

# Síndrome de infusión por propofol: revisión de tema

## Propofol Infusion Syndrome: Topic Review

Recibido: 09 Enero 2021 | Aceptado: 12 Marzo 2021

LINA MARÍA ÁVILA<sup>a</sup>

Médica especialista en Medicina de Urgencias de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7947-0379>

MARÍA PAZ TABARES ARBOLEDA

Médica residente de Medicina de Urgencias de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6662-8309>

MARÍA PIEDAD LONDOÑO

Médica especialista en Medicina de Urgencias de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-765X>

### RESUMEN

El propofol es un agente anestésico endovenoso usado ampliamente en la inducción y mantenimiento de anestesia, así como en la sedación de pacientes en diferentes escenarios. Sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas hacen de este un medicamento ideal para el cuidado de pacientes críticos. Algunas de ellas, su rápido inicio de acción y recuperación tras suspender la infusión, además de la presencia de pocos efectos adversos, lo hacen favorable en ciertas condiciones clínicas (descenso de la presión intracraneana en pacientes con trauma craneoencefálico). Sin embargo, desde hace más de 20 años se han documentado casos en cuanto a la presencia de signos y síntomas comunes relacionados con la infusión de propofol a dosis mayores de 4-5 mg/kg/h y por largos periodos (>48 h), como acidosis metabólica, disfunción cardíaca y renal, rhabdomiólisis, hipertrigliceridemia e hiperpotasemia que, en conjunto, son conocidos como *síndrome de infusión por propofol*. Si bien esta patología es poco frecuente, es potencialmente fatal sin un diagnóstico y tratamiento oportunos. El artículo pretende dejar unos puntos claros sobre su fisiopatología, características clínicas, diagnóstico y tratamiento con base en la literatura actual.

### Palabras clave

propofol; síndrome de infusión de propofol; mitocondria.

<sup>a</sup> Autora de correspondencia:  
[lina\\_avila@javeriana.edu.co](mailto:lina_avila@javeriana.edu.co)

### ABSTRACT

Propofol is an intravenous anaesthetic agent widely used in the induction and maintenance of anaesthesia, as well as in the sedation of patients in various scenarios. Its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties make this an ideal medication for the treatment of critical patients. Some of these properties, for instance, its rapid onset of action and recuperation after suspending infusion, in addition to the presence of few adverse effects, make it a favourable choice in certain clinical conditions. Nevertheless, for more than 20 years there have been reported cases in the literature concerning the presence of common signs and symptoms related to the infusion of propofol at doses greater than 4 – 5 mg/kg/h and for long periods (>48 h), such as metabolic acidosis, cardiac and renal dysfunction, rhabdomyolysis, hypertriglyceridemia and

*Cómo citar:* Ávila LM, Tabares Arboleda MP, Londoño MP. Síndrome de infusión por propofol: revisión de tema. Univ. Med. 2021;62(2). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed62-2.prop>

hyperkalaemia, which together are known as Propofol Infusion Syndrome. Although this pathology is rare, it is potentially fatal without a diagnostic and proper treatment. This article seeks to clear some points about its pathophysiology, clinical features, diagnostic and treatment based on current literature.

**Keywords**

propofol; propofol infusion syndrome; mitochondria.

## Introducción

El propofol es un medicamento de uso frecuente desde hace más de 20 años que se prefiere sobre otros fármacos sedantes, por su rápido inicio de acción y recuperación de la sedación, reducción de náuseas y vómitos en el postoperatorio, además de proveer numerosos efectos fisiológicos benéficos, incluidos la reducción de la demanda metabólica cerebral, sus propiedades anticonvulsivantes y sus efectos neuroprotectores; sin embargo, requiere vigilancia estricta, dados los casos relacionados con la presentación del síndrome por infusión de propofol (SIP) (1, 2).

