

B. Vasile
F. Rasulo
A. Candiani
N. Latronico

La fisiopatologia della sindrome da infusione di propofol: un nome semplice per una sindrome complessa

Ricevuto il 5 Gennaio 2003
Accettato il 18 Giugno 2003
Pubblicato online il 6 Agosto 2003
© Springer-Verlag 2003

Riassunto La sindrome da infusione di propofol (PRIS) è una sindrome rara ma spesso fatale descritta in bambini con malattie critiche, trattati con infusione di propofol ad alte dosi. Recentemente sono stati riportati casi anche in pazienti adulti. Le maggiori caratteristiche della sindrome sono: insufficienza cardiaca, rabdomiolisi, grave acidosi metabolica e insufficienza renale. Fino ad ora sono stati descritti 21 casi pediatrici e 14 casi in adulti. La maggior parte di questi ultimi erano pazienti affetti da malattie neurologiche o infiammatorie acute complicate da infezioni gravi o anche sepsi e trattati con catecolamine e/o steroidi oltre che con propofol. L'attivazione del sistema nervoso centrale con produzione di catecolamine e glucocorticoidi e l'infiammazione sistemica con produzione di citochine sono i fattori inizianti la disfunzione cardiaca e dei muscoli periferici. Il propofol ad alte dosi, ma anche le terapie di supporto con catecolamine e corticosteroidi sono i fattori scatenanti. A livello subcel-

lulare il propofol altera l'utilizzo degli acidi grassi e l'attività mitocondriale. Lo squilibrio tra domanda energetica e utilizzo è il meccanismo patogenetico chiave che può portare a necrosi cardiaca e dei muscoli periferici. La sindrome da infusione di propofol è multifattoriale e il propofol, in particolare se associato a catecolamine e/o steroidi, agisce come fattore scatenante. La sindrome può essere letale e noi suggeriamo cautela quando venga utilizzata una sedazione prolungata con propofol (> 48 ore) a dosi superiori di 5 mg/kg per ora, particolarmente in pazienti con malattie neurologiche o infiammatorie acute. In questi casi bisognerebbe considerare una terapia sedativa alternativa. Se non fosse possibile, è necessario uno stretto monitoraggio dei segni di miocitolisi.

Parole chiave Propofol · Catecolamine · Insufficienza cardiaca · Corticosteroidi · Rabdomiolisi · Danno cerebrale

B. Vasile · F. Rasulo · A. Candiani
N. Latronico (✉)
Istituto di Anestesia e Rianimazione
Università di Brescia,
piazzale Ospedali Civili 1,
25125 Brescia, Italia
e-mail: latronic@med.unibs.it
Tel.: +39 (030) 3995561
Fax: +39 (030) 2525507

Introduzione

La sindrome da infusione di propofol (PRIS) è una rara sindrome e spesso fatale originariamente descritta in bambini critici trattati con infusioni ad alte dosi di propofol a lungo termine (> 48 ore) (> 4 mg/kg per ora) [1-14]. Le sue caratteristiche sono grave acidosi metabolica, rabdomiolisi, insufficienza renale e fatale insufficienza cardiaca.

Numerosi studi randomizzati in pazienti adulti sulla se-

dazione a lungo (> 48 ore) e breve termine [15-23] hanno accertato la sicurezza e l'efficacia del propofol. Il propofol è diventato un farmaco ampiamente utilizzato per la sedazione dei pazienti critici adulti. Comunque a partire dal 1998 sono stati descritti 14 casi di PRIS in pazienti adulti [5, 24-29] (Tab. 1). Tutti i pazienti tranne cinque erano malati neurologici e 12 erano in trattamento con catecolamine. Tre pazienti avevano segni d'infezione e uno era settico; per i restanti pazienti non sono state riportate informazioni riguardo eventuali infezioni concomitanti che probabilmente non

Tabella 1 Riassunto dei casi di sindrome da infusione di propofol

Riferimenti	Sesso Età Diagnosi	Infusione propofol		Caratteristiche cliniche	Risultati di laboratorio	Infusione catecola- mine	Infezioni gravi sepsi	Steroidi in UTI	Prognosi
		Dose (mg/Kg/h)	Durata (h)						
Marinella 1996 [24]	F, 30 Asma grave	NA	12		Acidosi lattica	No	No	Sì (+ precedente tera- pia con steroidi)	Vivo
Hanna 1998 [5]	M, 17 Epilessia refrattaria	8.8-17.5	44	Anuria, ipotensione techicardia	Siero Ipermico Acidosi metabolica Mioglobinuria Elevate CK	Sì	Febbre 38.5°C	No	Deceduto
Stelow 2000 [25]	*F, 47 asma refrattaria	12	36	Urine scure Ipotensione VT, anuria Ipertermia	Elevate CK Elevate cTnI Acidosi metabolica Iper K ⁺ Insuff. Renale	Sì	Infiltrati polmonari	Sì (+ precedente terapia con steroidi)	Deceduto
	M, 41 Asma refrattaria	13.3	144	Urine scure Ipotensione Ridotta EF	Elevate CK cTnI Mioglobinuria	No	Possibili infiltrati polmonari	Sì (+ precedente terapia con steroidi)	Vivo
Perrier 2000 [26]	F, 18 Politrauma grave (con trauma cranico grave)	5.8-7.6	98	AF, LBBB Ipotensione PEA	Elevate CK Acidosi metabolica Siero Ipermico Iper K ⁺ Mioglobinuria	Sì	b. Gram – nelle colture tracheali febbre 39°C	No	Deceduto
Cremer 2001 [27]	Trauma cranico	7.3	91	VT	Iper K ⁺ Rabdomiolisi	Sì	NA	NA	Deceduto
	Trauma cranico	5.7	101	ST, SVT	Acidosi metabolica Iper K ⁺ Rabdomiolisi	Sì	NA	NA	Deceduto
	Trauma cranico	6.6	82	AF, VT	Acidosi metabolica Iper K ⁺ Siero Ipermico	Sì	NA	NA	Deceduto
	Trauma cranico	5.5	88	ST, VR	Acidosi metabolica Rabdomiolisi	Sì	NA	NA	Deceduto
	Trauma cranico	7.4	106	SVT, TV	Acidosi metabolica Rabdomiolisi	Sì	NA	NA	Deceduto
	Trauma cranico	5.8	65	SVT, NR, VT	Acidosi metabolica Iper K ⁺ Siero Ipermico	Sì	NA	NA	Deceduto

Tabella 1 (continua)

Riferimenti	Sesso Età Diagnosi	Infusione propofol		Caratteristiche cliniche	Risultati di laboratorio	Infusione catecola- mine	Infezioni gravi sepsi	Steroidi in UTI	Prognosi
		Dose (mg/Kg/h)	Durata (h)						
	Trauma cranico	6.9	177	ST, VR	Acidosi metabolica Iper K ⁺ Siero lipemico	Si	NA	NA	Deceduto
Kelly 2001 [28]	M, NA Trauma cranico	7.5	55	Insuff. cardiaca e Insuff. renale	Acidosi metabolica		NA	NA	Deceduto
Friedman 2002 [29]	M, 23 Epilessia refrattaria	12	106	VT a complessi larghi insuff. cardiaca	Acidosi metabolica Iper K ⁺	Si	NA	NA	Deceduto

* eseguito esame autoptico

NA non disponibile, *RBBB* blocco di branca destro, *LBBB* blocco di branca sinistro, *ST* tachicardia sinusale, *SVT* tachicardia sopraventricolare, *VT* tachicardia sopraventricolare, *AF* fibrillazione atriale, *VF* fibrillazione ventricolare, *VR* ritmo idioventricolare, *NR* ritmo nodale, *PEA* dissociazione elettromeccanica, *EF* frazione di eiezione cardiaca, *M* maschio, *F* femmina, *CK* creatina chinasi, *cTnI* troponina I cardiaca

sono state riconosciute, come spesso succede nella letteratura neurologica [30]. Per tre pazienti gli steroidi hanno giocato un ruolo nello sviluppo della rabdomiolisi. Le malattie del sistema nervoso centrale (SNC), la sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), la sindrome da insufficienza multiorgano (MODS), le catecolamine, gli steroidi e il propofol possono, tutti, potenzialmente causare danno muscolare e cardiaco. Siccome questi fattori possono essere concomitanti, il ruolo indipendente del propofol è difficile da stabilire.

Lo scopo di questa revisione è sintetizzare tutte le prove disponibili riguardo la patogenesi della PRIS negli adulti. In conclusione, noi definiremo alcune categorie di pazienti per cui può essere necessario considerare farmaci sedativi alternativi al propofol.

Danno cardiaco e muscolare periferico: il ruolo del propofol

Sia nei bambini [1, 3, 5] che negli adulti [5, 25-27] trattati con propofol sono stati documentati importanti aumenti della creatinocinasi (CK) plasmatica, della troponina I e mioglobinuria, questi reperti sono stati interpretati come prova di un effetto necrotizzante diretto del propofol sui muscoli periferici e sul miocardio (Tab. 1). Studi istologici hanno dimostrato segni di grave citolisi nei muscoli periferici e nel miocardio di questi pazienti [1, 3, 5, 25, 27].

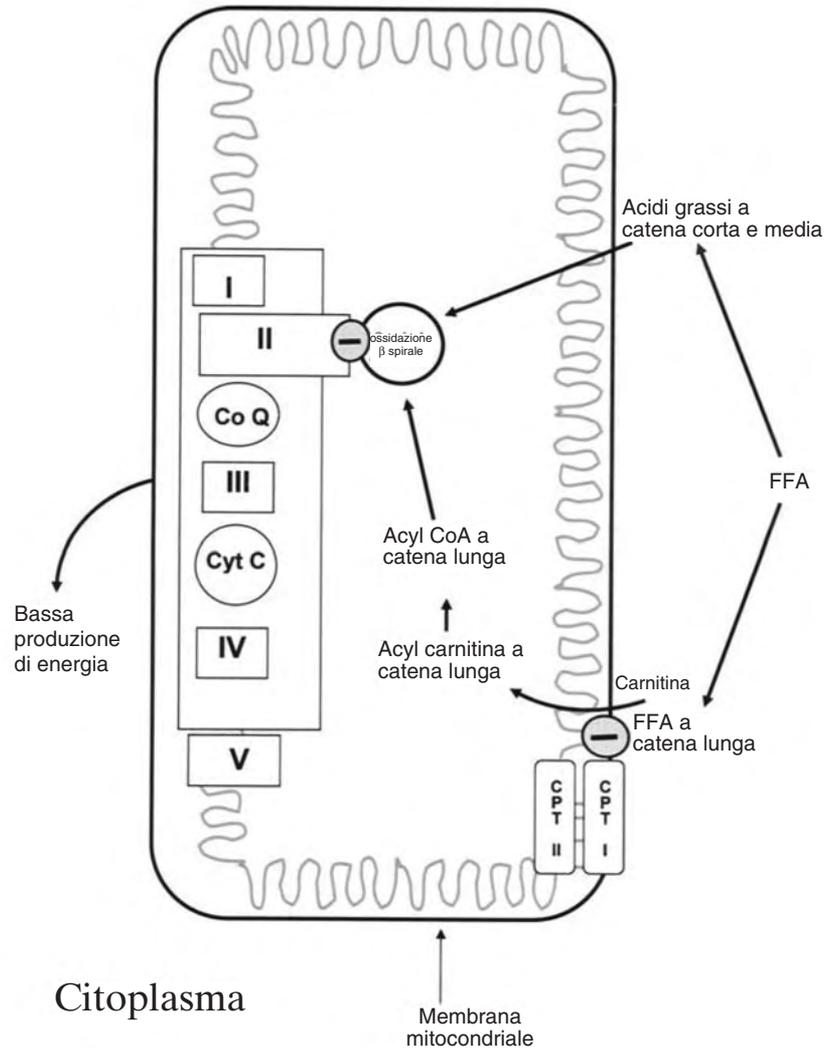
Di seguito è riportata una descrizione dei meccanismi subcellulari attraverso i quali il propofol potrebbe alterare la contrattilità cardiaca, la produzione di energia e il suo utilizzo nel cuore e nei muscoli periferici (Fig.1).

Effetti inibitori diretti del propofol in vitro e in vivo

Nei modelli animali il propofol disaccoppia la fosforilazione ossidativa e la produzione di energia nei mitocondri [31], altera l'utilizzo dell'ossigeno e inibisce il flusso elettronico lungo la catena di trasporto elettronico mitocondriale [32], inoltre diminuisce la funzionalità cardiaca [32], antagonizza il legame con i recettori adrenergici β [33], e agisce direttamente sulle proteine dei canali del calcio determinando una riduzione della contrattilità cardiaca [34]. Tutti questi meccanismi potrebbero essere coinvolti nella mancanza di risposta alle catecolamine e nella necessità di aumentare il supporto inotropo che si osservano nei pazienti critici.

In un paziente pediatrico trattato con propofol ad alte dosi per un periodo prolungato è stata dimostrata un'alterazione della citocromo ossidasi [4]. Nessun difetto genetico della citocromo ossidasi poteva essere la causa di questa alterazione, che è stata interpretata come secondaria all'infusione di propofol. Mediante biopsia muscolare di un altro bambino con caratteristiche cliniche di PRIS [11] sono stati riscontrati diminuzione dell'attività del complesso IV e un basso rapporto citocromo ossidasi di 0.004 (valori normali 0.014-0.034) che suggerivano un'alterazione della catena enzimatica respiratoria.

Fig. 1 Il propofol aumenta l'attività del malonil coenzima A (non mostrato) che in cambio inibisce (⊖) la carnitina palmitoil transferasi I (CPTI) in maniera che le catene lunghe di FFA non possano entrare nel mitocondrio. Il propofol inoltre disaccoppia (⊖) l'ossidazione β spirale e la catena respiratoria a livello del complesso II; di conseguenza né le catene medie né quelle corte di FFA, che passano liberamente la membrana mitocondriale, possono essere utilizzate. La bassa produzione di energia può condurre a necrosi del miocardio e dei muscoli periferici se la domanda energetica è alta (CoA coenzima A, CoQ coenzima Q, Cyt C citocromo C, I, II, III, IV, V complessi della catena respiratoria)



Alterazione dell'ossidazione degli acidi grassi mediata dal propofol

Gli acidi grassi liberi (FFA) derivano dalla lipolisi nel tessuto adiposo, mediata dalle catecolamine, e sono il più importante substrato energetico per il miocardio e i muscoli scheletrici in condizioni di digiuno o in condizioni critiche. L'ossidazione β -spirale intramitocondriale è il processo chiave per la generazione degli elettroni che vengono trasferiti alla catena respiratoria. Un ostacolo all'utilizzo di FFA determina vari gradi di miocitolisi [35].

Un legame tra il metabolismo degli FFA e la miocitolisi nella PRIS è stato riscontrato nel caso di un bambino di 2 anni con rialzo della concentrazione plasmatica di malonil carnitina (3.3 mol/l, valori normali <0.2 mmol/l) e 5 acylcarnitina (8.4 mol/l, valori normali <0.8 mmol/l), i cui valori sono rientrati nella norma dopo la guarigione [23]. Questi risultati metabolici indicano che vi sia l'ingresso di alterate catene lunghe di acidi grassi nel mitocondrio (causato dall'inibizione dalla carnitina palmitoil transferasi I) e gli eventi

critici sono il disaccoppiamento dell'ossidazione β -spirale con la catena respiratoria a livello del complesso II (Fig.1). Quindi, da una parte la catena lunga degli FFA non può entrare nei mitocondri, dall'altra le catene a media lunghezza o corte di FFA che possono liberamente attraversare le membrane mitocondriale e non richiedono un trasporto mediato da enzimi, non possono essere utilizzate.

Lo squilibrio tra domanda energetica e apporto è il meccanismo patogenetico chiave che può portare a necrosi dei muscoli periferici e del miocardio. Inoltre, il blocco dell'ossidazione mitocondriale dei grassi, alla fine, determina un accumulo di FFA non utilizzati che hanno proprietà aritmogena [36] e che quindi contribuiscono alla sindrome.

Danno cardiaco e dei muscoli periferici: il ruolo delle catecolamine

Come notato precedentemente, molti pazienti con la PRIS sono trattati con catecolamine. Queste ultime possono agire

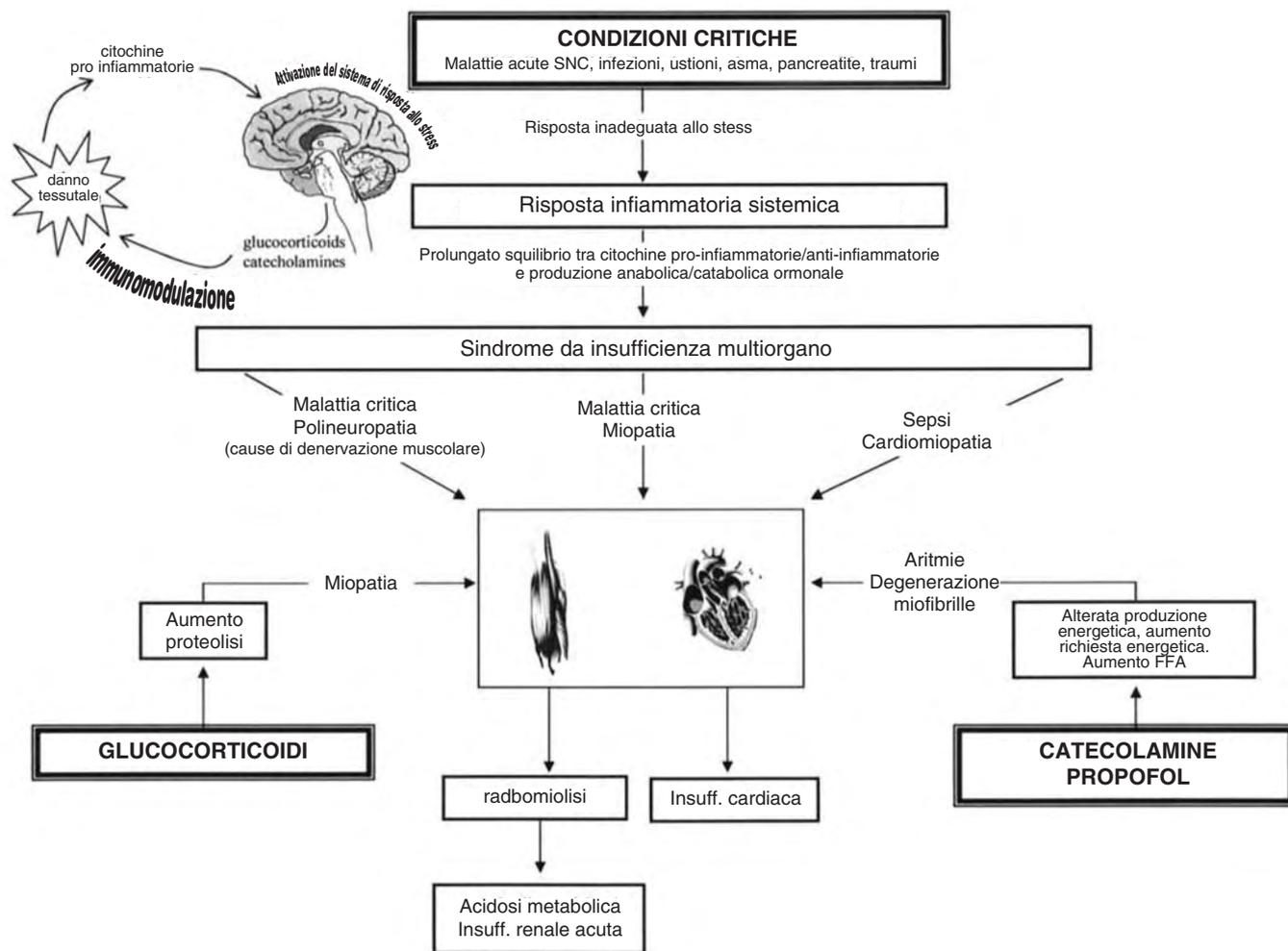


Fig. 2 La sindrome da infusione di propofol: un'insufficienza cardiaca da malattia critica e rhabdomiolisi associata a propofol ad alte dosi, catecolamine o steroidi. Malattia critica, *fattore iniziante*, è il prerequisito essenziale per lo sviluppo della PRIS; alte dosi di propofol catecolamine e/o steroidi sono il *fattore scatenante*. Le citochine pro-infiammatorie prodotte sul sito del danno tissutale attivano il sistema di risposta allo stress, causando la secrezione di glucocorticoidi e catecolamine. La risposta allo stress ha abitualmente un'azione anti-infiammatoria e immunosoppressiva. Se questa non è adeguata la suscettibilità alle malattie infiammatorie aumenta. Il persistere dello stato proinfiammatorio con ipercatabolismo determina una progressiva disfunzione d'organo, compresi cuore e muscolo scheletrico. Con queste premesse, alte dosi di propofol, catecolamine o glucocorticoidi possono scatenare la sindrome con insufficienza cardiaca e rhabdomiolisi, seguita da acidosi metabolica e insufficienza renale acuta (FFA acidi grassi plasmatici liberi)

sia indirettamente, aumentando la quantità di propofol necessario, sia direttamente, danneggiando i miociti (Fig. 2).

Il circolo vizioso propofol-catecolamine

Una possibile spiegazione dell'aumento della richiesta di propofol in alcune situazioni cliniche è fornita da un interessante studio sperimentale sull'utilizzo concomitante di

propofol e catecolamine in infusione [37]. