

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen
Volume **15**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2001**

Artículo:

Propofol: La otra cara de la moneda

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Propofol: La otra cara de la moneda

Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Jorge A González Salazar,† Dra. Aurora Serralde Zúñiga‡

RESUMEN

El propofol se usa con mucha frecuencia en el manejo de los pacientes críticos. Se ha descrito que tiene una acción sedativa-hipnótica de inicio rápido y sedación de corta duración una vez que se discontinúa; la infusión de dosis sedantes de este fármaco causa alteraciones hemodinámicas mínimas sin cambios en la presión de perfusión. El propofol se ha utilizado para la sedación de pacientes neuroquirúrgicos para reducir la presión intracraneana elevada y puede disminuir también el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo. Se ha descrito en estudios de serie de casos la eficacia del propofol en *status epilepticus* refractario.

Por otra parte, recientemente se ha reportado que el uso del propofol puede acompañarse de efectos colaterales graves. Su uso prolongado en infusión puede causar hipertrigliceridemia y es un potente depresor respiratorio que disminuye las resistencias vasculares. Con el empleo de propofol se han observado fenómenos de excitación, tales como mioclonías. El uso prolongado de este producto se ha asociado con acidosis láctica y lipemia. Se han reportado efectos adversos serios como insuficiencia cardíaca (en infusión prolongada a dosis altas) arritmias, hipotensión y paro cardíaco, así como infección postoperatoria y shock séptico. El uso de propofol no se recomienda de manera rutinaria en pacientes pediátricos en la UCI. Finalmente, el empleo de este fármaco para la sedación de los pacientes adultos en la UCI está pendiente de determinarse.

Palabras clave: Propofol, pacientes de la UCI, eficacia, tolerancia, efectos adversos.

SUMMARY

Propofol is widely used in the management of critically ill patients. It has sedative-hypnotic action and a rapid onset and short duration of sedation once discontinued has been described; sedative infusion doses of this agent result in minimal hemodynamic alterations with no change in perfusion pressure. Propofol has been used to sedate neurosurgical patients to reduce elevated intracranial pressure and may also decrease cerebral blood flow and metabolism. Several case reports describing the efficacy of propofol in refractory status epilepticus. In the other hand, has been recently reported, that use of propofol can be associated to serious side effects. Long-term or high dose infusion may result in hypertriglyceridemia. It is a potent respiratory depressant, causing a reduction in systemic vascular resistance. It has been observed excitatory phenomena, such as myoclonus and seizures, with the use of propofol. Prolonged use of this drug has been associated with lactic acidosis and lipemia. It has been reported serious adverse affects such as cardiac failure (in prolonged high doses infusion) arrhythmias, hypotension and cardiac arrest as well as fatal postoperative infection and septic shock. The use of propofol is not currently recommended for pediatric patients in the ICU. Finally, the use of this new agent in the sedation of ICU adult patients remains to be determined.

Key words: Propofol, ICU patient, efficacy, tolerance, adverse effects.

Recientemente se ha reportado en la literatura que el uso de propofol en el paciente críticamente enfermo puede asociarse a efectos colaterales graves.

Lo anterior es poco conocido por los intensivistas, lo que condiciona que se utilice de manera indiscriminada, a dosis elevadas y por tiempo prolongado, motivo por lo cual se hará una revisión de los aspectos relevantes en relación al uso de este medicamento en la terapia intensiva.¹

El propofol (2,6, diisopropilfenol) es un alquilfenol con propiedades sedantes e hipnóticas que es ampliamente utilizado en las unidades de terapia intensiva.

* Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Pemex. Profesor Titular de Postgrado.

† Residente del primer año de Terapia Intensiva.

‡ Residente del segundo año de Medicina Interna.

Su farmacodinamia depende de las concentraciones sanguíneas y éstas a su vez, están relacionadas a la dosis de carga e infusión.

El modelo farmacocinético es de tres compartimentos que representan el plasma, los tejidos de rápido equilibrio y los tejidos de bajo equilibrio, el cual puede variar en relación a la edad, y gravedad del paciente. Se caracteriza por su alta liposolubilidad y su gran volumen de distribución. Después de la dosis de carga hay un rápido equilibrio con el plasma y tejidos altamente perfundidos como es el caso del cerebro, lo cual explica su rápido inicio de acción. Por otro lado, si posterior a la dosis de carga no se sigue una infusión continua, los niveles plasmáticos declinan en relación a su distribución y a un alto aclaramiento metabólico, lo cual explica la rápida emergencia que se observa en la práctica clínica. Este proceso también se presenta cuando se suspenden infusiones que se utilizaron aun por tiempo prolongado.²

La tasa de equilibrio de los tejidos periféricos con el central es muy lento, lo cual se relaciona a que la eliminación completa del propofol pueda tomar de horas a días, dependiendo de la dosis total empleada.

Presenta metabolismo hepático por mecanismo de conjugación con la producción de los siguientes metabolitos inactivos: glucuronido de propofol, glucuronidoquinol, 4-quinolsulfato, los cuales son hidrosolubles y eliminados por vía renal.

El propofol es insoluble en agua, por lo tanto su presentación es en forma de emulsión lipídica, la cual tiene la siguiente proporción: 10% aceite de soya, 2.25% de glicerol, 1.2% de fosfatide de huevo purificada. Para retardar el crecimiento bacteriano se agrega edetato disódico al 0.005% o metabisulfato de sodio.³

El propofol es ampliamente utilizado para la sedación del enfermo grave lo cual ha sido validado en varios estudios clínicos. Las ventajas que ofrece en el paciente crítico son las siguientes:⁴⁻⁸

- Inicio rápido de acción con una pronta recuperación una vez que se suspende.
- Estabilidad hemodinámica cuando se utiliza a dosis adecuadas.
- Disminución de la irritabilidad de la vía aérea superior lo cual favorece que el paciente pueda tolerar el tubo endotraqueal.
- Útil para el manejo de pacientes con cráneo hipertensivo.
- Alto índice de seguridad para su uso en enfermos con porfiria e hipertermia maligna.

Los efectos colaterales que con más frecuencia se observan son:

- Depresión cardiorrespiratoria en pacientes con baja reserva cardiopulmonar.
- Sepsis secundaria al mal manejo del medicamento y al sobrecrecimiento bacteriano en las ámpulas.
- Agitación psicomotriz cuando se suspende súbitamente la infusión.
- Hiperlipidemia, cuando se usan dosis elevadas y por tiempo prolongado.

LA OTRA CARA DE LA MONEDA

Además de su acción hipnótica y sedante y de los efectos colaterales bien conocidos del propofol por la mayoría de los intensivistas como son: hipotensión, bradicardia, apnea, sepsis, dislipidemia y reacciones anafilactoides, se han descrito otros efectos colaterales, que son de gran trascendencia en el paciente grave y que clasificaremos en dos apartados:

1. ACIDOSIS LÁCTICA Y DETERIORO HEMODINÁMICO

A partir de 1992 aparecieron en la literatura una serie de reportes que alertaron que el uso de propofol en niños previamente sanos y con fines de sedación se asociaba a un síndrome caracterizado por lipemia, hipotensión, falla renal aguda, rhabdomiólisis, mioglobinuria, acidosis metabólica, hígado graso, bradiarritmias, y paro cardíaco. Posteriormente se observó que también podía presentarse metahemoglobinemia. En estos enfermos no había evidencia clínica o en la autopsia de sepsis, y en el estudio ecocardiográfico e histológico cardíaco no se encontraron datos de miocarditis o cardiomiopatía. La acidosis metabólica no revirtió a pesar del uso de dicloroacetato, biotina, tiamina, o carnitina, algunos respondieron con la hemofiltración arteriovenosa continua.⁹⁻¹⁵

En los estudios metabólicos no se encontraron datos de alteraciones congénitas del metabolismo intermedio o síndrome de Reye.

En estos reportes se incluyeron niños de 4-11 años de edad que habían recibido dosis de propofol de 5.8-7.6 mg/kg/h y en algunos dosis tan altas como 24 mg/kg/h, con duración de infusiones de 38 a 115 h.

Es importante hacer notar que las dosis empleadas en estos casos rebasaron por mucho la indicada para la sedación en el paciente grave que es de 0.5-3 mg/kg/h.

Este síndrome también se ha descrito en adultos que han recibido infusiones de propofol a dosis altas y por tiempo prolongado.^{16,17}

Se ha postulado que la etiología pudiese estar en relación al propofol *per se*, a su vehículo lipídico o a sus metabolitos, relacionándose éstos con las siguientes alteraciones:¹⁸⁻²⁶

- Se ha demostrado en modelos experimentales que el propofol tiene la capacidad de desacoplar la fosforilación oxidativa a nivel mitocondrial lo cual es condicionante de acidosis láctica.
- Produce bloqueo del sistema de citocromo "C" oxidasa muscular, lo cual se asocia a rabdomiólisis.
- La interacción del propofol con receptores muscarínicos de acetilcolina a nivel del seno y del nodo auriculoventricular, es condicionante de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.
- El propofol estimula la producción de óxido nítrico (ON) a nivel miocárdico y del endotelio vascular, lo cual explica la hipotensión, vasodilatación y el efecto inotrópico negativo. Por otro lado también se ha demostrado que inhibe el influjo de calcio transmembrana a través de canales de calcio dependientes de voltaje. Estos efectos deletéreos están relacionados directamente a la concentración de propofol.

2. EFECTO INMUNOSUPRESOR

Además de su efecto hipnótico y sedante el propofol condiciona inmunosupresión, lo cual cobra relevancia en el paciente quirúrgico y con sepsis grave.

Se ha demostrado que el propofol tiene efecto inhibitorio sobre la producción de factor de necrosis tumoral, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8), lo cual se asocia a una disminución en la amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. Este efecto inmunoinhibitorio ha mostrado en modelos experimentales de sepsis que atenúa el daño tisular, principalmente el pulmonar y hemodinámico, pero también puede asociarse a inmunoparálisis.²⁷⁻³⁰

Por otro lado, este mismo efecto inmunosupresor asociado al bloqueo del sistema oxidativo y de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, puede llevar a infección no controlada.³¹

CONCLUSIONES

El propofol es un medicamento con un gran margen de seguridad y útil para la sedación del paciente gra-

ve, pero deberá usarse con cautela en niños y adultos críticamente enfermos, para lo cual hacemos las siguientes recomendaciones:

- El propofol está contraindicado en niños menores de 3 años de edad. En mayores de ésta, debe utilizarse con cautela.
- En la unidad de terapia intensiva 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 midazolam y/o narcóticos 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 h. En caso de que el paciente requiera sedación por más de este tiempo deberán buscarse otras alternativas.
- En lo posible evitar su uso en el paciente con sepsis grave. En caso de emplearse, usarlo a dosis bajas y por periodos 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 pre-dispone 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fulton B, Sorkin EM. Propofol: an overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation. *Drugs* 1995; 50:636-57.
2. White PF. Propofol: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anaesthesia* 1988;7(Suppl 1):4-20.
3. Langley MS, Heel RL. Propofol: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334-372.
4. Snellen F, Lauwers P, Demeyere R et al. The use of midazolam vs propofol for short-term sedation following coronary artery bypass grafting. *Intensive Care Medicine* 1990;16:312-6.
5. Searle NR, Sahab P. Propofol in patients with cardiac disease. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993;40:730-747.
6. Grounds RM, Lalor JM, Lumley J, Royston D, Morgan M. Propofol infusion in the intensive care unit: preliminary report. *Br Med J* 1987;294:397-400.
7. Harris CE, Grounds RM, Murray AM et al. Propofol for long-term sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1990;45:366-372.

8. Carrasco G, Molina R, Costa J et al. Propofol vs midazolam in short, medium, and long-term sedation of critically ill patients. *Chest* 1993;103: 557-564.
9. Barclay K, Williams AJ, Major E. Propofol infusion in children. *BMJ* 1992;305:953.
10. Strickland RA, Murray MJ. Fatal metabolic acidosis in a pediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: Is there a relationship? *Crit Care Med* 1995;23:405-409.
11. Strickland RA, Murray MJ. Propofol bashing: The time to stop is now! *Crit Care Med* 1996;24:177.
12. Cray SDH, Robinson BH, Cox PN. Lactic acidemia and bradyarrhythmia child sedated with propofol. *Crit Care Med* 1998;26:2087-2092.
13. Martin PH, Murthy BVS, Petros AJ. Metabolic, biochemical and haemodynamic effects of infusion of propofol for long-term sedation of children undergoing intensive care. *Br J Anaesth* 1997;79:276-279.
14. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992;305:613-616.
15. Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 1998;50:30-303.
16. Perrier N, Baerga-Varela Y, Murray M. Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 2000;28: 3071-3078.
17. Marinella MA. Lactic Acidosis Associated with Propofol. *Chest* 1996;109(1):292.
18. Yamamoto S, Kawana S, Miyamoto A et al. Propofol-induced Depression of Cultured Rat Ventricular Myocytes Is Related to the M2-acetylcholine Receptor- NO-cGMP Signaling Pathway. *Anesthesiology* 1999;91(6):1712-9.
19. Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in Guinea pig isolated heart. Mechanism and potential anti-dysrhythmic properties. *Anesthesiology* 1995;83:382-94.
20. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1993;109:6-7.
21. Cook DJ, Housmans PTR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1994;80:859-71.
22. Yang CY, Wong CS, Yu CC, Luk HN, Lin CL. Propofol inhibits cardiac L-type calcium current in Guinea pig ventricular myocytes. *Anesthesiology* 1996;84:626-35.
23. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH. Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology* 1997;86:670-5.
24. Buljubasic N, Marijic J, Berczi V, Supan DF, Kampine JP, Bosnjak ZJ. Differential effects of etomidate, propofol and midazolam on calcium and potassium channel currents in canine myocardial cells. *Anesthesiology* 1996;85:1092-9.
25. 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: 517-521.
26. Branca D, Vincenti E, Scutari G. Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol (propofol) on isolated rat heart mitochondria. *Comp Biochem Physiol Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1995;110:41-45.
27. Crozier TA, Muller JE, Quittkat D et al. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *BJA* 1994;72:280-285.
28. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Anesth Analg* 1998;86:1289-93.
29. Taniguchi R, Yamamoto K, Ohmoto N et al. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med* 2000;28(4).
30. Booke M, Armstrong C, Hinder F et al. The Effects of Propofol on Hemodynamics and Renal Blood Flow in Healthy and in Septic Sheep, and Combined with Fentanyl in Septic Sheep. *Anaesth Analg* 1996;82:738-43.
31. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils *in vitro*. *Br J Anaesth* 1993;70:99-100.

Correspondencia:
Dr. Raúl Carrillo Esper
Periférico Sur No. 4091
Col. Fuentes del Pedregal
CP 14140.
Tel: 56 45 16 84 ext. 51155.