenir la aparición del SIP (2, 24). Debido a que las reservas de carbohidratos se agotan más rápido, por lo que un aporte inadecuado de estos nutrientes promueve la movilización de depósitos de grasa (lo que aumenta su metabolismo) y la carga de ácidos grasos libres circulantes, lo cual predispone al SIP (2, 17)

Hasta la fecha no hay una prueba diagnóstica específica para el SIP. Siendo el diagnóstico temprano, la herramienta más valiosa que existe en la actualidad, para lograr que el tratamiento pueda llegar a ser exitoso. El mismo consiste en un monitoreo continuo de clínica y de laboratorios si existe algunas alteraciones fisiopatológicas y se recomienda seguimiento con ácido láctico y CPK mientras el paciente se encuentre con infusión de propofol. (CPK > 5000 I UL, Ácido láctico > 4) (2, 23). Como también, ser consciente que existe una posibilidad de desarrollar SIP si el paciente está

recibiendo el fármaco, y si presenta alguna manifestación clínica (Gráfico II).

Se debe realizar monitoreo continuo de exámenes clínicos y laboratoriales orientados a las alteraciones fisiopatológicas del síndrome, así como a la condición clínica del paciente (2). Frente a manifestaciones clínicas cardiovasculares, el electrocardiograma; manifestaciones musculoesquelético mioglobinuria, creatina fosfocinasa, creatinina, nitrógeno ureico y electrolitos completos; manifestaciones metabólicas gases arteriales, ácido láctico perfil lipídico; y manifestaciones hepáticas bilirrubinas, transaminasas, fosfatasa alcalina y tiempos de coagulación (2,11,23)

No obstante, la acidosis metabólica y la insuficiencia cardíaca ocurren temprano y de una manera dependiente de la dosis; mientras que la rabdomiólisis, las arritmias y otros cambios en el electrocardiograma son más dependientes de la duración de la infusión de propofol (2, 26)

El tratamiento para SIP está dirigido a la manifestación clínica porque no existen pautas de tratamiento establecidas o antídoto para dicho síndrome (20). El mismo, incluye la suspensión inmediata de la infusión de propofol, manteniendo la sedación, utilizando un agente hipnótico alternativo, como dexmedetomidina o midazolam (3); como también medidas generales de soporte y soporte cardiopulmonar y renal, si es necesario (11, 17).

El éxito del mismo depende de un alto índice de sospecha, así como de la realización de un diagnóstico temprano (3). Ya que, como se comentó anteriormente, no existe una guía con la cual se pueda dirigir el tratamiento de SIP (2). Asimismo, se puede considerar la prevención como el mejor tratamiento (2) En relación a casos severos, hay estudios que han demostrado que la hemodiálisis y la hemodiafiltración, si son requeridas con el fin de disminuir las concentraciones de lípidos y compuestos ácidos, resultan ser muy efectivas para el manejo de los casos del SIP. Pero estas intervenciones han sido ineficaces en el tratamiento de los casos fatales (2, 7). En cambio, Pardo-Ruiz y sus colegas sostienen que la hemodiálisis o hemofiltración son técnicas útiles que permiten eliminar el propofol en conjunto con sus metabolitos tóxicos (4, 20).

Un estudio reciente, realizado por Parque et al., utilizó L-carnitina como tratamiento frente al SIP. Ya que consideraron que era poco probable que la suplementación con L-carnitina causara daño y podría ser beneficiosa teniendo en cuenta la etiología de SIP. El paciente mostró una rápida recuperación después de la suplementación con L-carnitina (20). Aunque los autores desconocen el papel de la L-carnitina para el mismo, consideran que se realicen más estudios al respecto, sumado al resultado favorable que ellos obtuvieron.

