

Síndrome por Infusión de Propofol en un caso de estatus epiléptico refractario

Propofol Infusion Syndrome in a refractory epileptic status case

Nathalie López^a, Anamaría Correa^b, Romina Ammann^c,
Adriana Diettes^d, Rodrigo Riveros^e, Francisco Torres^e

^aUniversidad de Valparaíso de Chile, Residente Anestesiología y Reanimación

^bUniversidad de Valparaíso de Chile, Hospital Carlos Van Buren, Jefe Cátedra de Anestesiología y Reanimación. Anestesióloga Pediátrica

^cUniversidad De Valparaíso de Chile, Escuela De Medicina, Estudiante Pregrado Medicina

^dUniversidad de Valparaíso de Chile, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, Jefe de Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos.

Médico Intensivista Pediátrico

^eHospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile, Médico Neuroradiólogo

Recibido el 25 de septiembre de 2017; aceptado el 11 de abril de 2018

Resumen

Introducción: El síndrome por infusión de propofol (SIP) es una reacción adversa poco frecuente, pero potencialmente letal descrita por la utilización de dicho fármaco en infusión intravenosa (IV) continua. El diagnóstico se basa en la combinación de acidosis metabólica, rabdomiólisis, hiperkalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmias e insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva. **Objetivo:** Presentación de un caso clínico de SIP y revisión de literatura. **Caso clínico:** Paciente femenino de 6 años de edad con antecedentes de epilepsia secundaria a extensa alteración del desarrollo cortical hemisférico derecho. Presentó estatus epiléptico refractario que requirió ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos para soporte vital y tratamiento, el que incluyó como terapia de tercera línea infusión intravenosa continua de propofol en dosis progresivas hasta alcanzar una tasa 10 mg/kg/h. Cursó con compromiso hemodinámico y a las 24 h de iniciado el tratamiento se observó alza de la creatinifosfokinasa (CK), acidosis metabólica y lactacidemia elevada, y luego de descartar otras causas se planteó el diagnóstico de SIP por lo que se suspendió la droga, logrando estabilización hemodinámica a las 24 h. **Discusión:** El diagnóstico de SIP es complejo, se debe considerar en pacientes que estén recibiendo el fármaco y presenten acidosis metabólica o insuficiencia cardíaca. Los factores que más influyen en la mortalidad son la dosis acumulativa de la droga, la presencia de fiebre y lesión encéfalo craneana. En el caso descrito la paciente recibió una dosis mayor a 4 mg/kg/h que es la dosis máxima recomendada y respondió favorablemente luego de 12 h después de la suspensión del fármaco.

Palabras clave:

Propofol;
Síndrome por infusión;
Sedación;
Hipnóticos;
Acidosis metabólica;
Estatus epiléptico

Abstract

Introduction: Propofol Infusion Syndrome (PRIS) is a rare but potentially lethal adverse reaction secondary to the continuous intravenous infusion of this drug. The diagnosis is based on the combination of metabolic acidosis, rhabdomyolysis, hyperkalemia, hepatomegaly, renal failure, hyperlipidemia, arrhythmias, and rapidly progressive heart failure. **Objective:** To report a case of PRIS and literature review. **Clinical case:** A 6-year-old female patient with history of epilepsy secondary to large malformation of cortical development of the right hemisphere. The patient presented a refractory status epilepticus that required admission to the Intensive Care Unit for life support and treatment, which included continuous intravenous infusion of propofol at 10 mg/kg/h. She developed hemodynamic instability, and after 24 h of treatment an increase of creatine phosphokinase (CPK) levels, metabolic acidosis and elevated lactacidemia were observed. After ruling out other causes, PRIS was diagnosed; therefore, the drug was suspended, achieving hemodynamic stabilization after 24 hours. **Discussion:** The diagnosis of PRIS is complex and should be considered in patients who are receiving this drug and present metabolic acidosis or heart failure. The factors that most influence mortality are the cumulative dose of the drug, the presence of fever, and cranial brain injury. In the case described, the patient received a dose higher than 4 mg/kg/h, which is the maximum recommended dose, and responded favorably 12 hours after stopping the drug.

Keywords:

Propofol;
Infusion Syndrome;
Sedatives;
Hypnotics;
Metabolic Acidosis
Epileptic status

Introducción

Desde su introducción en 1986, el propofol se ha convertido en una de las drogas de uso frecuente en procedimientos quirúrgicos y para sedación de pacientes críticos¹. En casos de estatus epiléptico refractario de pacientes adultos y pediátricos se utiliza como fármaco de tercera línea por algunos centros con experiencia^{2,3}.

El síndrome por infusión de propofol (SIP) es una entidad diagnóstica poco frecuente, muchas veces de descartar, cuyas manifestaciones clínicas son variables, siendo la acidosis metabólica la más frecuente. Los factores que más influyen en la mortalidad son la dosis acumulativa de la droga, la presencia de fiebre y lesión encéfalo craneana⁴.

Debido a la amplia gama de manifestaciones del síndrome se vuelve muy importante tenerlo en consideración dentro de los diagnósticos diferenciales de los pacientes con acidosis metabólica, ya que el realizar un diagnóstico a tiempo y una oportuna intervención pueden impedir un desenlace fatal.

El objetivo es presentar el caso de una paciente de 6 años con diagnóstico de estatus epiléptico refractario que recibió sedación con propofol y desarrolló acidosis láctica asociada al uso de dicho agente.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 6 años de edad con antecedentes de displasia cortical cerebral con trastorno de la migración neuronal y malformación de surcos del hemisferio derecho, epilepsia secundaria, escoliosis y déficit intelectual leve-moderado, en tratamiento con

ácido valproico, levetiracetam y clonazepam.

En septiembre 2016 inició crisis de automatismo (tipo parpadeo), asociado a períodos de aumento del tono de extremidades superiores y desconexión del medio. Tras múltiples consultas se hospitalizó el 13 de octubre, recibiendo tratamiento con midazolam y carga de levetiracetam. La paciente persistió con más de 30 crisis al día por lo que fue trasladada a un centro de nivel terciario de atención de salud con compromiso de conciencia, ingresando a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) y recibiendo carga con ácido valproico y ajuste de dosis de levetiracetam.

A las 24 h el electroencefalograma (EEG) mostró patrón de estatus eléctrico por lo cual se adicionó a la terapia midazolam, topiramato y carga de fenobarbital. El control electroencefalográfico evidenció persistencia del patrón de estatus eléctrico asociado a compromiso de conciencia y arreflexia debiendo conectarse a ventilación mecánica e inició infusión continua de midazolam, aumento de fenobarbital (hasta 80 mg/kg) sin lograr detener crisis eléctricas objetivado en un nuevo registro electroencefalográfico. El 16 de octubre el equipo médico decidió iniciar infusión intravenosa de propofol en dosis progresiva hasta 10 mg/kg/h que se mantuvo por 24 h, logrando disminuir la frecuencia de las descargas eléctricas. Posteriormente se inició reducción progresiva hasta 5 mg/kg/h lo que desencadenó el reinicio de la actividad eléctrica con patrón de estatus en el EEG.

El 17 de octubre se realizó TAC de cerebro simple, sin evidencia de edema cerebral o de lesiones isquémicas y sin nuevas lesiones cerebrales. El 18 del mismo mes se adicionó Ketamina en infusión intravenosa continua a 2 mg/kg/h, continúa propofol a 5 mg/kg/h, topiramato y ácido valproico.

Posterior al inicio de propofol cursó con compromiso hemodinámico caracterizado por alteración de la perfusión distal, taquicardia e hipotensión arterial, que fue interpretado como shock séptico requiriendo apoyo con dos drogas vasoactivas (adrenalina IV a 0,3 µg/kg/min y noradrenalina IV a 0,4 µg/kg/min) y tratamiento antibiótico de primera línea (cefotaxima + amikacina) y pancultivos. En este contexto, se decidió traslado al hospital Carlos Van Buren como centro de referencia neuroquirúrgica para evaluación y eventual resolución quirúrgica de su patología neurológica estructural.

Al ingreso a UCIP de dicho hospital se constató una paciente grave, intubada, con compromiso hemodinámico, taquicardica, hipotensa, con mala perfusión a distal y orinas verdínicas, apoyada con las drogas vasoactivas mencionadas previamente. En exámenes de laboratorio se evidenció acidosis metabólica, incremento de lactacidemia, CK y CK-MB elevadas. Revisando retrospectivamente los exámenes y hallazgos clínicos descritos previos al traslado se evidenció que a las 24 h de iniciado tratamiento con propofol, la paciente presentó junto al compromiso hemodinámico, alza de la CK total llegando hasta 22.822 U/L asociado a acidosis metabólica (pH 7,27 BE: -6,6) y lactacidemia elevada (44 mg/dL).