En la literatura sobre el tema se han encontrado datos correspondientes al SIP que provienen de presentaciones de casos y estudios retrospectivos que, en un principio, evidenciaron este síndrome en la población pediátrica que era expuesta a altas dosis y por largos periodos; sin embargo, más recientemente se han reportado casos de pacientes, en su mayoría adultos, que desarrollan el SIP con dosis más bajas y durante cortos intervalos de tiempo.

## Definición

El SIP alude a la presencia de acidosis metabólica, alteraciones tanto cardiovasculares como renales, rabdomiólisis y cambios electrocardiográficos (3, 4). El término fue introducido en la práctica clínica por R. J. Bray, en 1998, como un conjunto de síntomas caracterizados por: 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, acidosis metabólica con, al menos, una medición de gases arteriales con evidencia de déficit de base  $\geq 10$  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  $>83$   $\mu$ g/kg/min) durante largos periodos ( $>48$  h) (2, 5, 6, 7, 8, 9). En la literatura documentada varían los hallazgos diagnósticos del SIP: se han encontrado características comunes, como compromiso cardiovascular, arritmias cardíacas y acidosis metabólica; mientras que la rabdomiólisis, el suero lipémico y la hipertrigliceridemia no son hallazgos consistentes en los diferentes reportes (10,11).

## Epidemiología

La mayoría de los datos clínicos respecto al SIP se han originado a partir de informes y series de casos descritos por anestesiólogos y provenientes de pacientes de unidades de cuidado intensivo (12, 13). Probablemente, uno de los principales problemas corresponde a las diferencias en los criterios diagnósticos para el SIP, los factores de riesgo y las patologías asociadas con este síndrome (14). Hasta el momento no hay estudios prospectivos sobre la incidencia del SIP (15); pero sí hay evidencia de una alta tasa de mortalidad, pese a la disparidad existente respecto al uso de propofol en la unidad de cuidado intensivo y el bajo número de casos reportados (16).

Fong et al. (17), en el 2008, propusieron un puntaje para identificar a los pacientes con sospecha de SIP con mayor riesgo de mortalidad e identificaron factores como edad  $<18$  años, uso de vasopresores o presencia de alguna de las siguientes manifestaciones clínicas: alteraciones cardíacas, acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipotensión, rabdomiólisis o dislipidemia, hallazgos compatibles con reportes de Roberts et al. (9). En la literatura, los casos de SIP están relacionados con uso de dosis de propofol  $>83$   $\mu$ g/kg/min en el 88 % de los casos; pero hay que aclarar que puede ocurrir incluso a bajas dosis

del medicamento o en menos de 24 h de haber iniciado la infusión (9).

Varios estudios retrospectivos evidenciaron una incidencia que va desde el 1,1 % al 4,1 %, con tasas de mortalidad que en los años noventa llegaban al 80 %; pero que, gracias a la identificación temprana del SIP, se ha logrado una reducir hasta en un 64 %, cifra que aún continúa siendo elevada aunque con mayores tasas de sobrevida (18,19).

Krajčová et al. (3), en el 2015, identificaron una correlación significativa entre anormalidades electrocardiográficas y la tasa promedio de infusión; además, identificaron factores asociados con una mayor mortalidad, como dosis más elevadas, una mayor duración de la infusión, el desarrollo de fiebre y la presencia de trauma craneoencefálico (TCE).

### Mecanismo de acción

El propofol es un compuesto químico (2,6 diisopropilfenol) derivado del fenol, con un peso molecular de 178,27 g/mmol que se comercializa al 1 % o al 2 % en emulsión de color blanco lechoso que contiene un 10 % de aceite de soya, un 2,25 % de glicerol y un 1,2 % de fosfato de huevo purificado (18, 20).

Es altamente lipofílico con un expedito inicio de acción (9-51 s), lo que le permite cruzar la barrera hematoencefálica con rapidez. Posee un efecto hipnótico relacionado con la dosis y una vida de eliminación corta (30 a 60 min). Se distribuye velozmente en el cuerpo con una vida media bifásica inicial de 40 min y una terminal de 7 h. Más del 95 % al 99 % de la molécula se une a las proteínas plasmáticas (1, 5, 21, 22). El metabolismo ocurre, sobre todo, por la conjugación en el hígado a metabolitos inactivos a través de la CYP2B6-CYP2C9. La vía de eliminación principal del propofol es por glucoronidación; solo el 0,3 % de la dosis administrada se excreta sin cambios por la orina y, aproximadamente, un 53 %, en forma de glucurónido. Sus propiedades sedantes e hipnóticas se presentan a bajas dosis, y, además de amnesia, como las benzodiacepinas, se prefiere

en pacientes en quienes se requiere un efecto sedante, pero con un despertar rápido (16).

El propofol ejerce su acción activando el neurotransmisor central inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Los receptores GABA A son canales iónicos dependientes del ligando conformado por varias subunidades que forman una estructura pentamérica que contiene un canal central de cloro ( $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-4$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\rho 1-3$ ). La unión de la molécula de propofol al receptor GABA A aumenta el influjo del cloro en el interior de la célula, lo que ocasiona hiperpolarización de la neurona, con la consecuente ausencia de respuesta a los estímulos externos. El propofol influye, además, en los mecanismos presinápticos de la transmisión gabaérgica, como en la recaptación y liberación de GABA. Así mismo, bloquea selectivamente la liberación de acetilcolina en las vías basocorticales y septohipocampales que se encuentran bajo inervación tónica del influjo gabaérgico (1, 18, 20).

En el sistema respiratorio, con la dosis usual del propofol (1-3 mg/kg), disminuye el volumen corriente y la ventilación por minuto y aumenta la presión parcial arterial de oxígeno. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden tener una respuesta exagerada a los efectos depresores ventilatorios del propofol. A dosis de 50 a 120  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  deprime la respuesta ventilatoria a la hipoxia, disminuye los reflejos de protección de la vía aérea y potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica (18).

En el sistema nervioso central, el propofol causa vasoconstricción cerebral significativa, que es directamente proporcional a la dosis administrada, lo que ocasiona una disminución del flujo sanguíneo cerebral, de la demanda metabólica para el oxígeno y cualquier edema cerebral preexistente; mientras que la autorregulación cerebral y la reactividad cerebrovascular al consumo de oxígeno no se ven afectadas. Causa una caída en la presión intracraneal normal o elevada, junto con una disminución en la presión de perfusión cerebral, por lo que se ha usado para la sedación en pacientes con TCE. El propofol en la actividad cerebral epileptogénica es poco conocido; pero

parece que tiene un efecto anticonvulsivo dependiente de la dosis, puede actuar mejorando el efecto del GABA, inhibir los receptores de N-metil-D-aspartato y modular canales de iones de calcio lentos (18).

En el sistema cardiovascular, poco después de que aparece la hipnosis, se evidencia el efecto hemodinámicamente más significativo: una disminución de la tensión arterial, que llega a producir una reducción del 25 %-40 % de la tensión arterial sistólica, con una dosis de inducción de 2-2,5 mg/kg, así como una caída de la media y de la tensión arterial diastólica. Este efecto es ocasionado, sobre todo, por una vasodilatación arterial y por una reducción del tono simpático vascular; pero también puede afectar la contractilidad miocárdica y el control autónomo del gasto cardiaco, así como disminuir la precarga y la poscarga, al causar una caída de la resistencia vascular sistémica arterial y venosa. Todos estos efectos dependen de la concentración plasmática de propofol, por lo que son más pronunciados durante la inducción, en comparación con el mantenimiento de la anestesia. Esta es la razón por la que se debe tener precaución en pacientes con hipovolemia, edad avanzada o cardiopatía preexistente, ya que estos efectos pueden ser exagerados o potenciados por el uso concomitante de otros fármacos de uso crónico por los pacientes o durante la realización de procedimientos (18).

La evidencia de una elevación significativa del segmento ST en V1 como patrón similar al observado en el síndrome de Brugada se reconoce en la actualidad como un posible indicador de inestabilidad eléctrica maligna o previo a la progresión a falla cardiaca durante la infusión prolongada de propofol en adultos (2, 5, 7, 23). Se cree que la elevación del segmento ST resulta de un desplazamiento hacia afuera en el equilibrio de las corrientes iónicas al final de la fase I del potencial de acción ventricular epicárdico, especialmente en el tracto de salida del ventrículo derecho, lo que conduce al predominio del patrón electrocardiográfico anterior en las derivaciones precordiales derechas (24). La degeneración miofibrilar focal explicaría la rápida implicación del sistema de conducción

cardiaca, porque causa un cambio no homogéneo en la velocidad de conducción local (25). Las arritmias se pueden presentar en ausencia de acidosis profunda o disfunción miocárdica, secundarias a daños celulares directos o por otras alteraciones metabólicas, y aun cuando el mecanismo se desconoce, están relacionadas con el aumento del tono vagal, la alteración de la respuesta de los barorreceptores y la disminución de la respuesta simpática o cambios en las propiedades de la membrana de las células miocárdicas.

El propofol tiene un efecto inotrópico negativo, secundario a la disminución del tono simpático y al antagonismo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos y los canales de calcio. Este efecto inotrópico resulta en un incremento de la liberación de catecolaminas requerida para mantener la estabilidad hemodinámica; por este efecto, a medida que las catecolaminas aumentan, la infusión de propofol también lo debe hacer para mantener el mismo efecto sedante, y ello crea un círculo vicioso que da como resultado un estado hipercatabólico con rabdomiólisis, acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda y cardiaca (8, 26).

## Fisiopatología y manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas principales del SIP incluyen: insuficiencia miocárdica con arritmias progresivas, acidosis metabólica, falla renal, fiebre y trastornos metabólicos adicionales, que incluyen hiperlipidemia e hiperpotasemia.

La fisiopatología del SIP no se encuentra totalmente dilucidada. Los estudios han encontrado una relación entre el uso del 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, con efectos deletéreos en la célula que principalmente llevan a necrosis muscular cardiaca y periférica, por lo que los análisis de las biopsias musculares y del metabolismo de la grasa de los pacientes con SIP se asemejan a los encontrados en citopatías mitocondriales y en deficiencias adquiridas del metabolismo

de la acilcarnitina, mediante la inhibición de la  $\beta$ -oxidación (acumulación de gotas de grasa, degeneración vacuolar aguda y micitólisis del músculo esquelético y cardíaco, sin evidencia de un infiltrado inflamatorio significativo que ilustra la agudeza del proceso) (5, 19, 25, 27).

La hipótesis es que los individuos que desarrollan este síndrome sufren una alteración en las enzimas de la cadena respiratoria, porque se suprime la oxidación de los ácidos grasos y ello genera la fabricación de intermediarios tóxicos de los ácidos grasos; la disminución de la producción de ATP (que, asociada con la hipoxia celular y la acidosis metabólica formada en situaciones de estrés, lleva a un cambio en el metabolismo hacia un aumento de la lipólisis) y la oxidación de las grasas, incluso en presencia de reservas adecuadas de carbohidratos. Así, aumenta la cantidad de ácidos grasos no esterificados, que posteriormente en el hígado se convierten en cuerpos cetónicos, que si bien son fuente de energía su acumulación pueden contribuir a la acidosis y ocasionar mayor toxicidad (28, 29).

El inicio del SIP puede estar relacionado con la inhibición intracelular de la producción de la energía en la mitocondria por uno de dos siguientes mecanismos: 1) inhibición del transporte de las cadenas largas de ácidos grasos en las células durante estados de deficiencia nutricional en la enfermedad crítica o 2) efecto inhibitorio en la cadena respiratoria de la mitocondria (11).

Para comprender mejor cómo se desarrolla el SIP es indispensable entender cómo funciona a nivel mitocondrial la cadena respiratoria y la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. En circunstancias fisiológicas, la glucosa es una fuente importante de energía para el cerebro, el sistema cardiovascular y el sistema musculoesquelético. Sin embargo, durante las condiciones de estrés (trauma e infección), para la gran mayoría de los tejidos hay un cambio hacia la utilización de ácidos grasos libres como fuente principal de energía. Dicho cambio se logra mediante la activación de las hormonas del estrés (como la adrenalina y el cortisol), que modulan la actividad de la lipasa sensible a las hormonas en el tejido adiposo. Esta lipasa sensible a

hormonas, a su vez, promueve la degradación de los triglicéridos en el glicerol y los ácidos grasos libres. Ambos constituyentes de los triglicéridos son tomados por las células del hígado, donde el glicerol se puede utilizar como fuente de síntesis de glucosa *de novo*, y los ácidos grasos libres se usan en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, con el objetivo de proporcionar más glucosa al sistema nervioso central y a los glóbulos rojos. La  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos genera productos intermedios bioquímicos que se emplean en el ciclo del ácido cítrico (o de Krebs), que proporcionan electrones a la cadena transportadora de electrones y que sirven en la síntesis de cuerpos cetónicos, que también pueden ser fuente de energía (30).

El propofol aumenta la actividad del malonil coenzima A, que a su vez inhibe la carnitina palmitoil transferasa I, de modo que los ácidos grasos libres de la cadena larga no pueden entrar en la mitocondria. El propofol también desacopla la  $\beta$ -oxidación y la cadena respiratoria en el complejo II; por lo tanto, no se pueden utilizar los ácidos grasos libres de cadena media o corta que cruzan libremente las membranas mitocondriales. Tales factores llevan a una producción baja de energía que puede conducir a necrosis muscular cardíaca y periférica si la demanda de energía es alta (27).

El daño muscular se asocia con cantidades elevadas de creatina fosfoquinasa (CPK), liberación de contenido intracelular tóxico, mioglobulinuria e insuficiencia renal; sin embargo, las concentraciones elevadas de CPK y la rabdomiólisis tienen múltiples causas en pacientes críticamente enfermos (3, 8, 12, 23, 30, 31).

## Laboratorio

Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica específica para el SIP, por lo que se debe realizar monitoreo continuo de exámenes paraclínicos (tabla 1) orientados a las alteraciones fisiopatológicas de este síndrome, así como a la condición clínica del paciente (12).

La identificación sistemática diaria es una estrategia utilizada desde el 2006 y hasta la fecha que le hace seguimiento a los valores del ácido láctico y de la CPK mientras el paciente reciba manejo con propofol (32):

CPK: >5000 I UL

Ácido láctico: >4

**Tabla 1**

Laboratorios

Manifestación clínica	Ayuda diagnóstica
Bradycardia Complejo QRS amplio *Taquiarritmias ventriculares Patrón de Brugada	Electrocardiograma
Rabdomiólisis • Falla renal aguda • Hiperpotasemia	Mioglobinuria Creatina fosfocinasa Creatinina Nitrógeno ureico Electrolitos completos
Acidosis metabólica	Gases arteriales Ácido láctico
Hiperlipidemia	Perfil lipídico
Hepatomegalia/hígado graso/falla hepática	Bilirrubinas Transaminasas Fosfatasa alcalina Tiempos de coagulación
Miocitólisis de células cardíacas	Troponina

## Factores de riesgo

De acuerdo con la fisiopatología del SIP, es indispensable tener en cuenta ciertos factores de riesgo que van a favorecer el desarrollo del síndrome (tabla 2). Vasile et al. (27) los describen en varios grupos (7, 9, 11, 16, 18).

**Tabla 2**

Factores de riesgo

Factores de riesgo primarios	Proviene de la enfermedad crítica y resultan en la producción de catecolaminas endógenas, glucocorticoides y citocinas, lo que contribuye a la disfunción muscular cardíaca, periférica y hepática. Estos son: Infección respiratoria alta Trauma craneoencefálico severo Pobre estado nutricional Hipoperfusión Hipoxia Sepsis Estados hipermetabólicos
Factores desencadenantes	Altas dosis (>4 mg/kg/h) Períodos extensos (>48 h) Infusión de catecolaminas y corticoides
Factores genéticos	Deficiencia de acil coenzima A deshidrogenasa Baja ingesta de carbohidratos Edad joven Defecto previo en la $\beta$ -oxidación Trastorno mitocondrial preexistente

## Tratamiento

No existe una guía con la cual se pueda dirigir el tratamiento del SIP. El éxito del tratamiento depende de un alto índice de sospecha, así como de la realización de un diagnóstico temprano (33).

El principal tratamiento consiste en la prevención. Esta se logra al administrar el medicamento al paciente correcto, bajo las indicaciones correctas, según la dosis y el tiempo recomendado, limitando la infusión a dosis de 4-5 mg/kg/h por no más de 48 h, así como llevando un estricto control y seguimiento de las variables fisiológicas, al igual que de los parámetros de laboratorio (gases arteriales, concentraciones de lactato sérico, CPK, electrolitos, función hepática y renal) que nos pueden indicar el desarrollo temprano del SIP (18, 30).

Como ya se indicó, en el caso de los pacientes pediátricos y adultos en estado crítico, las reservas de carbohidratos se *depletan* 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. Entonces, uno de los objetivos de tratamiento es mantener una ingesta de 6 a 8 mg/kg/min de carbohidratos al día para prevenir la aparición del SIP tanto en niños como en adultos (7). Hasta el momento no existe un

antídoto o un agente que revierta el efecto del propofol, por lo que si se presentan dos o más síntomas, se debe sospechar el desarrollo del SIP y la infusión se debe suspender inmediatamente y usar una sedación alternativa (3, 30, 34).

Varios estudios han demostrado que la hemodiálisis y la hemodiafiltración, si son requeridas con el fin de disminuir las concentraciones de lípidos y ácidos metabólicos, resultan ser muy efectivas para el manejo de los casos del SIP severo; no obstante, también se ha documentado que estas intervenciones han sido ineficaces en el tratamiento de los casos fatales (20). Al evidenciar colapso cardiovascular, la primera medida debe ser la estabilización hemodinámica del paciente, y en caso de evolución a parada cardíaca, la recomendación es el manejo, según las guías de reanimación cardiopulmonar de la American Heart Association. En algunas circunstancias, el compromiso cardiovascular es resistente al efecto de las catecolaminas, como se mencionó, por lo que en algunos pacientes se debe considerar soporte circulatorio mecánico durante cortos periodos o, incluso, el uso de oxigenación con membrana extracorpórea (3,12, 18, 35).

Dentro de las medidas generales se encuentran mantener una adecuada volemia y oxigenación, para mantener la perfusión a los tejidos y evitar así la producción de lactato. La hiperpotasemia y la rabdomiólisis son indicaciones sólidas para considerar la terapia de remplazo renal en pacientes con acidosis metabólica por SIP; empero el uso de gluconato de calcio, insulina,  $\beta$ 2-agonistas, bicarbonato y resinas de intercambio iónico deben instaurarse como parte del manejo inicial de la hiperpotasemia. Las alteraciones electrocardiográficas, como las bradiarritmias, pueden manejarse farmacológicamente o con marcapasos transvenosos, pero la aparición de un patrón electrocardiográfico similar al Brugada se debe considerar un signo precoz de desarrollo de taquiarritmias ventriculares.

Como se mencionó, no existe antídoto para el SIP; pero teniendo en cuenta la posible etiología mitocondrial, podría haber beneficio en la administración de soluciones dextrozadas,

realizando un seguimiento con glucómetro o incluso con el uso concomitante de insulina (33).

## Conclusiones

El SIP es una complicación rara pero potencialmente fatal del uso de infusiones de propofol a altas dosis ( $>4\text{-}5$  mg/kg/h) o durante periodos prolongados ( $>48$  h); sin embargo, se debe tener presente que se han reportado casos en los cuales infusiones cortas y con dosis medias ( $<4$  mg/kg/h) han generado SIP, por lo que en estos casos la sospecha diagnóstica y la vigilancia estricta desempeñan un papel importante en la prevención.

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.

Los datos experimentales sugieren que los signos clínicos tempranos son dependientes de la dosis y pueden ser causados por la inhibición de la cadena de respiratoria; mientras que los signos clínicos tardíos son dependientes del tiempo de infusión y son secundarios a la inhibición de la oxidación de ácidos grasos (8,13).

El SIP tiene una mayor incidencia en pacientes críticamente enfermos, en comparación con pacientes sanos que recibieron propofol para la anestesia de rutina; por lo tanto, la enfermedad crítica actúa como un factor de riesgo para que el propofol desencadene el síndrome.

El tratamiento consiste en la prevención; no obstante, para los casos ya establecidos, además de las medidas de soporte, la terapia de remplazo renal, el soporte cardiovascular, la oxigenación con membrana extracorpórea y la terapia de intercambio plasmático terapéutico, en los casos severos con colapso cardiovascular, son una alternativa terapéutica que se debe considerar.

Así es como recomendamos evitar infusiones mayores 4 mg/kg/h e infusiones de más de 48 h; sin embargo, en casos específicos de requerimiento de sedación prolongada, como lo es la infección respiratoria aguda por SARS-

CoV-2, debería realizarse un seguimiento estricto de las concentraciones de CPK y de lactato, para definir de manera temprana la posibilidad de suspender el fármaco y así evitar el desarrollo del síndrome.

## Financiamiento

no requerimos financiación para la realización de este artículo.

## Conflictos de intereses

Declaramos no tener conflictos de intereses.

## Referencias

1. Deters D, Metzler M, Morgan M, Pronovost E, Feider L. Propofol infusion syndrome associated with large-dose infusion for treatment of seizure activity. *Dimens Crit Care Nurs*. 2013;32(3):118-22.
2. Robinson JDC, Melman Y, Walsh EP. Cardiac conduction disturbances and ventricular tachycardia after prolonged propofol infusion in an infant. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31(8):1070-3. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2008.01138.x>
3. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1112-5>
4. Fallier-Becker P, Vollmer JP, Wolburg H, Haen S, Steiner J, Noell S, et al. Case report: Propofol-related infusion syndrome. *Ultrastruct Pathol*. 2017;41(1):106-7. <https://doi.org/10.1080/01913123.2016.1270783>
5. Darrouj J, Karma L, Arora R. Cardiovascular manifestations of sedatives and analgesics in the

critical care unit. *Am J Ther*. 2009;16(4):339-53. <https://doi.org/10.1097/01.pap.0000249925.76324.47>

6. Caracci B, Aranda F. Síndrome de infusión por propofol en el adulto. *Rev Chil Anest*. 2018;47(3):189-95. <https://doi.org/10.25237/revchilanestv47n03.05>

7. Schroepel TJ, Fabian TC, Clement LP, Fischer PE, Magnotti LJ, Sharpe JP, et al. Propofol infusion syndrome: a lethal condition in critically injured patients eliminated by a simple screening protocol. *Injury*. 2014;45(1):245-9.

8. Finsterer J, Frank M. Propofol is mitochondrion-toxic and may unmask a mitochondrial disorder. *J Child Neurol*. 2016;31(13):1489-94. <https://doi.org/10.1177/0883073816661458>

9. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009;13(5):1-10. <https://doi.org/10.1186/cc8145>

10. Loh NHW, Nair P. Propofol infusion syndrome. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2013;13(6):200-2.

11. Diaz JH, Prabhakar A, Urman RD, Kaye AD. Propofol infusion syndrome: a retrospective analysis at a level 1 trauma center. *Crit Care Res Pract*. 2014;2014:346968. <https://doi.org/10.1155/2014/346968>

12. Fodale V, La Monaca E. Propofol infusion syndrome: an overview of a perplexing disease. *Drug Saf*. 2008;31(4):293-303.

13. Vollmer JP, Haen S, Wolburg H, Lehmann R, Steiner J, Reddersen S, et al. Propofol related infusion syndrome: ultrastructural evidence for a mitochondrial disorder. *Crit Care*



- Med. 2018;46(1):e91-4. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002802>
14. Walli A, Poulsen TD, Dam M, Børglum J. Propofol infusion syndrome in refractory status epilepticus: a case report and topical review. *Case Rep Emerg Med.* 2016;2016:1-4. <https://doi.org/10.1155/2016/3265929>
  15. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(5):339-44.
  16. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Anesthesiol Clin.* 2011;29(4):567-85.
  17. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(8):2281-7.
  18. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: A review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs.* 2015;29(7):543-63.
  19. Eziefule A, Elshatanoufy S, Thakur M, Rocha F. Propofol-related infusion syndrome in the peripartum period. *Am J Perinatol Reports.* 2016;06(04):e368-71.
  20. Barbosa FT. Síndrome da infusão do propofol. *Rev Bras Anesthesiol* [internet]. 2007;57(5):539-42. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/rba/v57n5/09.pdf>
  21. Orsini J, Nadkarni A, Chen J, Cohen N. Propofol infusion syndrome: case report and literature review. *Am J Heal Pharm.* 2009;66(10):908-15.
  22. Kang TM, Nazario M, Edouard B. Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2002;36(9):1453-6.
  23. Mijzen EJ, Jacobs B, Aslan A, Rodgers MGG. Propofol infusion syndrome heralded by ECG changes. *Neurocrit Care.* 2012;17(2):260-4.
  24. Papaioannou V, Dragoumanis C, Theodorou V, Pneumatikos I. The propofol infusion "syndrome" in intensive care unit: from pathophysiology to prophylaxis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2008;59(2):79-86.
  25. Jorens PG, Van den Eynden GG. Propofol infusion syndrome with arrhythmia, myocardial fat accumulation and cardiac failure. *Am J Cardiol.* 2009;104(8):1160-2.
  26. Agrawal N, Rao S, Nair R. A death associated with possible propofol infusion syndrome. *Indian J Surg.* 2013;75(1 suppl.):407-8.
  27. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: A simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1417-25. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1905-x>
  28. Mallow Corbett S, Montoya ID, Moore FA. Propofol-related infusion syndrome in intensive care patients. *Pharmacotherapy.* 2008;28(2):250-8.
  29. Wolf AR, Potter F. Propofol infusion in children: when does an anesthetic tool become an intensive care liability? *Paediatr Anaesth.* 2004;14(6):435-8.
  30. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/260385>
  31. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.*

2006;19(4):404-10. <https://doi.org/10.1097/01.aco.0000236140.08228.f1>

32. Muzaiwirin M, Utariani A. Screening protocol of propofol infusion syndrome. *Indones J Anesthesiol Reanim.* 2020;2(2):67. <http://dx.doi.org/10.20473/ijar.V2I22020.67-76>

33. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth.* 2019;122(4):448-59. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025>

34. Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(5):544-51.

35. Mayette M, Gonda J, Hsu JL, Mihm FG. Propofol infusion syndrome resuscitation with extracorporeal life support: A case report and review of the literature. *Ann Intensive Care.* 2013;3(1):1-6.