



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol. 33. No. 2 Abril-Junio 2010

pp 97-102

Síndrome por infusión de propofol

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Marco Antonio Garnica-Escamilla,** Dr. Roberto Carlos Bautista-León**

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI.

** Residentes de Primer año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Terapia Intensiva Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150 Col. Toriello Guerra México, D.F. 14050 Torre de Hospitalización primer piso

E-mail: teranestmarco@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 11-05-09.

Aceptado para publicación: 09-05-09.

RESUMEN

El síndrome de infusión de propofol (SIP) es una rara, pero potencialmente letal complicación asociada al uso de infusions de propofol a dosis elevadas y por tiempo prolongado. Se ha correlacionado en la mayoría de los estudios a dosis de propofol mayores de 4 mg/kg/h por más de 48 horas. El SIP se caracteriza por disfunción multiorgánica, rabdomiolisis, acidosis metabólica, hipercaliemias, arritmias y muerte cardíaca súbita. Es secundario a alteraciones en el metabolismo oxidativo mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga. El tratamiento del SIP consiste en la suspensión del medicamento, apoyo cardiovascular, corrección de la rabdomiolisis, acidosis láctica e hipercaliemias.

Palabras clave: Síndrome de infusión de propofol, acidosis láctica, rabdomiolisis, sedación.

SUMMARY

Propofol infusion syndrome (PRIS) is a rare but potentially lethal complication after long-term, high-dose propofol infusion. This disorder is triggered under unknown circumstances by a propofol infusion of more than 4 mg/kg/h for more than 48 h. PRIS is characterized by a multiorgan failure, rhabdomyolysis, metabolic acidosis, hyperkalemia, arrhythmias and sudden cardiac death. Is induced by a disturbance in mitochondrial long chain fatty acid oxidation. The treatment of PRIS is discontinuation of propofol, rapid correction of lactic acidosis, hyperkalemia and rhabdomyolysis and cardiovascular support.

Key words: Propofol infusion syndrome, lactic acidosis, rhabdomyolysis, sedation.

El propofol se introdujo en el año de 1977 como agente anestésico, fue aprobado en Europa en 1986 para su uso como agente para la inducción y mantenimiento de la anestesia en adultos y niños mayores de 3 años, así como para la sedación y apoyo de la ventilación mecánica en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI)⁽¹⁾. Desde su introducción al mercado ha ganado rápidamente popularidad por su rápida acción y su corto tiempo de recuperación a pesar de una prolongada administración. También se ha utilizado para el manejo de pacientes con lesión neurológica debida a trauma, procedimientos no invasivos de radiofrecuencia como la ablación de fibrilación auricular y la fibrilación auricular⁽²⁾.

El síndrome de infusión de propofol (SIP) se caracteriza por bradicardia, plasma lipémico, hígado graso, acidosis

metabólica con la característica de exceso de base (- 10 mmol/L), hipertotasemia, rabdomiolisis y hemoglobinuria. De no diagnosticarse y tratarse de manera temprana y oportuna evoluciona a disfunción multiorgánica y muerte^(3,4).

El objetivo del presente trabajo, tomando en cuenta que el anestesiólogo es interconsultado con frecuencia para la sedación de enfermos graves, es dar a conocer las características y tratamiento de esta complicación que se presenta cuando se combinan dosis elevadas e infusions prolongadas de propofol.

PRINCIPIOS GENERALES

El propofol se ha utilizado en millones de procedimientos anestésicos en las últimas dos décadas⁽⁵⁾. En el año de 1990,

un reporte danés, notificó por primera vez la muerte de un niño de 2 años tras la infusión prolongada y a dosis altas de este medicamento⁽⁶⁾. Para 1991 la Imperial Chemical Industries, ICI por sus siglas en inglés, emitió una alerta para su uso en la sedación de niños en la UTI⁽⁷⁾. En 1992 Parke⁽⁸⁾ reporta cinco muertes de niños ingresados en la UTI, éstas fueron debidas a bradicardia sin repuesta a tratamiento, acidosis metabólica; todas tenían en común el uso de propofol para su sedación. Ese mismo año el Comité de Seguridad de Medicamentos (Committee on Safety of Medicines) del Reino Unido presenta una alerta para no usar el propofol en infusiones prolongadas en niños; en contraste la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos no lo relaciona con estas muertes y cuestiona la recomendación de ICI^(9,10).