Para finalizar, el síndrome de infusión por propofol es muy poco habitual pero potencialmente mortal. Que ocurre principalmente por el uso de infusiones de Propofol a dosis elevadas (mayor a 4 mg/kg/h) y por tiempo prolongado (>48 horas). Pero también se han informado casos en el que el SIP se ha desencadenado en dosis bajas o de corta duración en pacientes que no se encontraban en estado crítico. Por tanto, el mejor tratamiento es la prevención y el diagnóstico temprano del mismo. Siendo consciente que existe la probabilidad de desarrollar SIP en pacientes que reciben infusión de propofol. Se recomienda un mayor seguimiento, y conocimiento de los perfiles clínicos de los pacientes. Frente a cualquier sospecha de SIP, se debe suspender el uso, reemplazar por un agente hipnótico alternativo, y llevar a cabo el manejo del mismo. El cual incluye, aparte de la interrupción inmediata de la infusión de propofol el manejo orientado al problema. Los mismos pueden ser hemodiálisis, soporte hemodinámico y oxigenación por membrana extracorpórea en casos refractarios (26). Como también, la rotación a sedantes alternativos frente a una sedación a largo plazo. Si esto no se puede llevar a cabo, se debe hacer un seguimiento estricto del paciente. Se requiere nuevas investigaciones sobre SIP, para obtener más datos sobre su diagnóstico, fisiopatología, incidencia, entre otros.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Cur Opi Ana.* 2006; 19 (4): 404-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829722/>
2. Ávila L, Tabares M, Londoño M. Síndrome de infusión por propofol: revisión de tema. *Uni Med.* 2021; 62 (2).
3. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy M, Hopkins P. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Brit de Ane.* 2019; 122 (4): 448-459.
4. Martínez V, Angulo M, Barbato M. Síndrome por infusión de propofol: reporte de un caso. *Rev Méd Urug.* 2017; 33 (3): 211-213.
5. Agudelo M, Mencia S, Faro A, Escudero V, Sanavia E, Lopez-Herce E. Propofol en perfusión continua en niños en estado crítico. *Med Int.* 2012; 36 (6): 410-415.
6. Carini F, Cassabella C, García M. Analgesia y sedación en el paciente crítico en ventilación mecánica: el bundle ABCDEF en la pandemia de COVID-19. *Rev Arg de Ter Int.* 2020; 1: 47-53. Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/696>
7. Muñoz-Cuevas J, Cruz-Paz M, Olivero-Vásquez Y. Propofol ayer y hoy. *Rev Mex de Ane.* 2005; 28:148-158
8. Timbó B. Propofol infusion syndrome. *Rev Bras Anesthesiol.* 2007; 57: 539-542.
9. Chidambaram V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: A review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015; 29(7): 543-63.
10. Chollet-Riviera M, Chirole A. Anaesthesia for procedures in the intensive care unit. *Cur Opi in Ana.* 2001; 14: 447-45.
11. Caracci B, Aranda F. Síndrome de infusión por propofol en el adulto. *Rev chi de ane.* 2018; 47 (3): 189-195.
12. Carrillo-Esper R, Garnica M, Bautista-León R. Síndrome de infusión por propofol (SIP). *Rev Mex de Ane.* 2010; 33 (2): 97-102.
13. Amabile-Cuevas C, Lepe-Mancilla J, Muñoz-Cuevas J. El efecto inhibitorio del EDTA sobre el crecimiento microbiano en suspensiones de propofol. *Rev Mex de Ane.* 2019; 42(2): 104-110.
14. Krajčová A, Waldauf P, Michal A, František D. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Rev Cri Car.* 2015; 19 (398).
15. Russel R, Jeffrey B, Jeffrey F, Greg S, Kuper F, Papadopoulos S, Yogaratnam D, Kendall E, Xamplas R, Gerlach A, Szumita P, Eira K, Arpino P, Voils S, Grgurich F, Ruthazer R, Devlin J. *Rev Cri Car.* 2019; 13 (5).
16. Akwugo E, Solafa E, Mili T, Rocha F. Síndrome de infusión relacionado con propofol en el período periparto. 2016 ;6(4):368-371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738550/>.
17. Dehesa-Lopez E, Irizar-Santana S, Granado R, Ortiz R. Síndrome de infusión de Propofol en el postoperatorio de un trasplante renal. 2019; 2019: 7498373. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crin/2019/7498373/>
18. Vollmer J, Haen S, Wolburg H, Lehmann R, Steiner J, Reddersen S. Síndrome de infusión relacionado con propofol: evidencia ultraestructural de un trastorno mitocondrial. *Cri Car Med.* 2018; 461: 91-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29252954>
19. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Rev Med Cui Int.* 2003; 29 (9): 1417-1425.
20. Pardo C, Ruiz- Hernández G, Jiménez- Orduz A, Archila Tibaduiza. Síndrome por Infusión de Propofol, una perspectiva en las Unidades de Cuidado Intensivo. Universidad de Santander (UDES), Colombia Anestesióloga Hospital Internacional de Colombia HIC. 2021.
21. Galiotti G. Farmacocinética del propofol en infusión. *Rev Ane Arg.* 2019; 67 (2): 154-185. Disponible en: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/1294/c.pdf.
22. Parque N, Sun Ha T. Tratamiento exitoso del síndrome de infusión relacionado con propofol en pacientes en estado crítico que reciben una infusión de propofol en dosis bajas. *Rev Acu and*

- Cri Car. Disponible en:
<https://doi.org/10.4266/acc.2021.00829>
23. Muzaiwirin M, Utariani A. Protocolo de cribado del síndrome de infusión de propofol. *Ind Jou of Ane and Rea*. 2020; 2 (2). Disponible en: <https://doi.org/10.20473/ijar.V2i22020.67-76>.
24. Baltodamo-Torres B. Síndrome por infusión de propofol en la población general. *Rev Ele de Por Med*. 2021; 16 (21): 990. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/sindrome-por-infusion-de-propofol-en-la-poblacion-general/>.
25. Lu L, Weixi X, Yingying Z, Yingfeng X, Dong Z. Estado epiléptico refractario inducido por propofol en edad de remisión en epilepsia benigna con puntas centrotemporales: reporte de un caso y revisión de la literatura. 2019; 98(27): 16257. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277145/>
26. Mirrakhimov A, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali A. Síndrome de infusión de propofol en adultos: una actualización clínica. 2015; 260385. Disponible en <https://www.hindawi.com/journals/ccrp/2015/260385/>: