

Síndrome por infusión de propofol en un adolescente

Syndrom due to propofol infusion in an adolescent

Dr. Yovaldy Barrio Cruz ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6531-2959>

¹Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández. Morón, Ciego de Ávila, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yovaldy1982@gmail.com

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un adolescente de 18 años de edad, con antecedente de salud aparente, atendido en el cuerpo de guardia del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández de Morón, provincia de Ciego de Ávila, con síntomas sugestivos de apendicitis aguda, por lo que fue intervenido quirúrgicamente. Una vez terminado el proceder tuvo parada cardíaca, lo cual se interpretó como un síndrome por propofol. Se decidió transferirlo a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde fue evolucionando favorablemente, con mejoría de todos los parámetros. A los 6 días lo trasladaron a la Unidad de Cuidados Intermedios y posteriormente egresó de la institución hospitalaria sin complicaciones.

Palabras clave: adolescente; intervención quirúrgica; propofol; síndrome por propofol; anestesia general; sedación.

ABSTRACT

The case report of an 18 years adolescent with history of apparent health is described. He was assisted in the emergency service of Roberto Rodríguez Fernández Teaching General Hospital from Morón, Ciego de Ávila, with suggestive symptoms of acute appendicitis, reason why he was surgically intervened. Once finished the procedure he had a cardiac arrest, which was interpreted as a syndrome due to propofol. It was decided to referred him to the Intensive Cares Unit, where he had a favorable clinical

course, with improvement of all parameters. Six days later he was transferred to the Intermediate Cares Unit and later on he was discharged from the hospital institution without complications.

Key words: adolescent; operation; propofol; syndrome due to propofol; general anesthesia; sedation.

Recibido: 28/07/2021

Aprobado: 06/10/2021

Introducción

El propofol (2, 6-diisopropilfenol) es un fármaco hipnótico-sedante, usado comúnmente para inducir anestesia general y sedación en las unidades de cuidados intensivos. El denominado síndrome por infusión de propofol (SIP) es una complicación rara, pero fatal. Si bien no existe una definición ampliamente aceptada, por lo general, la clínica consiste en una acidosis metabólica con anión gap aumentado, que no se explica por otra causa, además de arritmias cardíacas (especialmente de tipo Brugada), insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva, rabdomiólisis, hipercalemia y el antecedente de una infusión prolongada del fármaco.⁽¹⁾

A principios de la década de los 90 se describieron los primeros casos en pediatría y más tarde en adultos.⁽¹⁾ Debido a esto, la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos se pronunció contra el uso de propofol en infusiones continuas, por lo que en 2006 informó sobre el uso de una dosis máxima de 4 mg/kg/h.⁽²⁾ A su vez, la Agencia de Medicamentos de Europea recomendó buscar las manifestaciones clínicas sugerentes de dicho síndrome en pacientes con infusiones prolongadas.⁽³⁾

Aunque esta enfermedad siempre se relaciona con la dosis y el tiempo de la infusión, a continuación se comparte con la comunidad médica un paciente con un cuadro clínico típico, donde se usó propofol en emboladas.

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de un paciente de 18 años de edad, sin antecedentes previos de enfermedad, atendido en el cuerpo de guardia del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández de Morón, provincia de Ciego de Ávila, con síntomas sugestivos de apendicitis aguda, lo cual se corroboró y se realizó apendicectomía. Se aplicó anestesia general, inducción con propofol (2 dosis) y midazolam; relajación con succinilcolina; mantenimiento con sevoflurano, midazolam (3 dosis) y fentanilo (3 dosis), así como relajación con vecuronio (1 dosis), todo calculado según el peso del paciente, para un tiempo aproximado de operación de 45 minutos.

Una vez terminado el proceder quirúrgico, el adolescente presentó disminución de la frecuencia cardíaca, que no mejoró con la administración de atropina y tuvo una parada en asistolia. Se le dio reanimación hasta que recuperó el ritmo, pero le repitió el mismo evento en 2 ocasiones más, de manera que se solicitó la valoración por los intensivistas.

El paciente se encontraba bradicárdico, con deterioro hemodinámico, por lo que se apoyó con inotrópico (dobutamina 10 mcg/kg/min); también presentaba trastornos de la oxigenación, pues la saturación por oximetría de pulso era de 80 %, con modalidad asistoccontrolada y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) de 0,6.

Se decidió trasladarlo a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se le realizaron una serie de exámenes complementarios a saber:

- Hematocrito: 0,46/L
- Glucemia: 6,6 mmol/L
- Creatinina: 83,9 μ mol/L
- Exámenes de hemoquímica restantes: normales
- Gases en sangre:
- pH: 7,18 (acidemia mixta)

- Presión parcial de oxígeno (pO_2): 76,3 mmHg
- Presión parcial de CO_2 : 48,7 mmHg
- Bicarbonato (HCO_3): 18,9 mmol/L
- Exceso de base negativo: -7,3 mmol/L
- Anión GAP: 19 mEq/L
- Lactato: 3,1 mmol/L
- Índice de Kirby (pO_2/FiO_2): 127 mmHg
- Ionograma: Potasio (K): 5,8 mmol/L (hiperpotasemia leve)
- Electrocardiograma: bloqueo auriculoventricular de primer grado, infradesnivel del segmento ST en DII, DII y aVF, V2-V6, T negativa, DI, aVL y V2-V4, atribuible a deterioro hemodinámico (Fig. 1.)

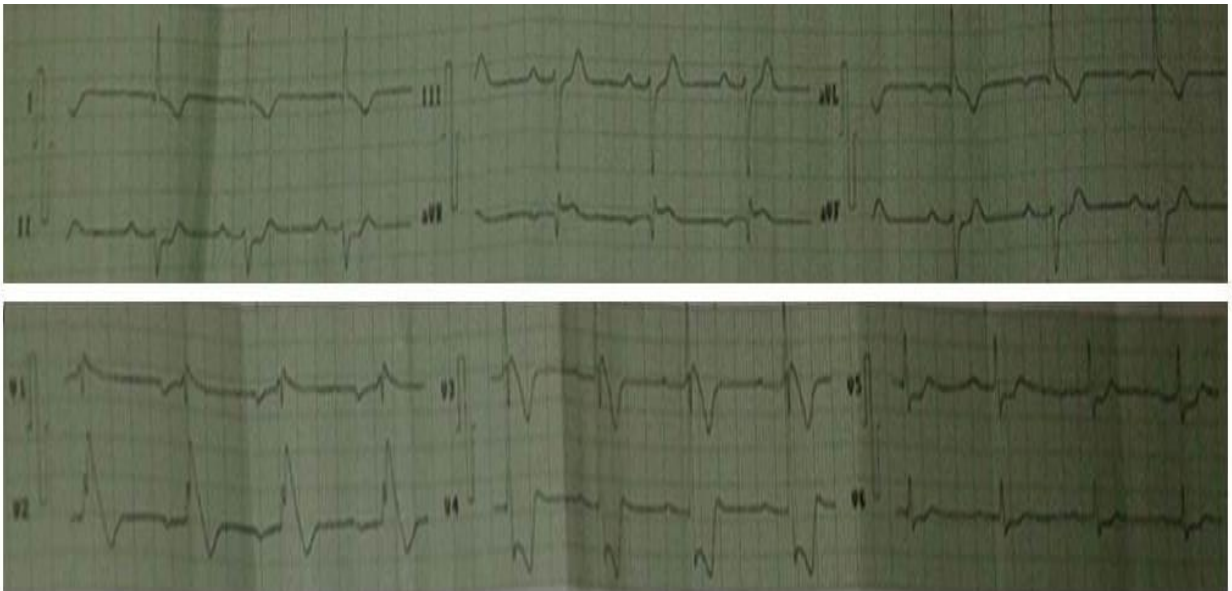


Fig. 1. Electrocardiograma

- Ecocardiograma: sin alteraciones agudas
- Radiografía anteroposterior de tórax: radiopacidad difusa y homogenea bilateral relacionado con edema pulmonar no cardiogénico (Fig. 2).

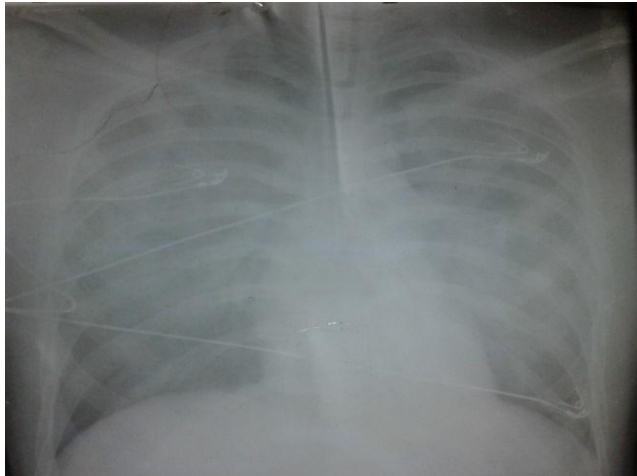


Fig.2. Radiografía anteroposterior de tórax. Observe radiopacidad difusa y homogenea bilateral, relacionado con edema pulmonar no cardiogénico.

Con todos estos elementos se llegó a la conclusión de que se trataba de un síndrome de propofol, por lo cual se indicó lo siguiente:

- Tratamiento para el trastorno de la oxigenación y el edema pulmonar, con aumento de la FIO_2 inicialmente, y el uso de maniobras de reclutamiento alveolar, mediante el ajuste de la presión positiva al final de la espiración (PEEP, por sus siglas en inglés).
- Cumplir los cuidados ante el síndrome posparada cardíaca.
- Mantener una hemodinamia adecuada con el uso de dobutamina, con la cual todos los cambios electrocardiográficos regresaron a la normalidad.
- Antibioticoterapia profiláctica, según la utilizada en pacientes con apendicitis no complicada.
- Cuidados de órganos y sistemas.

El paciente evolucionó favorablemente, con mejoría de los parámetros clínicos, electrocardiográficos, radiográficos y gasométricos. A las 72 horas lo separaron del respirador y se mantuvo con ventilación no invasiva por 48 horas. Al sexto día se trasladó a la Unidad de Cuidados Intermedios y posteriormente egresó de la institución hospitalaria sin complicaciones.

Comentarios

El SIP es poco frecuente, pero extremadamente grave. Se caracteriza por estado de choque y disfunción múltiple de órganos, atribuible a la infusión del fármaco.⁽⁴⁾ Su incidencia real es desconocida, ya que la mayoría de los datos provienen de informes de casos, además de que no se cuenta con criterios unificados para su diagnóstico. Algunos autores^(5,6) describieron una incidencia de 10 % en adultos neurocríticos tratados con propofol y de 31 % en quienes recibieron dosis superiores a 6 mg/kg/h; mientras que en un estudio prospectivo más reciente fue mucho menor (1,1 %), pero los pacientes incluidos habían recibido dosis más bajas.^(7,8)

Por otra parte, la mortalidad oscila de entre 30-80 % y como factores de riesgo determinantes figuran: dosis acumulada de propofol, síntomas cardíacos, hipotensión arterial, fiebre, acidosis metabólica, insuficiencia renal, edad avanzada y traumatismo craneoencefálico.^(5,8,9)

En este adolescente, sin antecedente de enfermedad que pudiera considerarse un factor de riesgo para dicha complicación, y sin haberse utilizado infusión de propofol a dosis altas o por tiempo prolongado, sino en embolada, y teniendo en cuenta, además, los trastornos gasométricos, electrocardiográficos y pulmonares, se consideró que el diagnóstico más probable era SIP.

La fisiopatología de este síndrome es incierta y, probablemente, multifactorial. La causa principal de la lesión y de muerte celular parece ser el desequilibrio entre la oferta y la demanda energéticas. Este agente anestésico interfiere con la fosforilación oxidativa, de manera que provoca el desacople de la cadena respiratoria mitocondrial e impide la betaoxidación de ácidos grasos por inhibición de la actividad de la carnitina palmitoiltransferasa de tipo 1.⁽⁷⁾

Esto determina un déficit energético-celular y promueve la acumulación de ácidos grasos libres en distintos órganos, lo cual afecta, especialmente, a las células musculares, esqueléticas y cardíacas, a la vez que provoca lisis celular, desarrollo de rabdomiólisis y disfunción miocárdica, respectivamente.⁽⁸⁾

Asimismo, la rabdomiólisis conlleva a la liberación de productos intracelulares como mioglobina, creatinfosfoquinasa (CPK), potasio y ácido láctico, lo que puede generar o agravar una insuficiencia renal. En tanto, el propofol inhibe los receptores betaadrenérgicos y bloquea los canales de calcio cardíacos, de ahí que favorece el desarrollo de las manifestaciones cardiovasculares.⁽⁹⁾ Son frecuentes las arritmias cardíacas, principalmente la bradicardia y las alteraciones electrocardiográficas similares a las observadas en el síndrome de Brugada (elevación del segmento ST en V1-V3).⁽¹⁰⁾

Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de SIP son la disminución de las reservas de carbohidratos y el estrés propio por la enfermedad crítica. Por lo tanto, los pacientes neurocríticos parecen muy susceptibles a que se les desarrollen formas letales de SIP, lo que podría estar vinculado con la gran descarga endógena y con la administración exógena de catecolaminas.^(5,10)

Las dosis elevadas de propofol (tasa de infusión y duración de esta) constituyen el principal factor de riesgo del SIP y del aumento de la mortalidad por esta causa.^(5,8) En concordancia con lo anterior, los autores recomiendan que la dosis no debe superar los 4 mg/kg/h, por no más de 48 horas;^(7,8,9) no obstante, el SIP puede desarrollarse tras la administración de dosis menores durante períodos de tiempo más cortos. Así, al revisar la bibliografía se observó que este paciente presentó el cuadro clínico típico del síndrome por propofol, como ya se describió anteriormente. Otros posibles factores de riesgo son la existencia de enfermedades graves, especialmente neurológicas, el uso de vasopresores o glucocorticoides, el déficit de hidratos de carbono y el antecedente de cardiopatía;⁽¹⁰⁾ igualmente, las alteraciones mitocondriales subyacentes representan un riesgo aumentado,⁽⁹⁾ lo cual no se pudo comprobar en dicho paciente.

No existe un tratamiento específico establecido. Lo primero consiste en suspender la administración del fármaco y como medida de sostén hemodinámico se incluye el apoyo vasopresor con catecolaminas, que puede requerir la utilización de un marcapasos externo en caso de bradiarritmias refractarias.⁽¹⁰⁾

En relación con esto último, se sugiere que en los casos más graves debería considerarse el uso de milrinona, glucagón o calcio, así como de oxigenación por

membrana extracorpórea. De igual manera, para el daño renal y la hiperpotasemia suele necesitarse tratamiento sustitutivo de la función renal; aunque se plantea que tanto la hemodiálisis como la hemofiltración podrían ser útiles para eliminar el propofol y sus metabolitos. Se recomienda mantener un aporte de carbohidratos de entre 6-8 mg/kg/minuto.^(9,10)

El síndrome por infusión de propofol resulta poco frecuente, pero potencialmente letal. Si bien el riesgo se incrementa según la velocidad de la infusión y la duración del tratamiento, el cuadro clínico puede desarrollarse con infusiones cortas a dosis menores de 4 mg/kg/h, lo que obliga a sospechar la existencia de dicho síndrome, incluso, después de haberlo usado en embolada; asimismo, en todo paciente tratado con propofol deben monitorearse los elementos que sugieran su aparición (electrocardiograma, determinación sanguínea de lactato, CPK y triglicéridos, entre otros).

Referencias bibliográficas

1. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F, Access O. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. Crit Care. 2015 [citado 09/04/2019];19:398. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4642662/>
2. Diprivan® (propofol 1 %) inyectable emulsion, USP, 2017 [citado 09/04/2019] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/019627s066lbl.pdf
3. EMA. Diprivan® 1 % e 2 % (Propofol). Lake Drive. Ireland: Aspen Pharma; 2017.
4. Van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2017 [citado 11/05/2020];136:232-68. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/cir.0000000000000525>

5. Subirà González A, Fernández Morales M, Sánchez Royo E, Boliart de San Félix Y, Vila Lolo C, et al. Propofol infusion; are high doses always required? *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2020 [citado 20/01/2021];67(3):163-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111374/>
6. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a estructured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019 [citado 09/04/2020]; 122(4):448-59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30857601/>
7. 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 [citado 24/11/2020];46(1):91-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29252954/>
8. Lonnqvist PA, Bell M, Karlsson T, Wiklund L, Hoglund AS, Larsson L. Does prolonged propofol sedation of mechanically ventilation COVID-19 patients contribute to critically illness myopathy? *Br J Anaesth*. 2020 [citado 20/01/2021]; 125(3): e334–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284264/>
9. 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 [citado 15/06/2020]; 2016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27493812/>
10. Lu L, Xiong W, Zhang Y, Xiao Y, Zhou D. Propofol-induced refractory status epilepticus at remission age in benign epilepsy with centrotemporal spikes: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019 [citado 12/07/2021]; 98(27). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277145/>

