



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Síndrome por Infusión de Propofol, una perspectiva en las Unidades de Cuidado Intensivo.

Camelo Pardo G (1), Ruiz Hernández G (1), Jiménez Orduz A (2), Archila Tibaduiza LJ (2).

(1) Universidad de Santander (UDES), Colombia.

(2) Hospital Internacional de Colombia HIC, Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lulle FOSCAL. Colombia.

Resumen

El propofol es uno de los agentes hipnóticos más utilizados en anestesia para procedimientos quirúrgicos debido a su inicio y reversión rápida, con gran importancia actualmente en las unidades de cuidado crítico para sedación dada la posibilidad de taquifilaxia en este tipo de pacientes. A pesar de tener un adecuado perfil de seguridad, existe relación directa entre dosis altas (>4mg/kg/hora) y prolongadas (>48 horas) con el Síndrome de Infusión de Propofol, una afección poco común y potencialmente mortal caracterizado primordialmente por acidosis metabólica, alteraciones cardiovasculares, rabdomiolisis e hiperkalemia. La incidencia de esta complicación se encuentra alrededor del 1.1%. El objetivo es realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome por infusión de propofol presentando la importancia de la prevención, diagnóstico y manejo de esta entidad con sus implicaciones en las unidades de cuidado intensivo. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed y Scielo de artículos actualizados y relevantes en inglés o español presentando la importancia de la prevención, diagnóstico y manejo farmacológico. **Conclusión.** El Síndrome Infusión de Propofol es una complicación rara con alta mortalidad por lo cual se debe establecer estrategias y protocolos intrahospitalarios destinados al manejo inmediato en casos de sospecha o diagnóstico de manera oportuna.

Introducción



El propofol es uno de los agentes hipnóticos más utilizados en anestesia para procedimientos quirúrgicos debido a su inicio y reversión rápida, con gran importancia actualmente en las unidades de cuidado crítico para sedación dada la posibilidad de taquifilaxia en este tipo de pacientes. A pesar de tener un adecuado perfil de seguridad, existe

relación directa entre dosis altas (>4mg/kg/hora) y prolongadas (>48 horas) con el Síndrome de Infusión de Propofol, una afección poco común y potencialmente mortal caracterizado primordialmente por acidosis metabólica, alteraciones cardiovasculares, rabdomiolisis e hiperkalemia. La incidencia de esta complicación se encuentra alrededor del 1.1%. El objetivo es realizar una revisión bibliográfica sobre el síndrome por infusión de propofol presentando la importancia de la prevención, diagnóstico y manejo de esta entidad con sus implicaciones en las unidades de cuidado intensivo. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed y Scielo de artículos actualizados y relevantes en inglés o español presentando la importancia de la prevención, diagnóstico y manejo

farmacológico. **Conclusión.** El Síndrome Infusión de Propofol es una complicación rara con alta mortalidad por lo cual se debe establecer estrategias y protocolos intrahospitalarios destinados al manejo inmediato en casos de sospecha o diagnóstico de manera oportuna.

El propofol es un alquifenol liposoluble usado en procedimientos quirúrgicos y en la sedación de los pacientes en estado crítico (1) (2) (3). Este anestésico se relaciona con el síndrome por infusión de propofol (SIP) una complicación infrecuente (1) (2) pero con mortalidad elevada, descrita por primera vez en la década de 1990 en niños con posteriores reportes en adultos (2) (3). Actualmente, su etiología aun no es clara (1) (2) y la presentación clínica es variable: lipemia, fiebre, hepatomegalia, más frecuente en niños y en adultos presencia de rabdomiólisis e hiperpotasemia (1). En general, 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) (1).

Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) presentan cambios metabólicos relacionados con la fisiopatología del SIP como el aumento del porcentaje de ácidos grasos libres, lo que permitiría seleccionar adecuadamente el riesgo/beneficio en cada paciente, sumado al hallazgo incidental de acidosis metabólica sin causa aparente, sospechando esta complicación en primera instancia (1) (2). El objetivo de esta revisión es presentar la importancia del síndrome por infusión de propofol dado que es una complicación en las UCI con alta mortalidad si no es diagnosticado de manera oportuna.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura mediante una revisión en las bases de datos de PubMed y Scielo de artículos actualizados y relevantes en inglés o español sobre el síndrome de infusión de propofol. Artículos con evidencia clara del efecto clínico, la prevención, diagnóstico, tratamiento farmacológico y las diferentes implicaciones en cada paciente.

Epidemiología

No está del todo clara la incidencia del SIP en los pacientes ingresados en UCI, ya que los datos disponibles derivan de múltiples reportes. Roberts y sus colegas (1) (3) encontraron una incidencia de 1.1 % en 11 centros médicos tratados con infusión de propofol durante al menos 24 horas, equivaliendo 3 o 4 pacientes por año en una UCI. En otro estudio se registró una incidencia del 17% y 31% en pacientes hospitalizados por status epiléptico refractario los cuales recibían dosis de al menos 5mg/kg/hora y 6mg/kg/minuto, respectivamente (4).

