



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**INCIDENCIA DE HIPERLIPIDEMIA E
HIPERTRIGLICERIDEMIA EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO
SECUNDARIO A COVID-19 EN UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS QUE RECIBEN SEDACIÓN EN INFUSIÓN
CONTINUA CON PROPOFOL AL 1%**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

P R E S E N T A :

RONAL FREDY CERÓN ORTEGA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. BEPTSY MAYOLY HERNÁNDEZ SÁNCHEZ

DR. ERICK OBED MARTÍNEZ HERRERA

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2021

Facultad de Medicina





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

**INCIDENCIA DE HIPERLIPIDEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL
ADULTO SECUNDARIO A COVID-19 EN UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS QUE RECIBEN SEDACIÓN EN INFUSIÓN CONTINUA CON
PROPOFOL AL 1%.**

Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación

Dr. Pedro José Curi Curi
Responsable de la Unidad de Posgrado

Dr. Erick Obed Martínez Herrera
Subdirector de Investigación y Director de Tesis

Dra. Beptsy Mayoly Hernández Sánchez
Director de Tesis

Dra. Usy Elena Olivares Valbuena
Profesor Titular del Curso de Especialización Médica en Anestesiología

1. INDICE

	Página
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS	5
1.1 RESUMEN	6
1.2 MARCO TEÓRICO	7
1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
1.4 JUSTIFICACIÓN	13
1.5 OBJETIVOS	13
1.5.1 OBJETIVO GENERAL	14
1.5.2 OBJETIVO ESPECIFICO	14
1.6 HIPÓTESIS	15
1.7 MATERIALES Y MÉTODOS	15
1.8 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	18
1.9 ASPECTOS ÉTICOS	21
1.10 RESULTADOS	22
1.11 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
1.12 CONCLUSIONES	33
1.13 REFERENCIAS	34

DEDICATORIA

Dedico mi tesis a mis padres Gloria Amparo, Henry Cerón, mi querida esposa Fernanda Ramírez y hermana Johanna Cerón, quienes han sido mi pilar, mi apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida, me han guiado, motivado para continuar sin desfallecer, gracias por su amor, por inculcarme ejemplo de esfuerzo y valentía, de no temer a las adversidades, por ser mi fuente de inspiración y la razón por la cual decidí superarme, me han acompañado durante todo este proceso para alcanzar uno de los anhelos más deseados, obtener mi título de especialista y es gracias a todo ese apoyo, que hoy culmino una etapa más de mi vida profesional.

A mi tía Nelly Ortega y Pablo Cerón, por extender su mano en momentos difíciles, por sus consejos y por el amor brindado cada día, porque con sus oraciones y palabras de aliento hicieron que nunca me rindiera a pesar de las adversidades que se presentaron y contribuyeron con un granito de arena para culminar con éxito la meta propuesta.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a dios por brindarme la oportunidad de formarme como especialista, y de manera especial a la Dra. Beptsy Mayoly Hernández Sánchez, por haber compartido sus enseñanzas, sus valiosos conocimientos y su amistad, a lo largo de la preparación como especialista. A todos y cada uno de los médicos adscritos al servicio de Anestesiología del Hospital Regional de Ixtapaluca por sus enseñanzas, destrezas y consejos, que aportaron de manera desinteresada para formarme como médico especialista y me han permitido crecer día a día como profesional.

AL Dr. Erick Obed Martínez por sus asesorías y buena disposición para culminar con éxito este proyecto de tesis.

A mis compañeros de residencia por su amistad, su paciencia y compañerismo, que hicieron de este proceso, un camino más fácil de sobrellevar, y finalmente al Hospital de Alta especialidad de Ixtapaluca y al departamento de Enseñanza por permitirme formarme como especialista en anestesiología.

1.1 RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a Covid-19 en unidad de cuidados intensivos que reciben sedación en infusión continua con propofol al 1% y dexametasona.

Diseño: Descriptivo, retrospectivo, longitudinal, observacional.

Pacientes: Pacientes mayores de 18 a 60 años de edad con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a Sars-Cov-2, bajo ventilación mecánica y sedación con infusión de propofol, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el período comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021.

Mediciones y resultados principales: El objetivo principal de este estudio fue informar la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en pacientes síndrome de dificultad respiratoria del adulto que recibieron sedación con infusión de propofol. De los 210 pacientes incluidos, 203 (96.7%) desarrollaron hipertrigliceridemia y 181 (86,2%) desarrollaron hipercolesterolemia; el factor de riesgo que se asocia con hipertrigliceridemia es el género hombre (P 0,023), la dexametasona no es factor de riesgo. La lipasa y amilasa sérica presentaron un incremento en los niveles séricos, pero la incidencia fue muy baja para presentar pancreatitis.

Conclusiones: La incidencia de hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario COVID-19 que reciben infusión de propofol es alta, y a pesar de la alta incidencia, se continuó con la infusión de propofol y se observó una prevalencia relativamente baja de pancreatitis.

1.2 MARCO TEÓRICO

A finales de diciembre de 2019, se reportaron los primeros casos de infección de vías respiratorias, causante de neumonía de etiología inicialmente desconocida, que posteriormente se identificó el agente como β -coronavirus, en Wuhan, en la provincia de Hubei en China, se utilizaron células epiteliales de las vías respiratorias humanas para aislar un nuevo coronavirus, nombrado inicialmente como el nuevo coronavirus del 2019 (2019-nCoV), el 12 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud^{[1][2]}. La OMS nombró oficialmente enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y el Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional propuso nombrar el nuevo coronavirus como SARS-CoV-2, ambos emitidos el 11 de febrero de 2020. En marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró alerta de pandemia por esta enfermedad, que ha infectado a miles de personas, aunque la mayoría de los pacientes tienen buen pronóstico, la neumonía y la hipoxemia grave por SARS-CoV-2 pueden conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se asocia con una alta tasa de mortalidad como consecuencia de afección pulmonar^{[3][4]}.

La definición de SDRA es un desafío debido a la naturaleza heterogénea de esta patología, la primera definición fue realizada por la American European Consensus Conference, término introducido en 1994, que permitió la estandarización del diagnóstico y una mejor categorización del SDRA, sin embargo, tenía numerosas limitaciones en los cuatro criterios de diagnóstico y como resultado en 2012 fue revisado para generar una definición mejorada del síndrome de dificultad respiratoria aguda y formalizado como la Definición de Berlín, consenso actual y se deben cumplir los siguientes criterios: a. Relación $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ mmHg, b). edema pulmonar no explicado por insuficiencia cardíaca, c). opacificación bilateral en imágenes de tórax y que ocurre dentro de una semana de la agresión clínica^{[5][6]}. El SDRA se produce como resultado de una agresión fisiológica inicial que puede ser pulmonar o no pulmonar, siendo la causa más común la neumonía y su fisiopatológica se caracteriza por una respuesta inflamatoria que afecta a los alvéolos, presencia de exudados ricos en fibrina (membranas hialinas) debido a la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida de tejido pulmonar^[7], conduciendo a una reducción en el área de superficie disponible para el

intercambio de gases efectivo^[6]. Esta inflamación alveolar presenta tres fases clásicas; fase exudativa, mediada por células inmunitarias de las barreras del complejo alveolar epitelial-intersticial-endotelial, permitiendo que el plasma, las proteínas plasmáticas y el contenido celular ocupe sucesivamente el intersticio y el espacio aéreo; la fase proliferativa marca los intentos de recuperación, con la restauración de la población de células alveolares de tipo II y la posterior diferenciación en células alveolares de tipo I y La tercera fase fibrosis, se desarrolla de manera inconsistente y comprende el fracaso de la eliminación del colágeno alveolar, que se deposita temprano en el proceso de lesión, combinado con el desarrollo de cambios quísticos, lo que limita la recuperación funcional^{[6][8]}. El manejo del síndrome de dificultad respiratoria aguda se puede clasificar como específico o de apoyo; las medidas específicas, incluyen sedación, movilización, nutrición, profilaxis para la tromboembolia venosa, mantenimiento del intercambio de gases, cuyo pilar para este objetivo es la ventilación mecánica^[6].

Los pacientes con SDRA requieren ventilación mecánica invasiva protectora pulmonar, cuyas metas son volumen corriente bajo, presión meseta baja y PEEP alta^[9]; para lograr estas metas se debe garantizar al paciente buena analgesia, bloqueo neuromuscular y sedación para lograr un buen acople al ventilador. No existen estudios comparativos directos de la elección óptima del sedante o de la profundidad de la sedación, en general, se acepta que los pacientes deben estar ligeramente sedados^[10]. Existe un amplio arsenal de medicamentos para sedación, entre los cuales se destaca el propofol, el cual tiene un excelente perfil farmacocinético.

El uso del propofol fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos en noviembre de 1989. Es un medicamento sedante-hipnótico, cuyo perfil farmacocinético le confiere un inicio de acción rápido y una duración breve de acción de hasta 15 minutos^[11]; comúnmente utilizado como agente de inducción para la sedación preoperatoria, antes de la intubación endotraqueal y otros procedimientos, así como para la sedación en la unidad de cuidados intensivos en paciente con soporte ventilatorio invasivo^[12]. El propofol se describe químicamente como 2,6-diisopropilfenol y tiene un peso molecular de 178,27, el coeficiente de reparto octanol/agua es de 6761 a un pH de 6-8,5; al ser insoluble en agua, está formulado en una emulsión blanca de aceite en agua con un pKa de 11^[13]. El mecanismo de acción no

está bien dilucidado, se ha identificado varios sitios y mecanismos de acción, actualmente no es posible proponer un esquema exhaustivo de los mecanismos mediante los cuales el propofol induce y mantiene la pérdida de la conciencia. El propofol ejerce su efecto hipnótico principalmente potenciando los efectos inhibitorios del neurotransmisor ácido gamma-amino butírico (GABA), estos receptores GABA son canales iónicos que forman una estructura pentamérica que contiene un canal de cloruro central, donde la unión de la molécula de propofol al receptor conduce a un aumento de la afluencia de iones de cloruro e hiperpolarización de la neurona, lo que conduce a la falta de respuesta a los estímulos externos^[14]. El propofol también influye en los mecanismos presinápticos de la transmisión GABAérgica, como la captación y la liberación de GABA, también se ha demostrado que bloquea selectivamente la liberación de acetilcolina en las vías baso-cortical y septo-hipocampal que están bajo inervación tónica por entrada GABAérgica. Sin embargo, ha quedado claro que el propofol no está exento de riesgos, en los cuales se destaca dolor en el sitio de inyección, alergia, efectos cardiovasculares, incremento de lípidos, triglicéridos, pancreatitis, priapismo, coloración verde de la orina y unos de los riesgos más temido síndrome de infusión relacionado con propofol^[15].

Síndrome De Infusión Relacionada Con Propofol (PRIS)

El PRIS es una complicación muy rara, pero potencialmente mortal que puede ocurrir con la infusión prolongada de propofol, la primera muerte reportada asociada con la infusión de propofol fue de una niña de 3 años en Dinamarca en 1990, este paciente desarrolló acidosis metabólica con desequilibrio aniónico elevado, hipotensión y falla orgánica múltiple^[16]. En 1992, Parke et al. informó de la muerte de cinco niños que tenían presentaciones similares al caso danés mientras estaban en infusión de propofol^[17]. En 1998, Bray et. Alabama. revisó todos estos casos pediátricos y formuló criterios de diagnóstico para PRIS que incluyeron; bradicardia refractaria asociada con una de las siguientes afecciones: (1) hepatomegalia o hígado graso (2) hiperlipidemia, (3) acidosis metabólica y (4) degradación del músculo esquelético evidente por rabdomiólisis o mioglobulinuria^[13]; además, las manifestaciones clínicas asociadas a PRIS incluyen: hipotensión, arritmias cardíacas (patrón de ECG tipo Brugada, bradicardia, asistolia, actividad eléctrica sin pulso, fibrilación ventricular o

taquicardia ventricular sostenida), insuficiencia miocárdica, insuficiencia renal, elevación de la creatinina sérica, hiperpotasemia, transaminasas elevadas e hipertermia^{[13][18]}.

El mecanismo por el cual se desarrolla del síndrome de infusión de propofol aún no está claro, existen diferentes teorías dentro de las cuales sugieren acumulación de metabolitos inactivos, micro-embolización de lípidos y alteración del metabolismo de lactato hepático, otras teorías indican que interfiere con la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, al inhibir la actividad de la carnitina palmitoil transferasa I, enzima mitocondrial de la membrana externa, la cual transfiere el grupo acilo graso a la carnitina para formar acil-graso-carnitina, interfiriendo en la oxidación de los ácidos grasos, que se acumula en el plasma con el tiempo^[19]. Además, se sabe que el propofol afecta directamente a la cadena de transporte de electrones mitocondrial, los estudios en animales han demostrado que el propofol desacopla la fosforilación oxidativa, inactiva el citocromo c y el citocromo a / a₃, así como disminuye la actividad de la cadena del complejo electrónico II, el complejo III y la coenzima Q^[20]. Los pacientes con PRIS tienen una menor disponibilidad de energía en un momento de mayor demanda (enfermedad crítica subyacente, shock, etc.), esta ausencia y desequilibrio de energía podría explicar la miocitólisis observada tanto de los músculos esqueléticos como cardíacos en pacientes con PRIS^[21], que conduce a rabdomiólisis elevando el potasio, ácido láctico, creatina quinasa y mioglobina, factores de riesgo de lesión renal aguda, que si ocurre, puede empeorar la acidosis metabólica. También es importante señalar que las características de la enfermedad primaria (sepsis, otras formas de shock, estado epiléptico, etc.) pueden superponerse con PRIS y explicar las características de PRIS en algunos de los casos^[11].

El síndrome de infusión relacionado con el propofol, tiene una incidencia del 1,1 al 4,1%, con tasas de mortalidad de hasta el 64%; es un fenómeno dependiente de la dosis y las medidas preventivas recomendadas que incluye evitar infusiones de propofol a dosis superiores a 4 mg / kg / h durante más de 48 horas^[13]. Existen otros factores de riesgo a tener en cuenta para desarrollar PRIS como bajas reservas de carbohidratos (enfermedad hepática, inanición o desnutrición), enfermedad crítica (sepsis, traumatismo craneal, estado epiléptico, etc.), uso de vasopresores, deficiencia de carnitina, enfermedad mitocondrial subclínica, uso glucocorticoides de forma concomitante^[11].

Uso De Esteroides

La administración de esteroides en la unidad de cuidados intensivos también se ha relacionado con el desarrollo del síndrome de infusión de propofol. El desarrollo de rabdomiólisis como parte del síndrome de infusión de propofol podría deberse a un mecanismo similar a la acción de los esteroides en el desarrollo de miopatía relacionada con el paciente en estado crítico. El mecanismo propuesto detrás de esto es la activación del sistema ubiquitina-proteasoma, que da como resultado daño muscular a través del trastorno de los miofilamentos y se suma que los esteroides reducen la producción de energía mitocondrial al afectar la transcripción de genes^{[19][22]}.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El propofol se ha convertido en uno de los fármacos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos para sedación a largo plazo, debido a la farmacocinética favorable y la sedación rápidamente reversible en pacientes con soporte ventilatorio invasivo. Es evidente que el uso de propofol para la sedación a corto plazo con dosis altas y en pacientes con infusiones prolongadas con rango de dosis variable, no están exentos de efectos adversos, particularmente en el incremento significativo de la concentración sérica de triglicéridos y colesterol con riesgo de desarrollar pancreatitis en la población adulta o síndrome de infusión relacionada con el propofol. El uso de propofol en pacientes críticos que requieren sedación para ventilación mecánica con uso concomitante de esteroides tienen alta probabilidad de desarrollar síndrome de infusión de propofol que debuta como una acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico, rabdomiólisis, hiperpotasemia, hiperlipidemia, insuficiencia renal aguda, elevación de enzimas hepáticas, disfunción cardíaca, y como no existe una prueba diagnóstica, se requiere un alto grado de sospecha clínica y seguimiento de pruebas de laboratorio en todos los pacientes que reciben infusiones, para evitar un desenlace fatal.

Por lo que en este estudio se pretende establecer si la infusión de propofol independiente de la dosis asociado con y sin esteroide se asocia a incremento de triglicéridos, lípidos, lipasa, amilasa, aumento en la mortalidad y riesgo de desarrollar Síndrome de Infusión relacionada con Propofol.

1.4 JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

Hasta el momento en el servicio de anestesiología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca y en otros hospitales de nuestro país no se cuentan con la casuística suficiente, referente a las complicaciones derivadas con el uso del propofol en infusión continua, medicamento indicado para sedación en pacientes en la unidad de cuidados intensivos con SIRA secundario a Sars-Cov-2 que requieren soporte ventilatorio invasivo.

El Hospital Regional de Alta especialidad de Ixtapaluca es una institución referente para la atención de pacientes con COVID-19 durante esta pandemia y atiende a un gran volumen de pacientes, cuya mayoría requiere soporte ventilatorio invasivo derivado de síndrome de dificultad respiratoria. Por lo tanto, este estudio nos ayudará a conocer la incidencia de hipertrigliceridemia e hiperlipidemia, que se presenta con la infusión de propofol y de esta forma establecer medidas preventivas, evaluar el riesgo y determinar de forma oportuna cuando retirar la infusión de propofol para brindar una atención más segura a los pacientes con esta patología en nuestro hospital.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a Covid-19 en unidad de cuidados intensivos que reciben sedación en infusión continua con propofol al 1%.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer la relación entre la concentración de lípidos y triglicéridos séricos con a tasa de infusión, duración del tratamiento y la dosis acumulada administrada de propofol.
- Identificar factores de riesgo para el desarrollo de hipertrigliceridemia e hiperlipidemia asociada a propofol.
- Comprobar si el uso con esteroide incrementa el riesgo de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.
- Determinar en número de pacientes con hipertrigliceridemia y desarrollo de pancreatitis aguda.
- Determinar la frecuencia del síndrome relacionado con la infusión de propofol en paciente con síndrome de dificultad respiratoria del adulto por Sars-Cov-2.

1.6 HIPÓTESIS

Existe alta incidencia de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia asociada a sedación con infusión continua con propofol al 1% en pacientes con SIRA por Sars-Cov-2 en unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

1.7 MATERIALES Y METODOS

Diseño del estudio

Descriptivo, retrospectivo, longitudinal, observacional

Población y muestra

Pacientes mayores de 18 a 60 años de edad con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a Sars-Cov-2, bajo ventilación mecánica y sedación con infusión de propofol, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el período comprendido de marzo de 2020 a marzo de 2021.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años de edad hasta 60 años.
- Diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a Sars-Cov-2.
- Prueba por PCR positiva para SARs COV2 o Tomografía Axial Computarizada de Tórax con CO-RADS mayor a 3.
- Uso ventilación mecánica invasiva.
- Perfusión de propofol por más de 24 horas.
- Uso de Dexametasona intravenosa.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Hipersensibilidad al propofol

- Uso de nutrición parenteral.
- Alérgicos al huevo o Soja.
- Antecedente de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia.
- Antecedentes de insuficiencia renal crónica.
- Pacientes embarazadas

Variables

Se realizará una hoja de recolección de datos para obtener las siguientes variables:

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	FUENTE DE RECOLECCION
Edad	razón	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa. • Años.	Hoja de recolección de datos
Genero	Nominal	Características biológicas de un individuo que lo clasifica como hombre o mujer	Percepción con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa Dicotómica 1. Hombre 2. Mujer	Hoja de recolección de datos
Peso	razón	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Media de 2 determinaciones realizadas con balanza homologada y de fácil calibración, con el individuo descalzo y en ropa ligera.	Cuantitativa • Kilogramos.	Hoja de recolección de datos
Dosis de perfusión de propofol	razón	Volumen de medicamento administrado vía intravenosa.	Medición de volumen total en miligramos desde el inicio de la perfusión hasta la suspensión de la infusión.	Cuantitativa • Miligramos	Hoja de recolección de datos

Tiempo de infusión	razón	Período de tiempo asignado durante la administración del medicamento por vía intravenosa.	Tiempo medido en minutos desde el inicio de la perfusión hasta la suspensión de la infusión.	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • Minutos 	Hoja de recolección de datos
Dexametasona	razón	Cantidad de principio activo del medicamento aplicado en unidad de volumen durante su aplicación.	Dosis en miligramos del medicamento administrado por vía intravenosa.	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • Miligramos. 	Hoja de recolección de datos
Niveles de triglicéridos	razón	se define como la concentración de triglicéridos en plasma.	Cantidad de triglicéridos medida en miligramos/decilitros	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • <149 mg/dl Normal • >150 mg/dl hipertrigliceridemia. 	Hoja de recolección de datos
Niveles de colesterol	razón	se define como la concentración de colesterol en plasma	Cantidad de colesterol medida en miligramos/decilitros	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • < 199 mg/dl Normal • > 200 mg/dl Hipercolesterolemia 	Hoja de recolección de datos
Niveles de amilasa	razón	Medición de la enzima amilasa en sangre que permite evaluar diferentes patologías.	Enzima digestiva que aumenta en pancreatitis aguda tres veces sobre su valor normal medida en Unidades/litro	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • 29 - 103 UI/L normal. • >104 UI/L hiperamilasemia. 	Hoja de recolección de datos

Niveles de lipasa	razón	enzima producida por el tubo digestivo, cataliza y degrada lípidos rompiendo la unión entre los ácidos grasos y el glicerol en triglicéridos y fosfolípidos.	Enzima digestiva que aumenta en pancreatitis aguda y tres veces sobre su valor normal medida en Unidades/litro	Cuantitativa <ul style="list-style-type: none"> • 11 - 82 UI/L normal. • >83 UI/L hiperlipasemia. 	Hoja de recolección de datos
Pancreatitis	Nominal	Proceso inflamatorio del páncreas con afectación del tejido peri-pancreático y órganos distantes.	Niveles tres veces sobre su valor normal de lipasa o amilasa medida en Unidades/litro	Cualitativa dicotómica <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 	Hoja de recolección de datos

1.8 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Con base a las variables del estudio, la información recolectada será almacenada en una base de datos en formato Excel, se realizarán estadísticas descriptivas a las variables numéricas y para las variables cualitativas porcentajes según categoría. Se evaluará la asociación de las variables mediante Prueba exacta de Fisher con un nivel de significancia estadística $P < 0.05$, mediante ayuda del paquete estadístico SPSS v23.0. Los resultados se presentarán mediante tablas y gráficas de frecuencia.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CONCEPTO	Abril	Abril Mayo	Mayo Junio	Julio Agosto	Septiembre
Elección de tema					
Recopilación, revisión y selección de bibliografía					
Elaboración del protocolo					
Revisión del comité de investigación					
Planeación operativa					
Recolección de la información					
Análisis de los resultados					
Entrega de la tesis					

RECURSOS

Recursos Humanos:

- Residente encargado del proyecto de investigación
- Investigador asesor del proyecto de investigación
- Pacientes a estudiar

Recursos De Infraestructura:

Científicos:

- Estudios relacionados con Propofol, síndrome relacionado con infusión de propofol, propofol e hipertrigliceridemia, propofol y pancreatitis.

- Artículos relacionados con el tema

Financieros:

- Costos de papelería

1.9 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

No requiere de consentimiento informado ya que el estudio no representa ningún riesgo para el sujeto de investigación. Esta información será almacenada y analizada en una base de datos diseñada exclusivamente para este fin durante el tiempo que dure la investigación. Los resultados y datos no serán utilizados para ningún propósito diferente o ajeno a la presente investigación.

Durante el estudio de investigación no habrá exposición a procedimientos invasivos o tóxicos y no se expondrá a los pacientes a problemas éticos.

1.10 RESULTADOS

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, durante el periodo de marzo de 2020 a marzo de 2021, se revisó 645 pacientes, de los cuales se excluyeron 435 pacientes debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron en el estudio 210 pacientes, 149 hombres (71%) y 61 mujeres (29%) (**Grafica 1**). La media de edad fue de 47 años, con un mínimo de 21 años y un máximo de 60 años (**tabla 1**), con un peso promedio de 86.5 kilogramos, peso mínimo de 50 kilogramos y peso máximo de 150 kilogramos (**tabla 1**).

Grafica 1. Distribución de genero

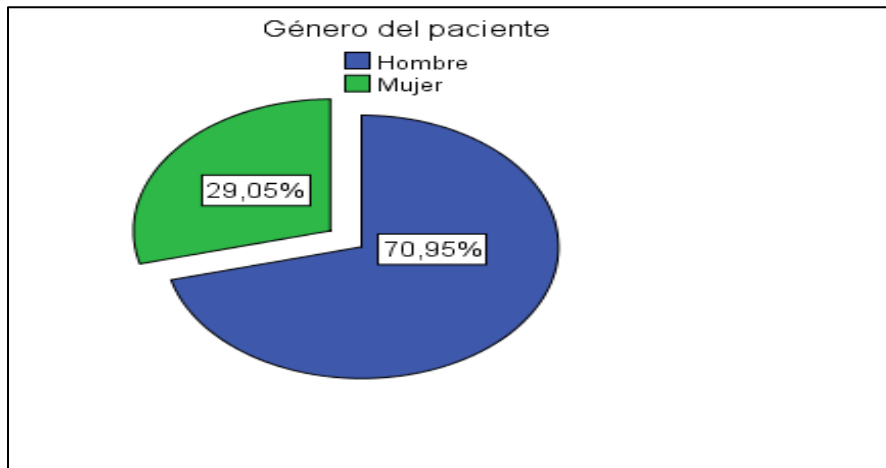


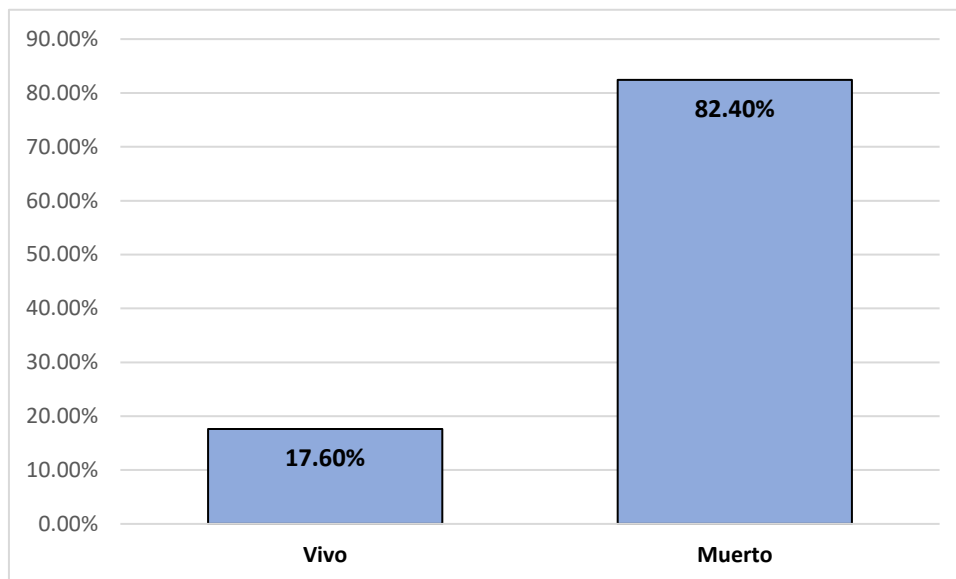
Tabla 1. Datos antropométricos.

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Edad (años)	21	60	47
Peso (kilogramos)	50	150	86.5

Con respecto al desenlace de los pacientes que ingresaron a unidad de cuidados intensivos en el periodo de marzo de 2020 al marzo del 2021 del hospital regional de alta especialidad de Ixtapaluca con falla respiratoria aguda del adulto secundario a SARS-COV-2, presenta

una mortalidad del 82.4% (173 pacientes) con una sobrevida del 17.6% (37 pacientes) (Grafico 2).

Grafico 2. Desenlace

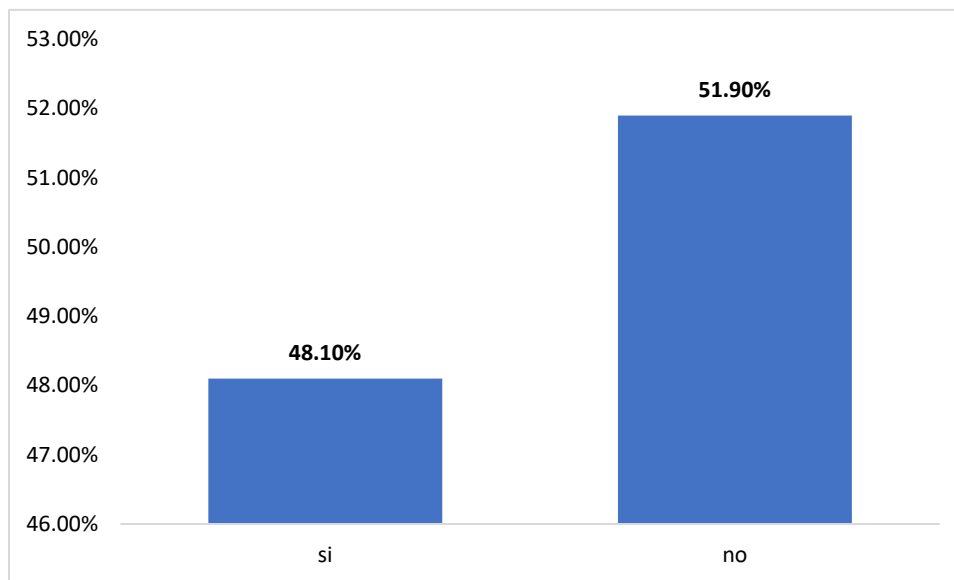


El número de días de uso de propofol para la sedación durante el soporte ventilatorio invasivo registra una media de 9.79 días, con un mínimo de 4 días y un máximo de 44 días (**Tabla 2**), la tendencia media en dosis de propofol es de 47.2 mcg/kg/minuto, con una dosis de infusión mínima de 8 mcg/kg/minuto y dosis máxima de infusión de 104 mcg/kg/minuto (**Tabla 2**). La administración de dexametasona intravenosa de forma simultánea con propofol es del 48.1% (101 pacientes) y el 51.9% (109 pacientes) no se administró dexametasona (**Grafico 3**).

Tabla 2. Días de uso y dosis utilizada de propofol.

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Propofol en días	4	44	9.79
Dosis (mcg/kg/min)	8	104	47.2

Grafica 3. Uso de dexametasona.

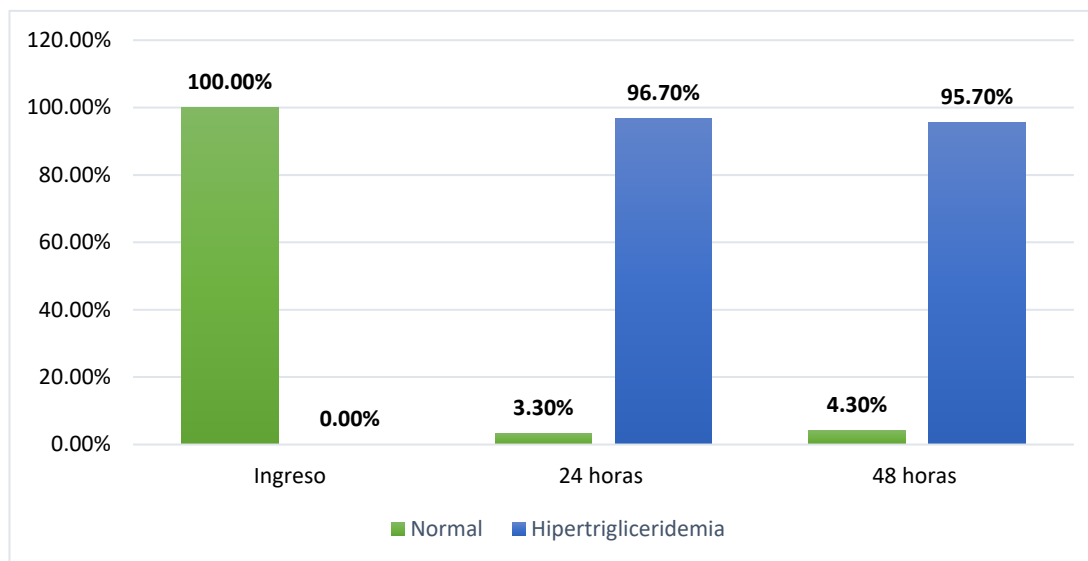


La media de triglicéridos al ingreso es de 122.7 mg/dl, con un nivel mínimo de 15 mg/dl y rango máximo de 149 mg/dl (**tabla 3**), con el 100% de los pacientes en nivel normal (**grafica 4**). El control a las 24 horas posteriores del inicio de propofol, se registra una media de 380.86 mg/dl, con un rango mínimo de 108 mg/dl y rango máximo de 2026 mg/dl (**tabla 3**), encontrando un promedio del 3.3% (7 pacientes) en nivel normal y el 96.7% (203 pacientes) presentan hipertrigliceridemia (**grafica 4**). El control a las 48 horas se evidencia una media de 479.09 mg/dl, con un rango mínimo de 99 mg/dl y un rango máximo de 2041 mg/dl (**tabla 3**), con un promedio del 4.3% (9 pacientes) en niveles normales de triglicéridos y el 95.7% (201 pacientes) tienen hipertrigliceridemia (**grafica 4**).

Tabla 3. Niveles de Triglicéridos.

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Niveles de triglicéridos al ingreso (mg/dl)	15	149	122.7
Niveles de triglicéridos a 24 horas (mg/dl)	108	2026	380.6
Niveles de triglicéridos a 48 horas (mg/dl)	99	2041	479.09

Grafica 4. Rango Normal o hipertrigliceridemia.

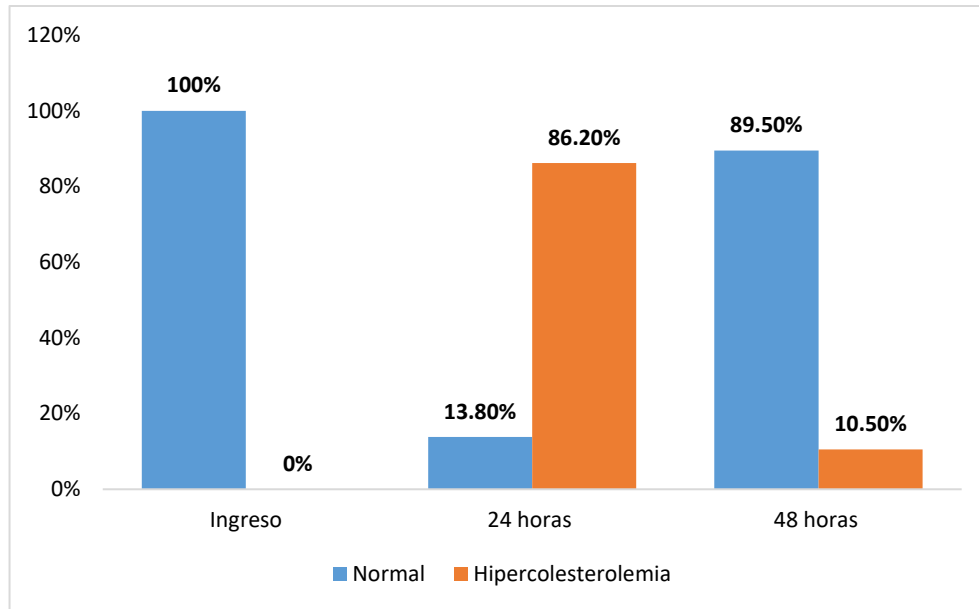


El nivel de colesterol al ingreso reporta una media de 128.4 mg/dl, con un nivel mínimo de 66 mg/dl y rango máximo de 198 mg/dl (**tabla 4**), el 100% de los pacientes se encuentran en nivel normal (**grafica 5**). El control de colesterol a las 24 horas del inicio de propofol, se registra una media de 132.32 mg/dl, con un rango mínimo de 46 mg/dl y rango máximo de 303 mg/dl (**tabla 4**), encontrando un promedio del 13.8% (29 pacientes) en nivel normal y el 86.2% (181 pacientes) presentan hipercolesterolemia (**grafica 5**). El control a las 48 horas se evidencia una media de 144.91 mg/dl, con un rango mínimo de 40 mg/dl y un rango máximo de 373 mg/dl (**tabla 4**), con un promedio del 89.5% (188 pacientes) con niveles de colesterol normal y el 10.5% (22 pacientes) tienen hipercolesterolemia (**grafica 5**).

Tabla 4. Niveles de Colesterol

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Niveles de colesterol al ingreso (mg/dl)	66	198	128.4
Niveles de colesterol a 24 horas (mg/dl)	46	303	132.32
Niveles de colesterol a 48 horas (mg/dl)	40	373	144.91

Grafica 5. Rango normal o hipercolesterolemia.