Se planteó síndrome por infusión de propofol y se suspendió el medicamento logrando estabilización desde el punto de vista hemodinámico luego de 24 h, normalizando frecuencia cardiaca, alcanzando valores adecuados de presión arterial y mejorando los signos de perfusión distal (pulso y llene capilar). El ecocardiograma de control no mostró hallazgos patológicos. Luego de 48 h se logró suspender el apoyo de drogas vasoactivas, mientras que el tratamiento antibiótico fue suspendido a las 72 h con cultivos negativos, PCR baja, y sin la presencia de leucocitosis que permitieron descartar el diagnóstico de shock séptico planteado en hospital de origen.

En nuevo EEG presentó cese del patrón de estatus eléctrico. Se logró descenso progresivo del ácido láctico y CK, registrándose al día 22/10 un valor de 5.193 U/L. En la tabla 1 se exponen los resultados de los exámenes de laboratorio y su progresión en relación a la infusión de propofol.

El 19 de octubre se realiza resonancia magnética de encéfalo donde se observan múltiples lesiones hiperintensas de la sustancia blanca cerebelosa, subcorticales, del cuerpo calloso y de ambas cápsulas internas, con artefacto de susceptibilidad magnética, asociado a otros múltiples focos microhemorrágicos córtico subcorticales cerebelosos bilaterales y supratentoriales.

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio y su relación a infusión endovenosa continua de propofol

Examen	15/10/16	16/10/16 (día 0 propofol)	17/10/16 (24 h con propofol)	18/10/16 (48 h con propofol)	19/10/16 (18 h de suspensión)	20/10/16 (48 h suspendido propofol)	Unidades y valores normales
pH	7,37	7,30	7,29	7,27	7,37	7,43	(7,35– 7,45)
PCO ₂ /PO ₂	40 / 131	37 / 113	39 / 122	37 / 158	40,9/ 107	37,1 / 87	mm Hg (35-35 / 83-108)
HCO ₃	23	21,3	19	18	19	21	mmol/L (20 – 24)
BE	-2,0	-3,5	-6,6	-6,4	-5,2	-2,0	mmol/L (-2,0- + 3,0)
Ac. láctico (mg/dL)			44	26,8	18	16,7	mg/dl (4,5 – 19,8)
Na/K	137 / 3,9	138/3,8	142/3,4	140/3,4	136/3,7	134/3	mmol/L (135 – 145 / 3,5 – 5,1)
CK total		87	6974	22.822	15.678		U/L (29-168)
Triglicéridos				289	247	224	mg/dl (< 150)
Creatinina	0,4	0,4	0,4	0,45	0,42	0,41	mg/dl (0,53 – 0-85)
Bbt/Bbd				0,2/0,1	0,2/0,1	0,2/0,1	mg/dl (0,1 – 0,4)
GOT	23	18	22	309	505	651	U/L (5-34)
GPT	13	15	12	64	129	224	U/L (0-55)
FA				145	131	148	U/L (< 500)

PCO₂/PO₂: presión parcial de CO₂/O₂. HCO₃: Bicarbonato en plasma. BE: Exceso de Base. Na/K: sodio/potasio. CK: Creatinquinasa. Bb: Bilirrubina. GOT: Transaminasa oxalacética. GPT: Transaminasa Pirúvica. FA: Fosfatasa alcalinas.

Tras la suspensión del propofol se ajusta tratamiento anticonvulsivante, aumentando dosis de ácido valproico y topiramato, reiniciando infusión IV de midazolam de forma creciente. Evolucionó de manera tórpida requiriendo terapia de inmunomodulación con bolos de metilprednisolona respondiendo favorablemente al quinto día con recuperación del nivel de conciencia, lográndose la extubación el día 26 de octubre sin incidentes.

Discusión

El síndrome por infusión de propofol (SIP) es una reacción adversa poco frecuente y potencialmente letal, descrita por la utilización de dicho fármaco en infusión continua intravenosa en altas dosis. A raíz de la masificación del uso de propofol comenzaron a reportarse casos de acidosis metabólica sin otras causas identificables. Los primeros casos fueron documentados en población pediátrica⁵⁻⁸ desde 1990 y posteriormente en población adulta^{9,10}. En 1998 se reconoció el SIP como una entidad diagnóstica por Bray RJ¹¹ por una recopilación de casos dentro de la población pediátrica en unidades de cuidados Intensivos (UCI), que es donde aparecen la mayor cantidad de publicaciones, sin embargo existen casos descritos en otras áreas como anestesiología, por ejemplo el reporte de un caso clínico de SIP en un paciente adulto luego de una infusión de propofol intraoperatoria en dosis alta por corto período de tiempo¹².

A raíz de los reportes de caso en el año 2001 y principalmente motivado por la recopilación de casos de SIP en adultos publicados en *The Lancet* por Cremer¹⁰ la *Food and Drug Administration* (FDA)⁴ advierte sobre los riesgos de la sedación prolongada (> 48 h) con propofol. En el 2006 nuevamente la FDA actualiza la información de las etiquetas y limita la dosis máxima de propofol a 4 mg/kg/h IV⁴.

Actualmente no existen criterios unificados para un diagnóstico de este síndrome el cual se basa en la combinación de: acidosis metabólica, rhabdomiolisis, hiperkalemia, hepatomegalia, insuficiencia renal, hiperlipidemia, arritmias e insuficiencia cardíaca rápidamente progresivas⁴. La aparición de al menos uno de estos signos, en el contexto de un paciente que está recibiendo propofol en infusión continua a altas dosis debe hacer sospechar la presencia de esta complicación.

En el caso descrito, se utilizó propofol como tratamiento de tercera línea para un status epiléptico refractario de difícil manejo. La elección de propofol u otros anestésicos en estas situaciones no está exenta de controversia, dado que la evidencia está basada principalmente en reportes de casos y series pequeñas, la de-

cisión terapéutica suele ser tomada según la experiencia del equipo médico a cargo¹³. Es importante considerar que en el estatus epiléptico refractario las dosis de propofol reportadas para yugular las crisis suelen superar ampliamente las recomendadas de 4 mg/kg/h^{14,15} en un tiempo promedio límite de 48 h⁴, siendo precisamente estos dos factores (dosis y tiempo) los que han sido identificados según las diferentes publicaciones como los principales factores de riesgo para desarrollar efectos adversos al propofol y SIP¹¹. En el caso de esta paciente se logró yugular la crisis eléctrica sólo cuando se alcanzaron los 10 mg/kg/h de propofol IV, dosis que se mantuvo por 24 h tras lo que se disminuyó a 5 mg/kg/h en las 36 h siguientes.

De manera adicional se han descrito otros factores de riesgo para el desarrollo de SIP como la presencia de infección respiratoria alta, traumatismo encéfalo-craneano, uso de corticoides, infusiones de catecolaminas, errores congénitos de la oxidación de ácidos grasos mitocondriales, entre otros¹⁶. La presencia de traumatismo encéfalo craneano grave se ha asociado a una mayor incidencia de SIP debido a los elevados niveles de catecolaminas endógenas y administración exógena de las mismas¹⁷. Los pacientes con estatus epiléptico refractario son considerados como población de riesgo por la terapéutica requerida (infusión de propofol a dosis altas y tiempo prolongado) lo que sumado a la presencia de factores de riesgo comunes a todo paciente crítico (baja reserva de hidratos de carbono y alta descarga de catecolaminas endógenas), los hace un grupo que requiere especial atención ante la presencia de alguna manifestación de SIP

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos descritos son múltiples, destacando entre ellos el efecto que tiene la droga a nivel mitocondrial y sobre el metabolismo lipídico:

1. **Efectos mitocondriales:** Se explican debido a la similitud entre la coenzima Q y propofol. Este último interfiere en la cadena respiratoria generando un desacople en la formación de ATP^{18,19}, produciendo un desequilibrio entre el aporte y la demanda energética.
2. **Efectos sobre el metabolismo lipídico:** La alteración de la betaoxidación es el efecto principal de propofol en el metabolismo lipídico. Esto genera un desbalance energético principalmente en células musculares esqueléticas y miocárdicas que son altamente dependientes de la lipólisis mediada por catecolaminas en condiciones críticas y de la beta-oxidación de ácidos grasos libres (AGL); Esto explica que los pacientes con SIP presenten algún grado de miocitólisis cardíaca y de músculos esqueléticos²⁰.