Se ha reportado mortalidad hasta de un 52% en niños y 48% en adultos, asociada de forma independiente con fiebre y hepatomegalia en niños y cambios en el electrocardiograma, hipotensión, hiperpotasemia, lesión cerebral traumática y una velocidad de infusión media de propofol > 5mg/kg/hora en adultos (1).

Fisiopatología

La fisiopatología del SIP es compleja y multifactorial (3) (5). Se caracteriza por lesiones y muerte celular secundaria al desequilibrio entre el suministro y la demanda de energía dentro de las células (3). El propofol interfiere con la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales por interrupción

específica a causa de la entrada deficiente de ésteres de acilcarnitina de cadena larga en las mitocondrias y la falla de la cadena respiratoria mitocondrial en el complejo 11 (5).

La afectación del musculo esquelético y cardiaco, conllevan a rabdomiólisis que conduce a la liberación y elevación de productos intracelulares como mioglobina, creatinina fosfoquinasa, potasio y ácido láctico, que pueden desencadenar o agravar el daño renal y la acidosis (3). En el trazado electrocardiográfico en casos severos se puede presentar bradicardia aguda, arritmias ventriculares refractarias hasta casos de asistolia (6).

En los pacientes con síndrome de Brugada se describe un mecanismo fisiopatológico planteado en el bloqueo de los canales de sodio, relacionado principalmente en pacientes con mutación de la subunidad alfa 5 del canal dependiente voltaje de sodio gen (SCN5A) por lo cual sugieren dosis seguras de inducción de 2 a 3mg/kg (7). En otros pacientes existe evidencia contradictoria con respecto al impacto del propofol en la repolarización cardíaca y el riesgo de Torsade de Pointes, con resultados en estudios experimentales que muestran que el propofol abrevió la repolarización sin desencadenar esta arritmia (8). El propofol inhibe los receptores β -adrenérgicos y bloquea los canales de calcio cardíaco, causando un estado de choque que puede evolucionar a un choque cardiogénico refractario, requiriendo catecolaminas intravenosas, que también pueden desencadenar o agravar el daño renal y la acidosis (3).

Factores de riesgo

Existe una fuerte asociación entre SIP y la infusión de propofol a dosis superiores a 4-5 mg/kg/hora y una duración de exposición superior a 48

horas (2) (4), siendo la dosis acumulada el principal factor de riesgo (2) (3) aunque también se han presentado casos en las unidades de cuidado crítico con velocidades bajas de infusión. Los pacientes con exposición a altas dosis de propofol indicado en la disminución de la presión intracraneal y en quienes, al mismo tiempo, se utiliza vasoactivos presentan doble riesgo. Existen otros factores adicionales en relación al SIP (Tabla 1).

Otros Factores		
-Obesidad: - Relación en el cálculo del propofol para la sedación según el peso corporal de cada paciente. - Pacientes con traumatismo craneoencefálico	-Uso de corticoides: Relación con mecanismo de activación del sistema ubiquitina-proteasoma, generando daño muscular a través del trastorno de los miofilamentos y reducción de la producción de energía.	- Los trastornos mitocondriales. - Sepsis. - Dieta rica en grasas y baja en carbohidratos. - Edad temprana.

Tabla 1. Factores riesgo síndrome por infusión de propofol.

Tratamiento

El tratamiento se inicia con la sospecha clínica, teniendo en cuenta que el poder reconocer tempranamente el síndrome mejora el pronóstico del paciente. 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 (9). Es importante conocer las pautas de sedación en el manejo de este tipo de pacientes (10). Ante la sospecha clínica de SIP se debe interrumpir la administración endovenosa del medicamento, realizar un cambio de infusión a benzodiazepinas o dexmedetomidina e iniciar medidas que permitan mantener estabilidad cardiorrespiratoria y corrección de la acidosis metabólica. En el abordaje inicial, los paraclínicos pueden reflejar acidosis láctica, hepatotoxicidad, aumentos en los niveles de triglicéridos, mioglobinuria,

troponina I, potasio, creatinina, azoemia, malonilcarnitina, acilcarnitina C5 (7) y creatinfosfoquinasa (CPK) (9) (12), siendo esta última una herramienta de detección eficaz (11). Sus manifestaciones clínicas van desde cambios hemodinámicos mínimos hasta colapso circulatorio con necesidad de soporte vital avanzado, reportes de fiebre alta continua superior a 38 grados centígrados, insuficiencia renal aguda (12), hipercapnia y taquicardia incontrolables de progresión gradual (13), patrones de electrocardiograma que consisten en ensanchamiento del complejo QRS, ondas T invertidas y fenocopia del síndrome de Brugada. En las alternativas de manejo en las unidades de cuidado crítico, la hemodiálisis o hemofiltración son técnicas útiles que permiten eliminar el propofol en conjunto a sus metabolitos tóxicos.

La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial debe ser considerada una terapia adecuada (14) en casos de inestabilidad hemodinámica, permitiendo la recuperación en estos pacientes sin alteraciones neurológicas posterior a la terapia, con adecuada calidad de vida, a pesar de ser un tratamiento con diferentes tipos de complicaciones (15). El personal clínico no debe perder de vista la posible necesidad de obtener imágenes neurológicas en pacientes sin respuesta al tratamiento siendo de importancia crítica detectar lesiones neurológicas, permitiendo el diagnóstico diferencial.

En pacientes con este tipo de complicación o sospecha de SIP deben ser hospitalizados, sometidos a estudios paraclínicos como: medición malonilcarnitina, acilcarnitina C5, creatinfosfoquinasa (CPK).

Conclusión

El síndrome por infusión propofol es una complicación rara, pero que presenta un alto porcentaje de mortalidad. Su principal factor de riesgo es la dosis acumulada de propofol alcanzada en infusiones altas y prolongadas superiores a 48 horas.

Su manifestación clínica es muy variable por lo cual la valoración, individualización, monitorización continua y la sospecha inicial son fundamentales en disminuir la mortalidad.

Las estrategias terapéuticas se establecen individualizando cada paciente, evaluando su compromiso e inestabilidad hemodinámica.

Bibliografía

1. Hemphill S, McMenamin L; Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anesth.* 2019 Apr; 122(4): 448-459. doi: [10.1016/j.bja.2018.12.025](https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025).
2. Sumi C, Okamoto A, Tanaka H, Nishi K, Kusunoki M, Shoji T, et al. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner. *PLoS One.* 2018; 13(2): e0192796. doi: [10.1371/journal.pone.0192796](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192796).
3. Dehesa-Lopez E, Irizar-Santana SS, Granado RC, Ortiz RV. Propofol Infusion Syndrome in the Postoperative Period of a Kidney Transplant. *Case Rep Nephrol.* 2019; 2019: 7498373. doi: [10.1155/2019/7498373](https://doi.org/10.1155/2019/7498373).
4. Hwang WS, Gwak HM, Seo DW. Propofol Infusion Syndrome in Refractory Status Epilepticus. *J Epilepsy Res.* 2013 Jun 30;3(1):21-7. doi: [10.14581/jer.13004](https://doi.org/10.14581/jer.13004). ([HTML](#))
5. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet.* 2001 Feb 24;357(9256):606-7. doi: [10.1016/S0140-6736\(00\)04064-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04064-2). ([PubMed](#))

6. Caracci B, Aranda F. Síndrome de infusión por propofol en el adulto. *Rev Chil Anest* 2018; 47: 189-195. DOI:10.25237/revchilanstv47n03.05. ([PDF](#))
7. Flamée P, Varnavas V, Dewals W, Carvalho H, Cools W, Bhutia JT, et al. Electrocardiographic Effects of Propofol versus Etomidate in Patients with Brugada Syndrome. *Anesthesiology*. 2020 Mar;132(3):440-451. doi: 10.1097/ALN.0000000000003030. ([PubMed](#))
8. Ellermann C, Konemann H, Wolfes J, Rath B, Wegner FK, Willy K, et al. Propofol abolishes torsade de pointes in different models of acquired long QT syndrome. *Sci Rep*. 2020 Jul 22;10(1):12133. doi: 10.1038/s41598-020-69193-7. ([PubMed](#))
9. Finsterer J, Frank M. Propofol Is Mitochondrion-Toxic and May Unmask a Mitochondrial Disorder. *J Chil Neurol*. 2016 Nov;31(13):1489-1494. doi: 10.1177/0883073816661458. ([PubMed](#))
10. Testerman GM, Chow TT, Easparam S. Propofol infusion syndrome: an algorithm for prevention. *Am Surg* 2011;77:1714–5. ([HTML](#))
11. Schroepel TJ, Clement LP, Barnard DL, Guerrero W, Ferguson MD, Sharpe JP, et al. Propofol Infusion Syndrome: Efficacy of a Prospective Screening Protocol. *Am Surg*. 2018 Aug 1;84(8):1333-1338 ([PubMed](#))
12. Shimada M, Sakamoto M. Propofol Infusion Syndrome Treated Successfully by Early Diagnosis. *Kyobu Geka*. 2020 Dec;73(13):1061-1064. ([PMC](#))
13. Ichikawa T, Okuyama K, Kamata K, Masui K, Ozaki M. Suspected propofol infusion syndrome during normal targeted propofol concentration. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):619-623. doi: 10.1007/s00540-020-02773-z. ([PubMed](#))
14. Katsuki M, Ozaki D, Narita N, Ishida N, Watanabe O, Cai S, et al. Unilateral posterior reversible encephalopathy syndrome characterized with a long and gradually exacerbating course over 3 years and that presented propofol infusion syndrome – A case report. *Surg Neurol Int*. 2021; 12: 19. doi: [10.25259/SNI_853_2020](#).
15. Vieira J, Frakes M, Cohen J, Wilcox S. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Transport Part 2: Complications and Troubleshooting. *Air Med J*. Mar-Apr 2020; 39(2):124-132. doi: 10.1016/j.amj.2019.09.009. ([HTML](#))

Correspondencia al autor

Gianmarco Camelo Pardo

gianmarconacional@hotmail.com

Médico General

Universidad de Santander (UDES), Colombia.

Aceptado para el blog en enero de 2022