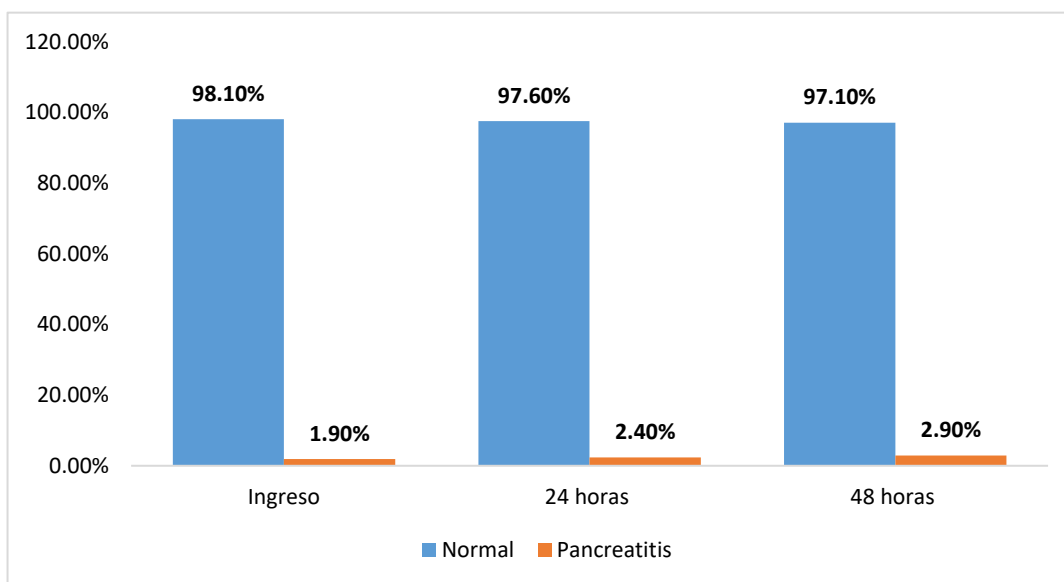


El nivel de amilasa al ingreso presenta una media de 73.27 UI/L, con un valor mínimo de 8 UI/L y un valor máximo de 1785 UI/L (**tabla 5**), donde el 98.1% (206 pacientes) presenta rango que no se considera para pancreatitis y el 1.9% (4 pacientes) se considera que presento pancreatitis (**grafica 6**). El control de amilasa a las 24 horas tiene una media de 90.53 UI/L, el valor mínimo es de 10 UI/L y el valor máximo es de 3377 UI/L (**tabla 5**), el 97.6%(205 pacientes) se encuentra en rango de normalidad y el 2.4% (5 pacientes) se encuentra en el rango de pancreatitis (**grafica 6**). El control de amilasa a 48 horas, presenta una media de 103.10 UI/L, el valor mínimo es de 10 UI/L y valor máximo de 3383 UI/L (**tabla 5**), EL 97.1% (204 pacientes) de los pacientes se encuentra fuera de rango para pancreatitis y el 2.9% (6 pacientes) de los pacientes presentas pancreatitis (**grafica 6**).

Tabla 5. Niveles de amilasa.

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Niveles de amilasa al ingreso (UI/L)	8	1785	73.27
Niveles de amilasa a 24 horas (UI/L)	10	3377	90.53
Niveles de amilasa a 48 horas (UI/L)	10	3383	103.10

Grafica 6. Pancreatitis de acuerdo a amilasa

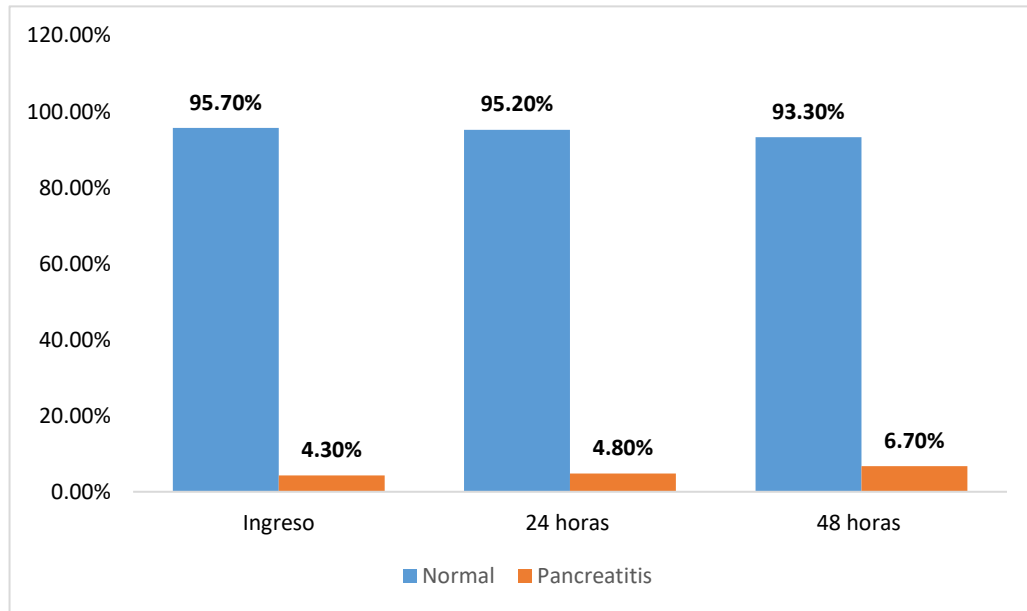


La lipasa al ingreso presenta una media de 56.18 UI/L, con un valor mínimo de 3 UI/L y un valor máximo de 973 UI/L (**tabla 6**), donde el 95.7% (201 pacientes) presenta rango que no se considera para pancreatitis y el 4.3% (9 pacientes) se considera que curso con pancreatitis (**grafica 7**). El control de lipasa a las 24 horas tiene una media de 75,31 UI/L, el valor mínimo es de 4 UI/L y el valor máximo es de 1444 UI/L (**tabla 6**), el 95,2% (200 pacientes) se encuentra en rango de normalidad y el 4.8% (10 pacientes) se encuentra en el rango de pancreatitis (**grafica 6**). El control de lipasa a 48 horas, presenta una media de 99.60 UI/L, el valor mínimo es de 6 UI/L y valor máximo de 1451 UI/L (**tabla 6**). EL 93.3% (196 pacientes) de los pacientes se encuentra fuera de rango para pancreatitis y el 6.7% (14 pacientes) presenta pancreatitis (**grafica 6**).

Tabla 6. Niveles de lipasa

Variable	Mínimo	Máximo	Media
Niveles de lipasa al ingreso (UI/L)	3	973	56.18
Niveles de lipasa a 24 horas (UI/L)	4	1444	75.31
Niveles de lipasa a 48 horas (UI/L)	6	1451	99.60

Grafica 7. Pancreatitis de acuerdo a Lipasa



Los factores de riesgo para hipertrigliceridemia, se reporta que el género hombre es estadísticamente significativo para desarrollar hipertrigliceridemia a las 24 horas, pero presenta una asociación débil; con respecto a los demás factores de riesgo que incluyen edad, uso de dexametasona, no hay significancia estadística para generar hipertrigliceridemia a las 24 horas y 48 horas (tabla 7).

Tabla 7. Factores de riesgo para Hipertrigliceridemia

Variable	24 horas	48 horas
Hombres	0,023 Phi -0,173	0.288
Edad menor 47 años	1	0.188
Dexametasona	0.713	0.741

*Prueba exacta de Fisher.

1.11 DISCUSIÓN

El propofol es un medicamento sedante titulable de acción rápida de uso común en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto que requiere soporte con ventilación mecánica invasiva secundario a COVID-19; si bien el propofol ofrece muchas ventajas sobre otros sedantes en este tipo de pacientes, el riesgo de hipertrigliceridemia puede incrementarse significativamente debido a la exposición al propofol derivado de la prolongación en la ventilación mecánica ^[23], en estudios recientes se reporta una tasa notablemente mayor de hipertrigliceridemia en pacientes con COVID-19 en comparación con estudios previos que evaluaban pacientes sin COVID-19^[24].

El propósito del presente estudio fue describir la incidencia de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia inducida por propofol en infusión continua y los factores de riesgo asociados. En este estudio se revisó pacientes con infusión continua de propofol, a quienes se realizan control de triglicéridos y colesterol a las 24 y 48 horas, experimentando una tasa alta de elevación de triglicéridos séricos a pesar del ajuste de la dosis de propofol. Se observa de los 210 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, el 71% son hombres y solo el 29% son mujeres, la edad promedio fue de 47 años, con peso promedio de 86.5 kilogramos, la mortalidad estimada es del 82.4%, considerándose una cifra bastante alta.