Asociado a esto, en pacientes críticos como en el caso presentado anteriormente, la lipólisis se incrementa por mayor flujo simpático y elevadas concentraciones de cortisol, lo que resulta en un aumento adicional de ácidos grasos libres que asociado a la alteración sobre el metabolismo lipídico genera un mayor acúmulo de AGL, que han demostrado poseer propiedades arritmogénicas²⁰.

En pacientes con enfermedades críticas, como los que presentan estatus convulsivo refractario, las reservas de hidratos de carbono son generalmente bajas o incluso podrían agotarse por alto consumo o aporte insuficiente. En ausencia de hidratos de carbono, los niveles de citrato fosforilado disminuyen y el metabolismo de los lípidos se ralentiza. Las reservas de hidratos de carbono se agotan más rápidamente en niños que en adultos, lo que podría explicar la mayor prevalencia de SIP en esta población. Si a esto se le adiciona una infusión de propofol, comenzará rápidamente la acumulación de triglicéridos²¹.

La correlación clínica de cada evento fisiopatológico se encuentra detallada en la tabla 2.

Comprendidos los múltiples factores fisiopatológicos involucrados, no es de extrañar que las manifestaciones clínicas sean variables y dificulten aún más su diagnóstico. En este caso la manifestación inicial fue la acidosis metabólica y consecuentemente la falla cardíaca determinada por compromiso hemodinámico. Dentro de las otras manifestaciones descritas están la hipertrigliceridemia, que en esta paciente se elevó hasta 320 mg/L, hiperkalemia, falla renal, entre otros. Es importante señalar que dentro de las manifestaciones cardiovasculares del SIP se describe compromiso de la contractibilidad miocárdica por antagonismo del receptor beta, crisis energética directa debido a la baja productividad de ATP mitocondrial²². A nivel eléctrico, en casos más severos puede manifestarse bradicardia aguda, arritmias ventriculares refractarias a tratamiento que pueden progresar a asistolia²³. En esta paciente no fue posible evidenciar alteración ecocardiográfica o

electrocardiográfica durante la administración de propofol ya que el medicamento fue suspendido al ingreso al Hospital Carlos Van Buren y estos exámenes no fueron realizados en su hospital de origen.

Los pacientes con crisis epilépticas refractarias reciben un gran número de fármacos antiepilépticos para su manejo, haciéndolos susceptibles a interacciones farmacológicas, siendo para el caso analizado la asociación de ácido valproico y propofol una de las tantas a considerar. Se plantea un efecto sinérgico anticonvulsivante entre ambos fármacos en parte por su diversa acción en receptores de ácido gama aminobutírico (GABA_A) y la inhibición glutamato/NMDA del valproato. Sin embargo este fenómeno se torna más complejo de explicar en casos de estatus epiléptico refractario, ya que se han descrito modificaciones del receptor GABA_A según sea el subtipo de unidad que lo conforma²⁴. Paralelamente es plausible plantear que los pacientes que reciben ácido valproico podrían alcanzar dosis plasmáticas de propofol mayores a las esperadas, por inhibición del citocromo P450 2C9 y del sistema enzimático UDP-Glucoroniltransferasa por parte del valproato, generando disminución del metabolismo de propofol. En la literatura no hay reportes de casos de SIP en los que se analice la administración simultánea de propofol y ácido valproico, sin embargo, parece ser un elemento a tener en cuenta como un factor que podría contribuir en la generación efectos adversos y/o de SIP²⁵.

Como para cualquier otro anestésico utilizado en estatus epiléptico refractario, es recomendable administrar la menor dosis efectiva de propofol, titulando según respuesta del monitoreo electroencefalográfico (continuo o seriado)², es decir, aumentando la dosis del fármaco hasta obtener el efecto deseado o hasta detectar efectos adversos como hipotensión y/o depresión cardiorrespiratoria que hagan sospechar la presencia de SIP, obligando a la suspensión o cambio de terapia como se ha sido descrito hasta en un 6% de los casos según la literatura²⁶.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y su correlación con eventos fisiopatológicos⁴

Manifestación clínica	Fisiopatología
Acidosis Metabólica Insuficiencia cardíaca	Inhibición directa de la fosforilación y formación de adenosin trifosfato (ATP)
Fiebre	Desacoplamiento mitocondrial y disipación de la energía mitocondrial en forma de calor
Arritmias y cambios en el electrocardiograma	Concentraciones elevadas de ácidos grasos libres Acidosis metabólica
Hipertrigliceridemia	Dosis de emulsión supera la capacidad de hidrólisis plasmática del triacilglicerol que se acumula en la sangre y son captados por el sistema retículo endotelial → Hepatomegalia, ictericia y trastornos de la coagulación
Insuficiencia renal aguda	Asociada a rabiomilosis

En relación a los hallazgos imagenológicos existe un caso pediátrico de SIP en el que se reportaron alteraciones en la RM de encéfalo, caracterizadas por una extensa hiperintensidad en T2 de la sustancia blanca supra e infratentorial, con restricción de la difusión y regresión completa en el seguimiento; planteándose como mecanismo defectos en la beta oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga²⁷. Esto difiere de lo encontrado en nuestro paciente, ya que en éste se observan múltiples focos hemorrágicos infra y supratentoriales, que en el seguimiento persisten como pequeñas áreas de artefacto de susceptibilidad magnética, sugerentes de depósito de hemosiderina de carácter secular. En el contexto clínico de pacientes graves con hospitalización en UCI, se han reportado hallazgos similares, pero de menor extensión en relación al uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)^{32,33}, golpe de calor^{34,35} y al igual que en nuestro caso en relación a status epiléptico refractario³⁵, sugiriéndose como fisiopatología una alteración de la barrera hematoencefálica secundaria a las crisis propiamente tal, inflamación o angiogénesis. Considerando la evolución clínica de la paciente en relación al SIP, la mayor extensión de los focos hemorrágicos en relación a lo reportado en la literatura, además del poco reconocimiento de las microhemorragias como un hallazgo en los cambios post convulsivos³⁶, hace posible plantear el probable origen multifactorial de las alteraciones en nuestro caso.

No existe un tratamiento específico para el SIP, se aconseja instaurar una terapia de soporte asociado a la suspensión de la droga como se hizo en este caso. Respecto al rol fisiopatológico de los hidratos de carbono, se ha recomendado mantener una ingesta óptima de hidratos de carbono (6-8 mg/kg/min) para proporcionar un adecuado sustrato a las mitocondrias defectuosas y suprimir la oxidación lipídica²⁷.

Excepcionalmente se ha documentado la utilización de plasmaféresis³³ de manera efectiva, sin embargo no hay evidencia que avale su uso rutinario, al igual que el uso de terapia de reemplazo renal y ECMO³⁴.

Por otra parte, es importante mencionar que debido a la realidad nacional, muchas veces los pacientes con patologías complejas son trasladados a otros servicios dentro de un mismo centro asistencial, y luego a

otros de mayor complejidad, por lo que el traspaso de información sobre el uso de fármacos y dosis empleadas debiera ser muy riguroso para no retrasar el diagnóstico de cuadros como el SIP, en los que la sospecha y el manejo precoz son la clave para evitar resultados que podrían ser fatales.

Conclusión

El diagnóstico de síndrome por infusión de propofol continúa siendo complejo debido a la gravedad de los pacientes que deben recibir esta droga. Se presenta este caso clínico ejemplificando la diversidad de escenarios en los que se puede manifestar el síndrome poniendo especial énfasis en pacientes con estatus epiléptico refractario, que debido a la dificultad en su manejo requieren múltiples drogas y entre ellas pudieran requerir propofol en dosis que frecuentemente superan las recomendadas, lo cual obliga a un monitoreo continuo y a mantener un alto grado de sospecha de la aparición de síntomas y signos precoces de SIP.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- García G, Joffe A, Cave D, et al. Survey of Sedation and Analgesia Practice Among Canadian Pediatric Critical Care Physicians. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17:823-30.
- Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-28.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society; *Epilepsy Currents* 2016;16(1) (January/February):48-61.
- 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; 19:398.
- Wolf A., Weir P., Segar P., Stone J., Shield J.. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357:606-7.
- Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial

- failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ*. 1992;305(6854):613-6.
7. Cray S, Robinson B, Cox P. Lactic Acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-92.
 8. Kelly D. Propofol infusion syndrome. *J Neurosurg* 2001;95:925-6.
 9. Perrier N, Baerga-varela Y, Murray M. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28:3071-4.
 10. Cremer O, Moons K, Bouman E, Kruijswijk J, Smet A, Kalkman C. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injury patients. *Lancet* 2001;357:117-18.
 11. Bray R. Propofol infusion syndrome in children. *Pediatr Anesth*. 1998;8(6):491-9.
 12. Romero C, Morales M, Donaire L, et al. Acidosis láctica severa asociada a infusión de propofol. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2008; 136:88-92.
 13. Vargas C, Varela X, Kleinstauber K, et al. Revisión del estado epiléptico convulsivo pediátrico y su manejo antiepiléptico. *Rev Med Chile* 2016;144:83-93.
 14. Walli A, Poulsen TD, Dam M, Børglum J. Propofol Infusion Syndrome in Refractory Status Epilepticus: A Case Report and Topical Review. *Case Reports in Emergency Medicine*. vol. 2016, Article ID 3265929, 4 pages, 2016.
 15. Van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005;65(4):591-2.
 16. Diedrich D, Brown D. Analytic reviews: Propofol infusion syndrome in the ICU. *J Intensive Care Med* 2011;26:59-72.
 17. Salengros J, Velghelenelle C, Bollens R, et al. Lactic acidosis during propofol-remifentanyl anesthesia in an adult. *Anesthesiology* 2004;101:241-43.
 18. Vanlander A, Okun J, De Jaeger A, et al. Possible Pathogenic Mechanism of Propofol Infusion Syndrome Involves Coenzyme Q. *Anesthesiology* 2015;122:343-52.
 19. Karaman Y, Goktay A, Agin H, et al; Propofol infusion syndrome or adrenoleukodystrophy?: *Pediatric Anesthesia* 2013;23:368-70.
 20. 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;29:1417-25.
 21. Otterspoor L, Kalkman C, Cremer O. Update on the propofol syndrome in ICU management of patients with head injury. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:544-551.
 22. Branca D, Roberti MS, Vincenti E, et al. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1991;290:517-21.
 23. Fudickar A, Bein B, Tonner P. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicina. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:404-10.
 24. Feng H.J., Macdonald R.; Multiple Actions of Propofol on $\alpha\beta\gamma$ and $\alpha\beta\delta$ GABA_A Receptors. *Mol Pharmacol* 2004; 66:1517-24.
 25. Sayar G, Eryilmaz G, Şemioğlu S, et al. Influence of valproate on the required dose of propofol for anesthesia during electroconvulsive therapy of bipolar affective disorder patients; *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014;10:433-8.
 26. Iyer V, Hoel R, Rabinstein A. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009;37(12):3024-30.
 27. Poretti A, Bosemani T, Huisman T. Neuroimaging Findings in Pediatric Propofol Infusion Syndrome. *Pediatric Neurology* 2014;50:431-2.
 28. Liebeskind D, Sanossian N, Sapo M, et al. Cerebral Microbleeds After Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children. *J Neuroimaging* 2013;23(1): 75-8.
 29. Le Guennec L, Bertrand A, Laurent C, et al. Diffuse cerebral microbleeds after extracorporeal membrane oxygenation support. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(5):594-6.
 30. Murcia-Gubianas C., Valls-Masot L., Rognoni-Amrein G. Resonancia magnética cerebral en el golpe de calor. *Med Intensiva* 2012;36(7):526.
 31. Xue-yan Zhang, Jun Li. Susceptibility-Weighted Imaging in Heat Stroke. *PLoS One* 2014;9(8):e105247.
 32. Cianfoni A, Caulo A, Cerase A, et al. Seizure-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1964-72.
 33. Levin P, Levin V, Weissman C, et al. Therapeutic Plasma Exchange as Treatment for Propofol Infusion Syndrome. *Journal of Clinical Apheresis*. 2015;00:00-00.
 34. Culp K, Augoustides J, Ochroch A, et al. Clinical management of cardiogenic shock associated with prolonged propofol infusion. *Anesth Analg* 2004;99:221-6.
 35. Walli A, Poulsen TD, Dam M, Børglum J. Propofol Infusion Syndrome in Refractory Status Epilepticus: A Case Report and Topical Review. *Case Reports in Emergency Medicine* 2016; Article ID 3265929, 4 pages, 2016.
 36. Van Gestel JP, Blusse van Oud-Alblas HJ, Malingre M, et al. Propofol and thiopental for refractory status epilepticus in children. *Neurology* 2005;65(4):591-2.