



Síndrome de infusión de propofol y COVID-19. Reporte de caso

Propofol and COVID-19 infusion syndrome. Case report

Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada,*

Dr. Daniel Iván Becerra-Martínez,‡

Dr. Ángel Mauricio Guzmán-García,§ Dra. Brenda Vereza-Martínez,§

Dr. Raúl Carrillo-Esper,¶ Dr. Daniel Franco-del Aguila||

Citar como: Espinoza de los Monteros-Estrada I, Becerra-Martínez DI, Guzmán-García AM, Vereza-Martínez B, Carrillo-Esper R, Franco-del Aguila D. Síndrome de infusión de propofol y COVID-19. Reporte de caso. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (1): 61-66. <https://dx.doi.org/10.35366/108624>

RESUMEN. La forma grave de neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19) cursa en la mayoría de los casos con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Es necesario emplear sedación durante su ventilación mecánica, el propofol es el que más de utiliza por su farmacocinética y farmacodinamia. El propofol es un anestésico que se usa ampliamente en las unidades de cuidados intensivos. Su empleo puede provocar un efecto adverso poco frecuente, pero en extremo grave, conocido como síndrome por infusión de propofol (SIP), el cual se encuentra estrechamente asociado a la velocidad de infusión aunado a factores de riesgos propios del paciente. Se caracteriza principalmente por inestabilidad hemodinámica, acidosis láctica y por progresión a disfunción multiorgánica. Se presenta un caso de SIP en paciente con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) secundario a SARS-CoV-2 que desarrolla esta complicación asociada a la sedación. Se discute fisiopatológica clínica y consideraciones que deberán tomarse en cuenta al momento de su utilización en infusión continua.

ABSTRACT. The severe form of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19) occurs in most cases with acute respiratory distress syndrome (ARDS), requiring the use of sedation during mechanical ventilation, with propofol being the most widely used for its pharmacokinetics and pharmacodynamics. Propofol is a widely used anesthetic in intensive care units (ICU). Its use can cause an infrequent but extremely serious adverse effect, known as propofol infusion syndrome (PRIS), which is closely associated with the speed of infusion coupled with risk factors specific to the patient, the clinical features of PRIS are hemodynamic instability, lactic acidosis and with progression to multi-organ dysfunction. We present a case of SIP in a patient with acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to SARS-CoV-2 who develops this complication associated with sedation, discusses clinical pathophysiology and considerations that should be taken into account when using it in continuous infusion.

INTRODUCCIÓN

Un coronavirus que no había sido identificado antes, denominado en forma provisional 2019-nCoV (un acrónimo de 2019 novel coronavirus) y después renombrado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) surgió en el centro de China en diciembre de 2019. La enfermedad causada por este virus se ha llamado COVID-19 (una sigla de coronavirus disease 2019). El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró que la COVID-19 era una urgencia sanitaria mundial y el 11 de marzo de 2020 anunció oficialmente que COVID-19 era una pandemia (epidemia mundial) (Figura 1)⁽¹⁾.

La infección grave por SARS-CoV-2 (COVID-19) cursa en la mayoría de los casos con un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) grave, se estima que entre 10% y 15% de

Palabras clave:

SARS-CoV-2, COVID-19, síndrome de disfunción respiratoria aguda (SDRA), propofol, síndrome de infusión del propofol (SIP).

Keywords:

SARS-CoV-2, COVID-19, acute respiratory dysfunction syndrome (ARDS), propofol, propofol infusion syndrome (SIP).

* Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Secretaría de Marina, Armada de México. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Naval de Puerto Vallarta, Jalisco. Anestesiología-Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Punta Mita Hospital, Nayarit.

‡ Unidad de Urgencias, Hospital IMSS No. 42, Unidad de Urgencias, Punta Mita Hospital, Nayarit.

§ Médico Cirujano Naval. Secretaría de Marina, Armada de México. Hospital Naval de Puerto Vallarta, Jalisco.

¶ Academia Nacional de Medicina de México. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la UTI, HMG Hospital Coyoacán.

|| Especialista en Medicina de Urgencias. Subdirector Médico de Punta Mita Hospital. Jefe del Departamento de Urgencias en Punta Mita Hospital.

Correspondencia:

Dra. Isis Espinoza de los Monteros-Estrada

Departamento de Medicina Crítica. Acceso a Punta de Mita Núm. 1, CP 63734, Bahía de Banderas, Nayarit, México.
E-mail: draespinoza@puntamitahospital.com

Recibido: 01-09-2020
Aceptado: 27-11-2020



los pacientes ingresados en el hospital con neumonía causada por el virus SARS-CoV-2 ingresan a una UCI, y 90% de éstos requieren intubación y ventilación mecánica, por lo general durante al menos dos o tres semanas, lo que requiere el empleo de sedación profunda en fases iniciales⁽²⁾. Este nivel profundo de sedación debe mantenerse durante el menor tiempo posible para evitar complicaciones derivadas de la sobredosificación, reduciéndose las dosis de fármacos sedantes al valorar la situación de gravedad de la función respiratoria. Por lo tanto, debemos realizar una sedación personalizada, dinámica y secuencial, adaptada a la evolución clínica y respiratoria del paciente⁽³⁾.

El propofol es un fármaco hipnótico-sedante, popularmente utilizado como inductor en anestesia general como mantenimiento en el modelo de anestesia total intravenosa (TIVA), y como sedación en la unidad de cuidados intensivos⁽⁴⁾. Una complicación rara, pero potencialmente fatal es el denominado síndrome de infusión de propofol (SIP), caracterizado por la inestabilidad hemodinámica, acidosis láctica y rabdomiólisis que pueden desarrollar disfunción multiorgánica que llevan a la muerte del paciente, el principal factor de riesgo de su desarrollo es la infusión prolongada (> 48 horas) de dosis

elevadas de propofol (> 4 mg/kg/hora); sin embargo, hay casos de pacientes que desarrollan el síndrome aun con dosis relativamente bajas por períodos breves⁽⁵⁾.

Presentamos el reporte de caso de un paciente con SDRA secundario a SARS-CoV-2, que presenta síndrome de infusión de propofol, a pesar de tener infusión de propofol con dosis menores que las descritas en el síndrome y por un corto período.

CASO CLÍNICO

Masculino de 38 años de edad refiere hipertensión de reciente diagnóstico hace dos meses, sin tratamiento por el momento, peso de 78 kg, talla 1.65 m con índice de masa corporal (IMC) 28.7. Se realiza valoración médica por presentar odinofagia, fiebre no cuantificada, tos, cefalea, ataque al estado general, refiere ocasionalmente disnea de medianos esfuerzos y dolor torácico. Signos vitales a su llegada a urgencias: saturación de oxígeno (SO₂) 96%, frecuencia cardíaca (FC) 115 latidos por minuto, frecuencia respiratoria (FR) 28 respiraciones por minuto, temperatura (T) 38.1 °C, paraclínicos con leucocitos 5.4 10⁹/L, linfocitos

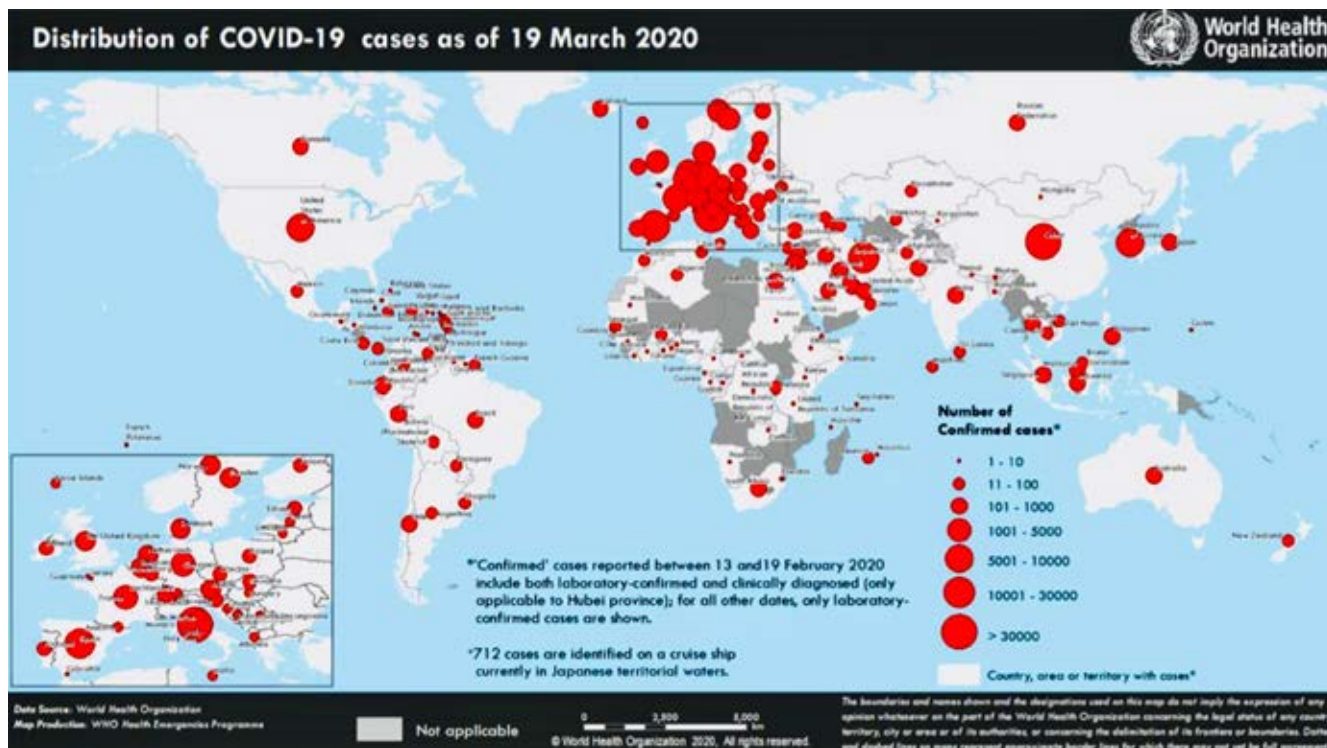


Figura 1: El SARS-CoV-2 es el responsable de la pandemia declarada por la OMS el 11 de marzo de 2020; se está extendiendo por todo el mundo sin tener en cuenta fronteras ni ideologías o religiones. El brote inicial en Wuhan se extendió rápidamente afectando a otras partes de China y pronto se detectaron casos en prácticamente todos los países del mundo.

Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2

Figura 2:

A) Radiografía de tórax con discreto aumento de la trama broncoalveolar.
B) En tomografía axial computarizada simple de tórax se visualizan múltiples opacidades pulmonares con patrón en vidrio despulido que se distribuyen de manera difusa en ambos lados, hallazgos típicos de afectación pulmonar por COVID-19 (CORADS 5).

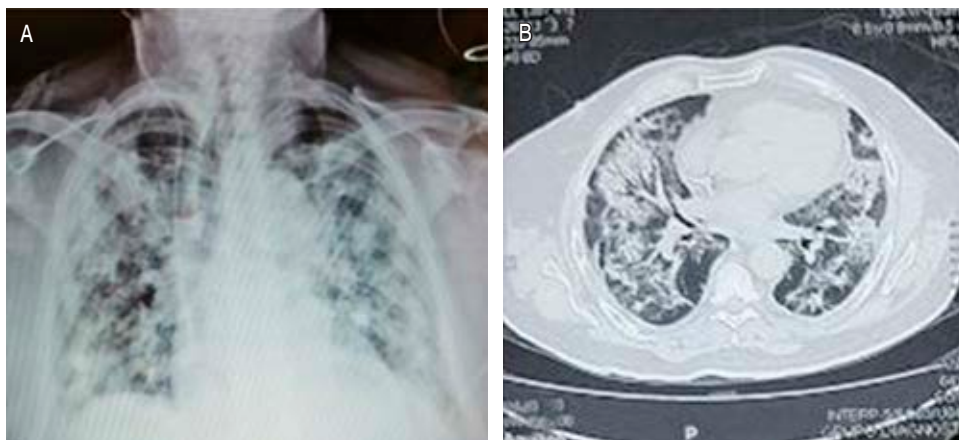


Figura 3:

A) Orina de coloración verdosa, una reacción idiosincrásica de la infusión de propofol producida por la eliminación de metabolitos fenólicos de éste en la orina. **B)** La coloración verdosa desapareció de forma progresiva pasados dos días tras la suspensión del fármaco.

1.3 10^9 /L (28%) AST 17 mg/dL, ALT 18 mg/dL, gamma glutamil transferasa (GGT) 48 U/L, albúmina 3.1 g/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) 223 U/L, proteína C reactiva positiva. En estudios de imagen se observa radiografía de tórax con discreto aumento de la trama bronco-alveolar, se realiza tomografía simple de tórax reportando múltiples opacidades pulmonares con patrón en vidrio despulido que se distribuyen de manera difusa en ambos lados, pero con predominio basal izquierdo, hallazgos típicos de afectación pulmonar por COVID-19 (CO-RADS 5) (*Figura 2*).

Se ingresa al área de hospitalización COVID-19, se inicia manejo con protocolo de hidroxiclороquina, azitromicina, cefalosporina, tromboprolifaxis mecánica y farmacológica. Se realizó hisopado nasofaríngeo para prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) SARS-CoV-2 positiva. Cursa con deterioro respiratorio el día tres de estancia hospitalaria con acentuación el día cinco, incremento en el

trabajo respiratorio y criterios de SDRA grave, por lo que se realiza manejo avanzado de la vía aérea y ventilación mecánica con inducción en secuencia rápida con: propofol ($2 \text{ mg} \times \text{kg}$ de peso ideal), fentanilo ($2 \mu\text{g} \times \text{kg}$ peso ideal) y rocuronio ($0.15 \text{ mg} \times \text{kg}$ de peso ideal), sin complicaciones durante intubación, se continúa sedación y analgesia a base de fentanilo con velocidad de infusión de 0.1 mg/kg/min y propofol a 1.5 mg/kg/hora , con monitoreo de sedoanalgesia por monitoreo de índice bispectral (BIS), manteniendo niveles entre 45 y 55 de índice bispectral, con necesidad de incremento máximo de infusión de propofol a 2 mg/kg/hora para mantener meta de monitoreo de BIS.

Durante las primeras 48 horas bajo ventilación mecánica invasiva y sin requerimiento de incrementar infusión de analgesia, se mantiene estable con requerimiento de bajas dosis de vasopresor (norepinefrina a $0.07 \mu\text{g/kg/min}$); sin embargo, presenta alteraciones electrocardiográficas, diuresis de carac-

terísticas macroscópicas de coloración verdosa, paraclínicos con hiperpotasemia (K^+ 5.4 mmol/L), hipertrigliceridemia reportados > 500 mg/dL, alanina transferasa (ALT) 102, aspartato transferasa (AST) 98. Se apoyó el diagnóstico por presencia de acidosis metabólica con hiperlactatemia (6 mEq/L), rabdomiólisis [creatina fosfoquinasa (CPK)] 1,000 UI/L, resto de laboratorios en parámetros normales, sin evidencia de disfunción orgánica (*Figuras 3 y 4*).

Se protocoliza cuadro clínico, por lo que se realiza diagnóstico diferencial planteándose SIP, se suspende propofol, y se continúa sedación con dexmedetomidina con infusión de mantenimiento de 0.4 μ g/kg/hora. A las 24 horas posterior a suspensión de propofol, la hidratación presenta mejoría con normalización de valores en alteraciones bioquímicas reportadas, ante la mejoría de cuadro inicial de SDRA (mejoría en índices de oxigenación PaO_2/FiO_2 y disminución en requerimientos de parámetros en ventilación mecánica) y resolución de SIP se decide su extubación, con un total de cinco días bajo ventilación mecánica, sin complicaciones aparentes, continuando apoyo con mascarilla Venturi FiO_2 60%. Paraclínicos de control con evidente disminución de triglicéridos al tercer día posterior a suspensión de propofol. El paciente cursó con adecuada evolución clínica con buena dinámica respiratoria, por lo que se decide su egreso al día 13 de estancia intrahospitalaria, sin complicaciones.

DISCUSIÓN

El síndrome de infusión de propofol (SIP) constituye una entidad poco frecuente; sin embargo, es extremadamente grave, se caracteriza por choque y disfunción orgánica múltiple secundaria a la infusión de propofol⁽⁶⁾.

Los primeros casos fueron descritos en pacientes pediátricos a principios de la década de 1990 y posteriormente con reportes en adultos⁽⁷⁾. Debido 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⁽⁸⁾. A su vez, la Agencia de Medicamentos Europea [*European Medicines Agency* (EMA)] recomienda la búsqueda intencional de signos que sugieran SIP en pacientes con infusiones prolongadas de propofol.

La incidencia real del SIP es desconocida y la mayoría de la evidencia surge de reportes de casos aislados. Aunado a esto, la falta de criterios diagnósticos unificados hace que los datos clínicos disponibles sean extremadamente heterogéneos⁽⁹⁾.

Cremer⁽⁶⁾ y colaboradores detectaron una incidencia de 10% en pacientes neurocríticos en infusión continua de propofol, se encontró una asociación con pacientes que recibían dosis mayores de 6 mg/kg/hora.

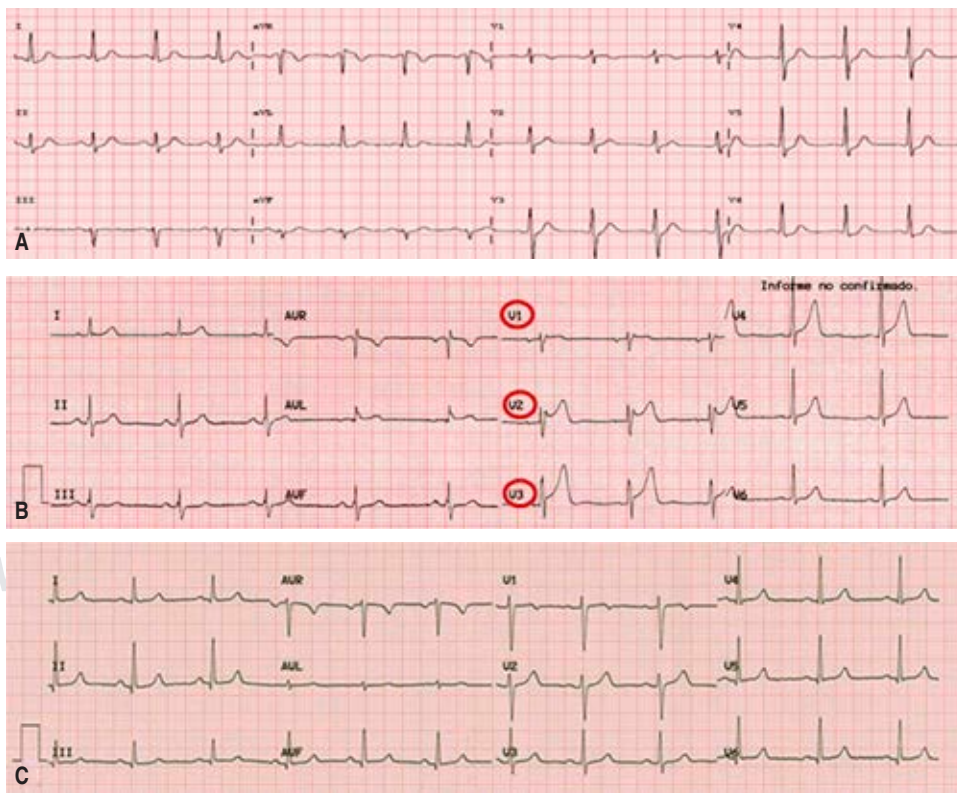


Figura 4:

- Cambios electrocardiográficos.
A) Electrocardiograma al ingreso sin alteraciones aparentes. **B)** Elevación del segmento ST en V1-V3 y bradicardia durante síndrome de infusión de propofol. **C)** Electrocardiograma con reversión de cambios electrocardiográficos posterior a resolución de cuadro.

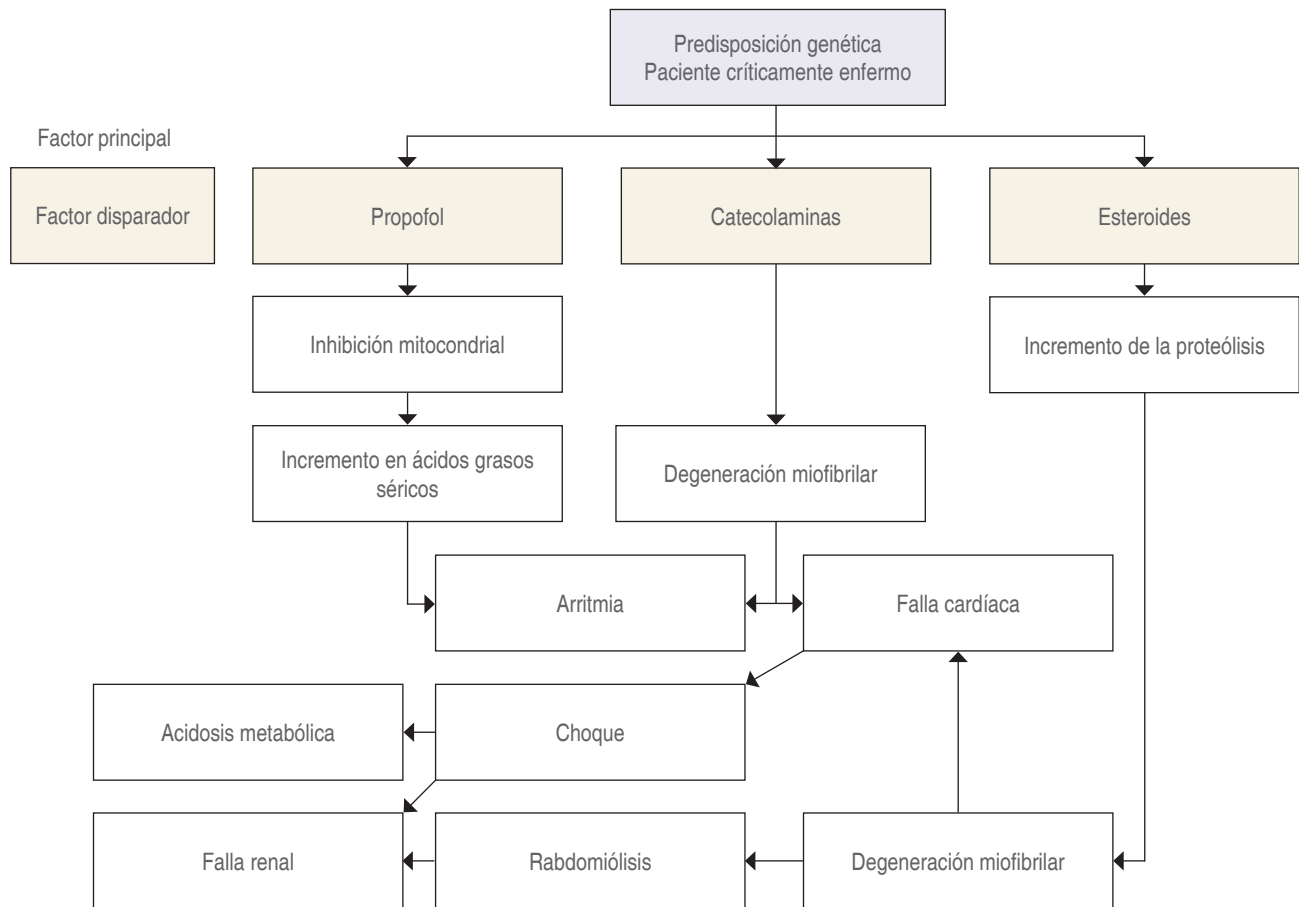


Figura 5: Fisiopatología del síndrome de infusión de propofol (SIP). Factores genéticos y enfermedad crítica son las principales causas predisponentes a su desarrollo, las catecolaminas y los glucocorticoides son los principales disparadores que precipitan las alteraciones sistémicas asociadas al SIP.

La fisiopatología aún no se dilucida; sin embargo, se plantean hipótesis con el fin de comprender los procesos implicados. Se ha identificado que la clave del mecanismo patogénico es el desbalance entre la producción y gasto energético, así, en pacientes críticos hay un aumento en la demanda energética. Se ha observado que la baja reserva de carbohidratos es un factor de riesgo, se pone en marcha la movilización de reserva lipídica para suplir la demanda energética por vía lipólisis. El propofol se administra en formulación lipídica al 1%. Los ácidos grasos libres han sido identificados como proarritmogénicos⁽⁸⁾. Se plantea la hipótesis de la similitud estructural del propofol con la coenzima Q10 implicada en la respiración mitocondrial, conjetura que deriva en el desacoplamiento directo de la cadena de respiración mitocondrial o desacoplamiento del metabolismo de ácidos grasos, del transporte de electrones por inhibición conjunta del citocromo II + III, sin disminución de actividad o concentración de cada complejo por separado (Figura 5).

Tabla 1: Factores de riesgo de desarrollar SIP.

Propofol	Infusión durante > 48 horas continuas Dosis > 4mg/kg/hora Dosis total: > 360 mg/kg
Paciente	Pediátrico Enfermo crítico Neurocríticos Déficit de carbohidratos Niños Desnutrición crónica Geriátricos
Concomitante	Uso de esteroides Infusión de catecolaminas
SIP = síndrome de infusión de propofol.	

Se ha observado elevación significativa de creatininfosfoquinasa, troponinas, pruebas de funcionamiento hepático, lactato, lípidos, mioglobina, potasio, producto del desabasto de carbohidratos primarios, consecuente desacoplamiento

directo de cadena respiratoria mitocondrial por propofol, lo cual origina destrucción celular principalmente muscular, evento que finaliza en el depósito extracelular de su contenido, que explica el aumento sérico de dichos elementos y como consecuente clínica, falla renal aguda e hipercalemia, por destacar algunos⁽⁹⁾.

Experimentalmente las catecolaminas aumentan el gasto cardíaco, disminuyen la concentración plasmática de propofol asociado a reversión farmacológica, surgiendo la necesidad de aumento en la dosis de propofol para mantener rango terapéutico adecuado y en consecuencia aumento en el riesgo de desarrollar SIP. Se ha hecho el diagnóstico de SIP en pacientes con dosis superiores a 4 mg/kg/hora o tiempos prolongados de más de 48 horas. Clínicamente se puede encontrar bradicardia aguda resistente a tratamiento que progresa a asistolia. El propofol obstaculiza el funcionamiento de los receptores B adrenérgicos y causa alteración en canales de calcio dependientes de voltaje, causando efecto de supresión en la actividad simpática nerviosa, deterioro cardíaco, disminución de la contractilidad cardíaca y la respuesta a catecolaminas^(9,10).

Los reportes de mortalidad atribuible al SIP oscilan entre 30% y 80%. La dosis acumulada de propofol, la presencia de síntomas cardíacos, hipotensión arterial, fiebre, acidosis metabólica, falla renal y la edad avanzada son factores de riesgo que aumentan la mortalidad del SIP. Nuestro paciente presentaba factores de riesgo de desarrollar SIP (catecolaminas, esteroides), si bien la dosis de infusión continua así como el tiempo de infusión eran menores que lo descrito en la literatura⁽¹⁰⁾.

Roberts⁽¹¹⁾ y su equipo dieron seguimiento de pacientes que recibieron infusión de propofol por más de 24 horas y encontraron una incidencia de SIP de 111% (11 de 1.017), con una mortalidad asociada a 18%, siendo el tiempo promedio de presentación del síndrome al tercer día de infusión continua de propofol y asociado a mayor puntuación en la escala de APACHE (*acute physiology and chronic health evaluation*). En 90% de los casos el síndrome se desarrolló como parte

de sedación en UCI y sólo en 10% de los casos el síndrome apareció como parte de una anestesia. Dentro de los factores de riesgo de desarrollar SIP se encuentra, en primer lugar, el antecedente claro de una infusión continua de propofol. Sumado a esto existen factores relacionados con el paciente y condiciones concomitantes que podrían aumentar la incidencia o mortalidad del SIP⁽¹²⁾ (*Tabla 1*).

Si bien no existe un tratamiento específicamente establecido para SIP, la primera medida a realizar debe consistir en la suspensión del fármaco de manera inmediata. Proporcionar medidas de sostén orgánico según las disfunciones presentes, principalmente el apoyo hemodinámico, incluso en algunos casos se ha reportado la necesidad de marcapasos externo por la presencia de bradiarritmias refractarias; en cuadros graves ha sido necesario el uso de milrinona, glucagón e incluso la implementación de apoyo con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés)⁽⁵⁾. Respecto a la disfunción renal grave e hiperpotasemia, se implementa terapia sustitutiva renal. Se recomienda incrementar el aporte de carbohidratos⁽¹⁰⁾.

CONCLUSIÓN

En suma, el SIP es un cuadro poco frecuente, pero potencialmente letal. Si bien el riesgo se incrementa a mayor velocidad de infusión y duración del tratamiento, el cuadro puede desarrollarse con infusiones cortas a dosis menores de 4 mg/kg/h. Se debe mantener un alto índice de sospecha en todo paciente tratado con propofol, monitoreando en forma diaria elementos que sugieran su aparición (electrocardiograma, determinación sanguínea de lactato, CPK, triglicéridos, etc.). Con seguridad se pondrá de manifiesto un incremento de casos de SIP en hospitales donde actualmente se atienden pacientes COVID, en el que el propofol tiene un papel fundamental en la sedación del paciente con SDRA grave, por lo que deberá tenerse una alta sospecha de su presentación y disminuir los factores que coadyuvan al desarrollo de este síndrome.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. WHO. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
2. CDC. Interim infection prevention and control recommendations for patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) or persons under investigation for 2019-ncov in healthcare settings. 2020.
3. Sun Q, Qiu H, Huang M. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu province. *Ann Intensive Care*. 2020;10:33. Available in: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00650-2>
4. Krajeová A, Waldauf P, Andil M, et al. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19:398-407.
5. Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:544-551.
6. Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet*. 2001;357:117-118.
7. Fresenius Kabi. Diprivan (propofol 1%) injectable emulsion USP. Lake Zurich, IL. 2017:1-54.
8. EMA. Diprivan 1% e 2% (propofol). Lake Drive, Ireland: Aspen Pharma; 2017.
9. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:404-410.
10. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, et al. Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. *Crit Care Res Pr*. 2015;2015:1-10.
11. Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care*. 2009;13:169-179.
12. Corbett SM, Moore J, Rebeck JA, et al. Survival of propofol infusion syndrome in a head-injured patient. *Crit Care Med*. 2006;34:2479-2483.