El propofol (2, 6 di-isopropilfenol) pertenece al grupo de los alquilfenoles, los cuales son aceites a temperatura ambiente e insolubles en solución acuosa⁽¹¹⁾. Inicialmente estaba elaborado con un compuesto llamado cremophor E (polioxil 35 de aceite de castor), pero éste mostró un alto índice de anafilaxia y finalmente esta fórmula quedó fuera del mercado^(12,13). Debido a este efecto adverso se desarrolló otra formulación, la cual contiene propofol al 1% disuelto en 10% de aceite de soya más 1.25% de lecitina de huevo purificada como surfactante. El glicerol al 2.25% fue añadido para hacer la solución más isotónica; el hidróxido de sodio fue agregado hasta obtener un pH de 7 a 8.5. Esta formulación contiene sustancias que favorecen el crecimiento bacteriano; por lo que se le agregó edetato disódico (EDTA) el cual inhibe el crecimiento bacteriano, con mínimos efectos en la estabilización de la emulsión, pero en infusiones prolongadas puede alterar la homeostasis de ciertos elementos, como el calcio, zinc, hierro y cobalto⁽¹⁴⁾. Se ha sustituido en algunas formulaciones el EDTA por metabisulfato; éste también inhibe el crecimiento bacteriano, requiere de un solvente ácido, por lo que su pH es de 4.5 a 6.4; esta presentación es muy económica pero puede precipitar reacciones alérgicas, principalmente en pacientes asmáticos⁽¹⁵⁾. Recientemente una nueva formulación genérica usa alcohol bencílico reemplazando al EDTA, también puede provocar manifestaciones alérgicas, pero tiene un pH más fisiológico (7 – 8.5)⁽¹⁶⁾. La formulación actual tiene un pH de 7 y aparece como una sustancia ligeramente viscosa, blanco lechoso. Es metabolizado rápidamente por el hígado por conjugación con glucurónido y sulfato para conseguir compuestos hidrosolubles, los cuales son eliminados por el riñón, también se piensa en un metabolismo extrahepático. La farmacocinética del propofol es de modelo tricompartimental, tiene un tiempo de acción brazo-cerebro de 30 segundos, semivida de distribución inicial de 1 a 8 minutos, semivida de distribución lenta 30 a 70 minutos⁽¹⁷⁾ (Cuadros I y II).

FACTORES DE RIESGO

Se han descrito varios factores de riesgo que favorecen para el desarrollo del SIP. En la revisión realizada por Fudikar, lo relaciona a infusions de más de 48 horas y acumulativas⁽¹⁸⁾. El trabajo de Sabsovich mostró mayor frecuencia de este síndrome en pacientes neurocríticos, especialmente con traumatismo craneoencefálico, probablemente en relación a los altos niveles de catecolaminas endógenas liberadas por el sistema nervioso simpático y a los efectos propios del propofol a nivel cardiovascular⁽¹⁹⁾. Otterspoor incluye una baja ingesta de carbohidratos, infusión de catecolaminas y corticoestoides, errores innatos de la oxidación, grasa mitocondrial y

Cuadro I. Farmacología del propofol.

Propiedades farmacodinámicas del propofol

- Tiempo de acción rápido (aproximadamente 30 segundos)
- Disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca con la inducción y el mantenimiento de la anestesia
- Depresión ventilatoria
- Disminución del flujo sanguíneo cerebral
- Disminución de la presión intracraneal
- Disminución del metabolismo cerebral

Propiedades farmacocinéticas del propofol

- Tiempo de distribución rápido (vida media de 2 a 4 minutos)
- Eliminación rápida (vida media 30 a 60 minutos)
- Distribución extensa
- Depuración rápida (1.5 a 2 L/min)
- Metabolismo mayormente hepático con formación y excreción urinaria de conjugados inactivos y quinolonas
- Farmacocinética lineal

Cuadro II. Efectos adversos del propofol.

- Dolor local en la inducción
- Hipotensión
- Bradicardia
- Apnea transitoria durante la inducción
- Náusea y vómito
- Cefalea
- Trombosis y flebitis
- Movimientos epileptiformes
- Rabdomiolisis
- Pancreatitis
- Fiebre en postoperatorio
- Cambios de color en la uresis
- Anafilaxia
- Desinhibición sexual
- Edema pulmonar

estado de choque. Parke, incluye el antecedente de infección de las vías respiratorias superiores⁽⁸⁾.

Niños y adultos jóvenes parecen tener una mayor predisposición por sus bajas reservas de glucógeno y por consiguiente más dependencia del metabolismo graso^(21,22).

Se ha relacionado con la infusión de dosis mayores de 3 a 4 mg/kg/h por más de 48 horas, dosis y tiempo que incrementan de manera significativa el riesgo⁽²³⁾.

FISIOPATOLOGÍA

No hay una sola causa que explique el SIP, se ha demostrado un mecanismo multifactorial de factores que actúan de manera paralela. Existe un desequilibrio entre la demanda y consumo de energía y ésta puede ser la clave del mecanismo patogenético del SIP⁽²⁴⁾.

Los hallazgos patológicos incluyen citólisis muscular. Stelow observó que este desequilibrio conlleva finalmente a necrosis a nivel del músculo esquelético y cardíaco⁽²⁵⁾. Branca en un modelo en hígados de roedores y Schenkman en un modelo porcino, demostraron que el propofol induce desacoplamiento en la cadena oxidativa de fosforilación e inhibe el flujo de electrones en la cadena de transporte, disminuyendo la habilidad de la mitocondria para producir energía^(26,27). Las células musculares cardíacas y esqueléticas, pueden ser especialmente susceptibles a causa de su elevado requerimiento de ATP y su dependencia en la oxidación de ácidos grasos libres para obtener la energía necesaria. En biopsias musculares de niños se ha encontrado una deficiencia adquirida en la enzimática en la cadena respiratoria mitocondrial⁽²⁸⁾.

Algunos estudios señalan un mecanismo en donde es alterado el metabolismo de los ácidos grasos a nivel mitocondrial. Los ácidos grasos libres han sido identificados como un factor de riesgo pro-arritmogénico⁽²⁹⁾. El propofol en niños bajo sedación incrementa los niveles plasmáticos de malonil carnitina y C5 acilcarnitina, inhibiendo la betaoxidación, por lo que los ácidos grasos no pueden penetrar al interior

de la mitocondria para ser metabolizados; lo que termina en miocitólisis⁽³⁰⁾.

El bajo aporte de hidratos de carbono es un factor de riesgo debido a que la demanda energética es cubierta en su lugar por lipólisis, lo que conlleva a un incremento de ácidos grasos libres. Los niños son más propensos debido a deficiencia en el almacenamiento de glicógeno y de que dependen más del metabolismo graso⁽³¹⁾. La administración de 6 a 8 mg/kg/min de carbohidratos es necesaria para prevenir el metabolismo graso⁽³²⁾.

El propofol antagoniza la unión a los receptores beta en modelos animales, esto explica los requerimientos mayores de catecolaminas en pacientes sometidos a infusions de éste. Debe tomarse en cuenta que la circulación hiperdinámica y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aceleran el aclaramiento del propofol, proceso que favorece el incremento en su dosis y de esta manera sus efectos metabólicos deletéreos⁽³³⁾. Las dosis altas de catecolaminas son asociadas con cambios electrocardiográficos de isquemia y degeneración miofibrilar y/o miocitólisis a nivel histopatológico. Esta entidad se describió por Kurisu dándole el nombre de «Tako Tsubo» o miocardiopatía por estrés que se presenta de manera común en pacientes con trauma, quemaduras, cirugía mayor, sepsis, asma y otras⁽³⁵⁾ (Figura 1).