En la literatura se han descrito muchos factores de riesgo que incrementan los niveles séricos de triglicéridos, donde se incluyen dosis de propofol, el tiempo de duración en la administración, la edad del paciente, el peso, el índice de masa corporal, la gravedad de la enfermedad y los medicamentos usados en forma concomitante^{[25][26]}. Se observa en los datos obtenidos en este estudio que el género hombre, tiene asociación estadística para desarrollar hipertrigliceridemia en las primeras 24 horas (P 0,023), mientras que la edad y uso de dexametasona no se consideran como factores de riesgo para hipertrigliceridemia. Michel y colaboradores, en su estudio cuyo objetivo era describir la incidencia de hipertrigliceridemia inducida por propofol y los factores de riesgo asociados con la hipertrigliceridemia en pacientes en la unidad de cuidados intensivos en ventilación mecánica mientras recibían propofol, reportan que los pacientes que desarrollaron hipertrigliceridemia, se identificó como un factor de riesgo significativo, fue la dosis total de propofol recibida^[27]. El uso de

dexametasona no se comportó como factor de riesgo en el presente estudio, Wang y colaboradores, en su estudio en cual someten a pacientes a dosis bajas de dexametasona por tres semanas, informan que este medicamento provocó un aumento muy pequeño pero significativo del peso corporal (de $87,4 \pm 7,1$ a $88,6 \pm 7,2$ kg; $P = 0,003$) pero no afectó el contenido sérico de triglicéridos (antes: $5,1 \pm 1,9\%$; después: $3,6 \pm 0,9\%$; $P = 0,261$)^[28], lo cual concuerda con nuestro estudio.

Devlin y colaboradores encontraron que la hipertrigliceridemia, definida como triglicéridos 400 mg/dl, ocurrió en el 18% de los pacientes, y la mediana del nivel máximo de triglicéridos fue 696 mg / dL^[25]. Corrado y colaboradores reportan el 28% de los pacientes desarrollaron niveles de triglicéridos mayores o iguales a 400 mg / dL, con una mediana de tiempo de desarrollo de 47 horas en pacientes adultos de la unidad de cuidados intensivos que recibieron propofol en infusión continua durante al menos 24 horas^[27]. Con respecto a este estudio se reporta niveles de triglicéridos al ingreso que el 100% de los pacientes se encuentran en rango normal (<149 mg/dl), pero al realizar el primer control a las 24 horas del inicio de la infusión de propofol se observa que el 96.7% de los pacientes presentan hipertrigliceridemia con una media en sangre de 380.6 mg/dl y rango máximo de 2026 mg/dl; con respecto al control de las 48 horas, el 95.7% de los pacientes continúan con hipertrigliceridemia, presentando un incremento en la media con un rango sérico de 479.09 mg/dl y un nivel máximo sérico de 2041 mg/dl, que demuestra que a medida que se continua con la perfusión del propofol los niveles séricos de triglicéridos siguen aumentado, sin embargo, se continuó con el uso de propofol en la mayoría de los pacientes que desarrollaron hipertrigliceridemia a pesar de niveles de triglicéridos superiores a 400 mg/dl, debido a que optimización en la sedación y el mantenimiento de la sincronía del ventilador en pacientes ventilados mecánicamente con COVID-19 es a menudo un desafío.

Los niveles séricos de colesterol mostraron un incremento significativo a las 24 horas después del inicio de la perfusión de propofol, presentando una incidencia del 86.2% con un nivel máximo sérico de 303 mg/dl, pero se observa una caída representativa a las 48 horas, con un descenso en la incidencia al 10.5%, datos similares se reportan en el estudio de Chauhan y colaboradores, donde describen un aumento inicial del colesterol sérico después de la administración de propofol y posteriormente mostraron una caída estadísticamente

significativa de los niveles de colesterol durante las 24 h posteriores a la infusión del propofol, que se atribuye al aumento de la actividad de la coenzima A de la alfa-hidroxil metil glutaril reductasa, que es responsable de restringir la biosíntesis del colesterol^[29].

Se observa con el uso del propofol en infusión no produjo elevación clínicamente relevante del perfil de enzimas pancreáticas, en este estudio se consideró pancreatitis cuando el paciente presenta niveles de lipasa o amilasa tres veces por encima del rango normal, se reportó una media para amilasa a las 24 horas de 90.53 UI/L y 103.1 UI/L a las 48 horas, con respecto a la media para lipasa a las 24 horas fue de 75.31 UI/L y a las 48 horas de 99.60 UI/L, valores por encima del rango normal, pero sin sobrepasar el límite patológico. Al ingreso se describen 9 pacientes con pancreatitis, a las 24 horas, 1 paciente y las 48 horas, 4 pacientes con pancreatitis de acuerdo al nivel de lipasa. Nathan Kellock y colaboradores, en su estudio, consistente en revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes adultos ingresados a la unidad de cuidados intensivos, que recibieron una infusión de propofol por más de 24 horas, reportan que ninguno de estos pacientes desarrolló pancreatitis aguda^[30]. Chauhan y colaboradores, determinan que los niveles de lipasa sérica mostraron un aumento estadísticamente significativo por encima de la línea de base después de la inducción; sin embargo, los niveles nunca se elevaron por encima del rango normal durante un período de 24 horas ni hubo manifestaciones clínicas relevantes^[29]. No se encontró una variación significativa en los niveles séricos de amilasa en nuestro estudio, contrariamente a un estudio de Pradeep y colaboradores, que informaron un aumento estadísticamente significativo en los niveles séricos de amilasa^[31].

Se determina en el presente estudio que la incidencia de hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundario a COVID-19 experimentaron una tasa más alta, comparado con estudios en donde reportan una incidencia más baja, en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto sin COVID-19^[24], se podría explicar por una posible participación extra-pulmonar del virus en el sistema gastrointestinal, similar a lo demostrado en otros órganos^[32]. Por lo que consideramos de vital importancia, evaluar de forma diaria los niveles de triglicéridos y enzimas pancreáticas en pacientes con infusión de propofol y sobre todo en aquellos pacientes que requieran un periodo prolongado

de ventilación mecánica, lo que permitirá establecer estrategias para optimización de dosis y evitar posibles complicaciones como pancreatitis.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio, al ser observacional descriptivo con un tamaño de muestra relativamente aceptable, pero debido al diseño retrospectivo los resultados dependían de la documentación precisa y completa en la historia clínica electrónica, por lo que muchos de los pacientes, no cumplieron con los criterios de inclusión quedándose una muestra grande de población por fuera del estudio, además al no contar con un grupo control, no se pudo estimar el riesgo y determinar con mayor certeza el efecto completo del propofol sobre los niveles de triglicéridos en pacientes con COVID-19.

1.12 CONCLUSIONES

La hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto secundaria a COVID-19 que reciben infusión de propofol experimentaron una tasa más alta y puede ocurrir independientemente de la dosis o la duración del propofol, y debido a la elevada frecuencia de hipertrigliceridemia en esta población de pacientes, la monitorización de los niveles séricos de triglicéridos debe realizarse con mayor frecuencia.

La incidencia de hipercolesterolemia es alta en las primeras 24 horas de inicio de la infusión de propofol, pero se presenta un pico de descenso marcado posterior a este periodo de tiempo.

De los factores de riesgo descritos en la literatura para desarrollar hipertrigliceridemia, el género hombre es el único que tiene significancia estadística en este estudio, y se descartó que el uso de dexametasona pueda incrementar los niveles séricos de triglicéridos; un punto a resaltar es la dosis de propofol que en la mayoría de los estudios se describe con factor de riesgo a tener en cuenta para hipertrigliceridemia.

Con respecto a las enzimas pancreáticas, se evidencia un incremento sérico tanto de amilasa y lipasa, pero por debajo del rango considerado como patológico, presentándose una incidencia de pancreatitis relativamente muy baja, pero se necesitan más estudios para examinar el impacto que tiene esta complicación en los pacientes que la desarrollan.