En pacientes neurológicos, principalmente en traumatismo craneoencefálico severo y hemorragia subaracnoidea aguda, hay una descarga importante de norepinefrina al miocardio por las terminales nerviosas simpáticas⁽³⁶⁾. El uso de esteroides puede promover la proteólisis en los miofilamentos contráctiles cardíacos y disparar así el daño muscular agudo⁽³⁷⁾.

Se necesita realizar estudios específicos para determinar una predisposición genética, sin embargo, la baja prevalencia del SIP, sugiere una susceptibilidad para desarrollar una falla en la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial. Se ha identificado que la deficiencia de acetil-coenzima A deshidrogenasa en su cadena media puede estar presente en la acidosis metabólica descompensada en los estados catabólicos⁽³⁸⁾ (Figura 2).



Figura 1. Imagen de cardio-miopatía de Tako-Tsubo.

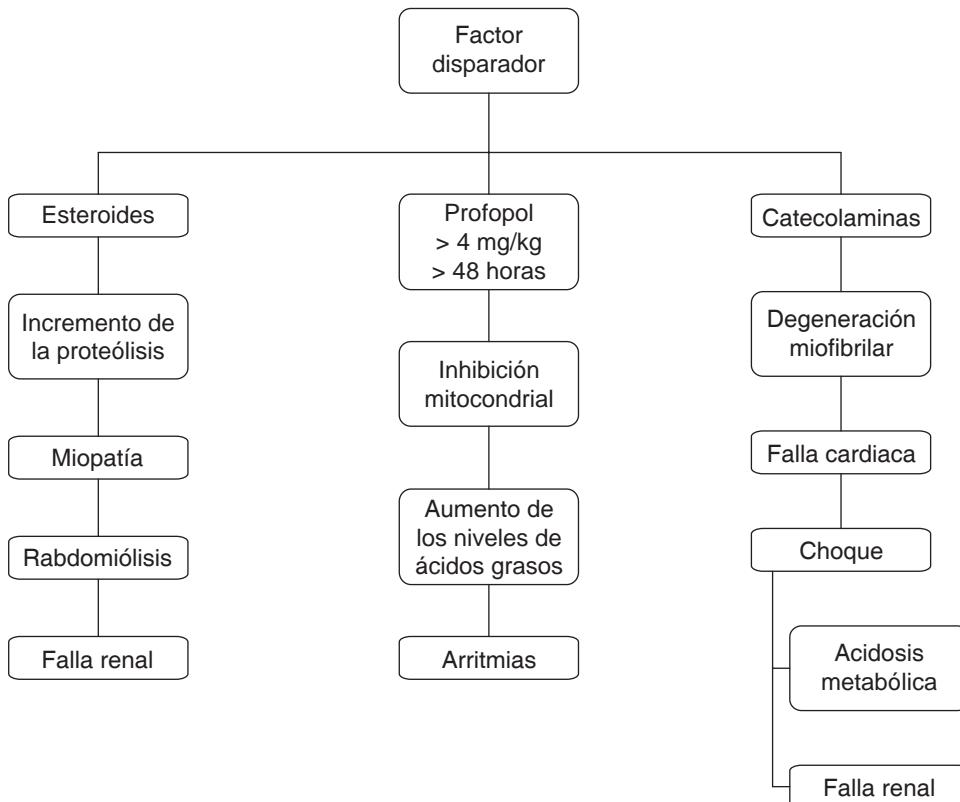


Figura 2. Fisiopatología del síndrome de propofol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica de este síndrome es la acidosis metabólica inexplicable, pero hay reporte de casos en los que no se presenta esta alteración metabólica⁽³⁹⁻⁴²⁾. El suero lipémico es característico. La lipemia parece estar ligada a una falla hepática en la regulación de lípidos. En algunos de los casos ha sido la primera manifestación del síndrome⁽⁴³⁾ (Cuadro III).

En el electrocardiograma (ECG) se presentan alteraciones en el segmento ST caracterizadas por elevación del mismo en derivaciones precordiales derechas (V1 a V3), tal como sucede en el síndrome de Brugada. Este patrón se presenta varias horas antes de la presencia de arritmias ventriculares que conllevan a la muerte. En diversos estudios se ha sugerido que estos cambios en el ECG, pueden ser una señal de alerta temprana⁽⁴⁴⁾ (Figura 3).

Manifestaciones más tardías incluyen signos de necrosis de células musculares que impactan en la contractilidad miocárdica. La rabdomiólisis se manifiesta con fiebre, incremento en las cifras de creatininfosfoquinasa en sangre, insuficiencia renal, hipercaliemia y mioglobinuria. El ecocardiograma típicamente muestra alteraciones en la función ventricular, detectándose a veces anomalías estructurales. El ultrasonido hepático con datos de degeneración grasa del hígado manifestado por un patrón micronodular⁽⁴⁵⁾.

Cuadro III. Manifestaciones del síndrome de infusión de propofol.

- Acidosis láctica
- Colapso cardiovascular
- Suero lipémico
- Rabdomiólisis
- Anormalidades en EKG (tipo Brugada)
- Hipertotasemia
- Arritmias/bloqueos de conducción
- Falla renal

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano y oportuno de este síndrome es fundamental para el inicio del tratamiento. Una vez identificado, deberá suspenderse inmediatamente la infusión de propofol. El apoyo cardiopulmonar mediante inotrópicos, vasopresores y ventilación mecánica es fundamental. Desafortunadamente la bradicardia tiene una pobre respuesta a la infusión de catecolaminas y al marcapasos externo. La sustitución de carbohidratos está recomendada a 6 a 8 mg/kg por minuto. Algunos pacientes podrán sobrevivir gracias a la asistencia de oxigenación por membrana extracorpórea. La hemodiálisis y hemofiltración es recomendada para la eliminación del propo-

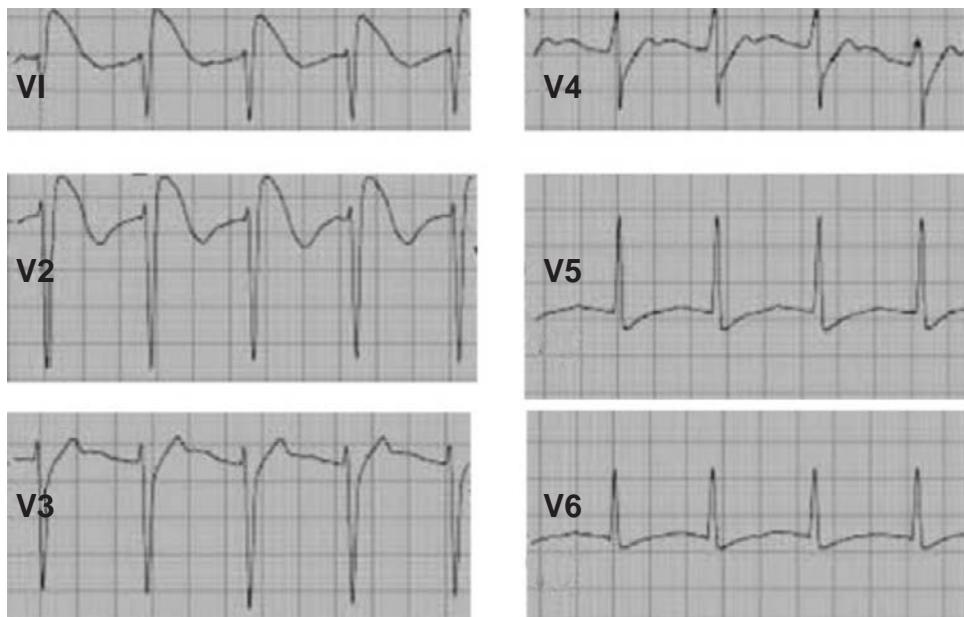


Figura 3. Manifestaciones electrocardiográficas del síndrome de propofol. Nótese la elevación del segmento ST de V1 a V3.

fol y sus metabolitos. En caso de rabdomiolisis el tratamiento se dirige a mantener el volumen intravascular y a dar apoyo a la función renal. El manejo de la acidosis láctica requiere de un abordaje agresivo a base de hemodiálisis⁽⁴⁶⁾.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El propofol es un medicamento útil para la sedación del paciente adulto en estado crítico. En base a la evidencia científica relacionada al SIP hacemos las siguientes recomendaciones para su uso racional en el enfermo grave:

- El propofol está contraindicado en niños menores de 3 años de edad. En mayores de ésta, debe utilizarse con cautela.
- En la UTI deberán emplearse dosis exclusivamente para sedación y que son de 0.5-3 mg/kg/h.
 - En caso de no tener efecto sedante con esta dosis puede combinarse con dexmedetomidina y/o midazolam y/o opioides con la finalidad de no utilizar dosis más

altas, las cuales están asociadas a efectos colaterales graves.

- El tiempo de infusión no deberá ser mayor de 72 horas.
- En caso de que el paciente requiera sedación por más de este tiempo deberán buscarse otras alternativas.
 - La combinación de otros agentes disminuye la dosis requerida para sedación.
- En lo posible evitar su uso en el paciente con sepsis grave.
 - En caso de emplearse, usarlo a dosis bajas y por períodos cortos.
- Durante su empleo, sobre todo cuando se utiliza en infusión continua, monitorizar los niveles séricos de triglicéridos.
- Manejarlo con estrictas normas de asepsia para evitar en lo posible su contaminación, lo cual predispone al desarrollo de sepsis.
- Cuando se presente acidosis láctica, hipotensión, o arritmias sin causa explicable, en un enfermo que reciba infusión de propofol, independientemente de la dosis, éste deberá de suspenderse inmediatamente.

REFERENCIAS

1. Chollet-Riviera M, Chiole AR. Anaesthesia for procedures in the intensive care unit. Current Opinion in Anaesthesiology 2001;14:447-451.
2. Cravens GT, Packer DL, Johnson ME. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. Anesthesiology 2007;106:1134-8.
3. Romero CP, Morales RM, Donaire L, Llanos OV, Cornejo RR, Gálvez RA, et al. Acidosis láctica severa asociada a infusión de propofol. Caso clínico. Rev Med Chile 2008;136:88-92.
4. Timbó BF. Propofol infusion syndrome. Rev Bras Anestesiol 2007;57:539-542.
5. Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Weddrburn R. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. J Trauma 2007;63:443-447.
6. Notits FB. Propofol (Diprivan) bivirkninger. Ugeskr Læger 1990;152:1176.
7. Rodgers EM. Diprivan intensive care sedation in children [Letter]. Br J Anaesth 1991;67:505.
8. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. 1992;305:613-6.

9. Committee on Safety of Medicines. Serious adverse effects and fatalities in children associated with the use of propofol (Diprivan) for sedation. Current Problems in Pharmcovigilance 1992;34.
10. FDA's Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee. ICI's Diprivan (propofol) anesthetic has no direct link to pediatric deaths in ICUs, FDA advisory committee finds; FDA asks ICI to pursue pediatric indication. FDC Reports 1992;54:14.
11. Muñoz-Cuevas J, Cruz-Paz M, Olivero-Vásquez Y. Propofol ayer y hoy Revista Mexicana de Anestesiología 2005;28:148-158.
12. Briggs LP, Clarke RS, Watkins J. An adverse reaction to the administration of disopropofol (Diprivan). Anaesthesia 1982;37: 1099-101.
13. Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. Curr Phar Des 2004;10:3639-3649.
14. Higgins TL, Murray M, Kett DH. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing DTA versus other sedatives in critically ill patients. Intensive Care Med 2000; 26 (Suppl 4):413-421.
15. Rieschke P, Lafleur BJ, Janicki PK. Effects of EDTA – and sulfite – containing formulations of propofol on respiratory system resistance after tracheal intubation in smokers. Anesthesiology 2003;98:323-328.
16. Baker MT, Naqib M. Propofol: The challenge of formulation. Anaesthesiology 2005;103:860-876.
17. Wang H, Cork R, Rao A. Development of new generation of propofol. Curr Opin Anaesthesiol 2007;20:311-315.
18. Fudickar A, Bein B, Tonner PH. Propofol infusion syndrome in anaesthesia and intensive care medicine. Curr Opin Anaesthesiol 2006;19:404-410.
19. Sabsovich I, Rehman Z, Yunen J, Coritsidis G. Propofol infusion syndrome: A case of increasing morbidity with traumatic brain injury. Am J Crit Care 2007;16:82-85.
20. Otterspoor LC, Kalkman CJ, Cremer OL. Update on the propofol infusion syndrome in ICU management of patients with head injury. Current Opinion in Anaesthesiology 2008;21:544-551.
21. Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk? Curr Opin Anaesthesiol 2002;15:339-342.
22. Cornfield DN, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. Pediatrics 2002; 110:117-1181.
23. Carrillo RE, González JS, Serralde AZ. Propofol: La otra cara de la moneda. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2001;15:214-217.
24. 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;29:1417-1425.
25. Stelow EB, Johari VP, Smith SA. Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. Clin Chem 2000;46:577-581.
26. Branca D, Roberti MS, Vincenti E, Scutari G. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. Arch Biochem Biophys 1991;290:517-521.
27. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. Crit Care Med 2000;28:172-177.
28. Mehta N, DeMunter C, Habibi P. Short-term propofol infusion in children. Lancet 1999;354:866-867.
29. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. Circulation 2001;104:756-761.
30. Cray SH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradycardia in a child sedated with propofol. Crit Care Med 1998;50:301-303.
31. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17:77-89.
32. Wolf A, Weir P, Segar P. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet 2001;357:606-607.
33. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH. Propofol – induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. Anesth Analg 1999;89:604-608.
34. Mostch J, Roggenbach J. Propofol infusion syndrome. Anaesthesia 2004;53:1009-1022.
35. Kurisu S, Sato H, Kawagoe T. Tako-tsubo like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J 2002;143:448-455.
36. Nanda S, Bhatt SP, Dale TH. Tako-tsubo cardiomyopathy; an insight into pathogenesis. Chest 2008;133:583-584.
37. Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. Anaesthesia 2007;62:690-701.
38. Feillet F, Steinmann G, Vianey-Sabat C. Adult presentation of MCAD deficiency revealed by coma and severe arrhythmias. Intensive Care Med 2003;29:1594-1597.
39. Cravens GT, Packer DL, Johnson ME. Incidence of propofol infusion syndrome during noninvasive radiofrequency ablation for atrial flutter or fibrillation. Anesthesiology 2007;106:1134-1138.
40. Koch M, De BD, Vincent JL. Lactic acidosis: an early marker of propofol infusion syndrome? Intensive Care Med 2004;30:522.
41. Kill C, Leonhardt A, Wulf H. Lactic acidosis after short-term infusion of propofol for anaesthesia in a child with osteogenesis imperfecta. Paediatr Anaesth 2003;13:823-826.
42. Haase R, Sauer H, Eichler G. Lactic acidosis following short-term propofol infusion may be an early warning of propofol infusion syndrome. J Neurosurg Anesthesiol 2005;17:122-123.
43. Gottschling S, Meyer S, Krenn T. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children. Anaesthesia 2005;60:660-663.
44. Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL. Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. Heart Rhythm 2006;3:131-137.
45. Zaccheo MM, Bucher DH. Propofol infusion syndrome: A rare complication with potentially fatal results. Crit Care Nurse 2008;28:18-25.
46. Holzki J, Aring C, Gillor A. Death after re-exposure to propofol in a 3 year old child: a case report. Paediatr Anaesth 2004;265-270.