1.13 BIBLIOGRAFIA

- [1] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding,” *Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565–574, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [2] N. Zhu *et al.*, “A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2001017.
- [3] S. Umakanthan *et al.*, “Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19),” *Postgrad. Med. J.*, vol. 96, no. 1142, pp. 753–758, 2020, doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
- [4] X. Yang *et al.*, “Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, no. 5, pp. 475–481, 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [5] V. M. Ranieri *et al.*, “Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition,” *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 307, no. 23, pp. 2526–2533, 2012, doi: 10.1001/jama.2012.5669.
- [6] R. Mac Sweeney and D. F. McAuley, “Acute respiratory distress syndrome,” *Lancet*, vol. 388, no. 10058, pp. 2416–2430, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00578-X.
- [7] S. C. Sebag, J. A. Bastarache, and L. B. Ware, “Therapeutic Modulation of Coagulation and Fibrinolysis in Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome,” *Curr. Pharm. Biotechnol.*, vol. 12, no. 9, pp. 1481–1496, 2011, doi: 10.2174/138920111798281171.
- [8] R. Hart and E. Black, “Acute respiratory distress syndrome,” *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 20, no. 11, pp. 658–662, 2019, doi: 10.1016/j.mpaic.2019.09.006.
- [9] Y. Shehabi, R. Bellomo, M. C. Reade, M. Bailey, and F. Bass, “Early Intensive Care Sedation Predicts Long-Term Mortality in Ventilated Critically Ill Patients,” no. 2, 2012, doi: 10.1164/rccm.201203-0522OC.
- [10] J. Barr *et al.*, “Clinical Practice Guidelines for the Management of Pain , Agitation , and Delirium in Adult Patients in the Intensive Care Unit,” pp. 263–306, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
- [11] A. A. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, “Propofol Infusion Syndrome in Adults : A Clinical Update,” *Crit Care Res Pr.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/260385.
- [12] M. C. Reade and S. Finfer, “Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit,” *N Engl J Med*, vol. 30;370(5):, pp. 444–454, doi: 10.1056/NEJMra1208705.
- [13] D. A. Chidambaran V, Costandi A, “Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation.,” *CNS Drugs*, vol. 29, no. 7, pp. 543–563, 2015, doi:

10.1007/s40263-015-0259-6.

- [14] L. S. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, Braestrup C, Bateson AN, “International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function.,” *Pharmacol Rev.*, vol. 50, no. 2, pp. 291–313, 1998.
- [15] J. Haberer, “Propofol : farmacodinámica y uso práctico,” *Anestesia-Reanimación*, vol. 47, no. 20, pp. 1–91, 2021, doi: 10.1016/S1280-4703(20)44593-1.
- [16] “Adverse effects of propofol (Diprivan).,” *Ugeskr Laeger*, vol. 16, no. 152(16), p. 1176.
- [17] T. J. Parke *et al.*, “Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children : five case reports,” *BMJ.*, vol. 305, no. September, pp. 7–10, 1992.
- [18] B. R. Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, Di Diego JM, Oliva A, Timmermans C, Volders PG, Prinzen FW, Crijns HJ, Antzelevitch C, Kalkman CJ, Rodriguez LM, “Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome.,” *Hear. Rhythm.*, vol. 3, no. 2, pp. 131–137, doi: 10.1016/j.hrthm.2005.11.005.
- [19] S. Hemphill, L. Mcmenamin, M. C. Bellamy, and P. M. Hopkins, “Propofol infusion syndrome : a structured literature review and analysis of published case reports,” *Br. J. Anaesth.*, vol. 122, no. 4, pp. 448–459, 2019, doi: 10.1016/j.bja.2018.12.025.
- [20] V. C. R. Vanlander AV, Okun JG, de Jaeger A, Smet J, De Latter E, De Paepe B, Dacremont G, Wuyts B, Vanheel B, De Paepe P, Jorens PG, Van Regenmortel N, “Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme q.,” *Anesthesiology.*, vol. 122, no. 2, pp. 343–352, 2015, doi: 10.1097/ALN.0000000000000484.
- [21] V. C. R. anlander AV, Jorens PG, Smet J, De Paepe B, Verbrugghe W, Van den Eynden GG, Meire F, Pauwels P, Van der Aa N, Seneca S, Lissens W, Okun JG, “Inborn oxidative phosphorylation defect as risk factor for propofol infusion syndrome,” *Acta Anaesthesiol Scand.*, vol. 56, no. 4, pp. 520–525, 2012, doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02628.x.
- [22] B. Vasile, F. Rasulo, A. Candiani, and N. Latronico, “The pathophysiology of propofol infusion syndrome : a simple name for a complex syndrome,” *Intensive Care Med.*, vol. 29, no. 9, pp. 1417–1425, 2003, doi: 10.1007/s00134-003-1905-x.
- [23] F. Ali Shah, T. D. Girard, and S. Yende, “Limiting Sedation for Patients with ARDS-Time to Wake Up HHS Public Access,” *Curr Opin Crit Care*, vol. 23, no. 1, pp. 45–51, 2017, doi: 10.1097/MCC.0000000000000382.Limiting.
- [24] M. P. Kovacevic, K. M. Dube, K. E. Lupi, P. M. Szumita, and J. R. DeGrado, “Evaluation of Hypertriglyceridemia in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Receiving Propofol,” *Crit. Care Explor.*, vol. 3, no. 1, p. e0330, 2021, doi: 10.1097/cce.0000000000000330.

- [25] J. C. Devaud *et al.*, “Hypertriglyceridemia: A potential side effect of propofol sedation in critical illness,” *Intensive Care Med.*, vol. 38, no. 12, pp. 1990–1998, 2012, doi: 10.1007/s00134-012-2688-8.
- [26] K. M. Dube, P. M. Szumita, M. A. Rocchio, P. S. Lee, and K. E. Anger, “The Effect of Concomitant Sirolimus and Propofol Therapy on Triglyceride Concentrations in Critically Ill Patients,” *Am. J. Ther.*, vol. 26, no. 1, pp. e103–e109, 2019, doi: 10.1097/MJT.0000000000000461.
- [27] M. J. Corrado, M. P. Kovacevic, K. M. Dube, K. E. Lupi, P. M. Szumita, and J. R. DeGrado, “The Incidence of Propofol-Induced Hypertriglyceridemia and Identification of Associated Risk Factors,” *Crit. Care Explor.*, vol. 2, no. 12, p. e0282, 2020, doi: 10.1097/cce.0000000000000282.
- [28] X. Wang, F. Magkos, B. W. Patterson, D. N. Reeds, J. Kampelman, and B. Mittendorfer, “Low-dose dexamethasone administration for 3 weeks favorably affects plasma HDL concentration and composition but does not affect very low-density lipoprotein kinetics,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 167, no. 2, pp. 217–223, 2012, doi: 10.1530/EJE-12-0180.
- [29] M. Chauhan, A. Garg, and A. Bharadwaj, “Effect of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and lipid biochemistry in children between 1 month and 36 months,” *Paediatr. Anaesth.*, vol. 23, no. 4, pp. 355–359, 2013, doi: 10.1111/pan.12072.
- [30] N. Kellock, B. Sc, B. S. Pharm, J. Perrott, B. S. Pharm, and D. Pharm, “Assessment of the frequency of propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in an adult intensive care unit at a large tertiary care centre,” *Pharm. Pract. Resid. Progr. Res. Proj. Univ. Br. Columbia*, vol. 4, p. 213, 2016.
- [31] K. Pradeep, J. Wig, N. B. Panda, and R. Prasad, “Dose-related effect of propofol on pancreatic enzymes and triglyceride levels in patients undergoing non-abdominal surgery,” *Anaesth. Intensive Care*, vol. 37, no. 1, pp. 27–31, 2009, doi: 10.1177/0310057x0903700113.
- [32] Y. Y. Zheng, Y. T. Ma, J. Y. Zhang, and X. Xie, “COVID-19 and the cardiovascular system,” *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 17, no. 5, pp. 259–260, 2020, doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.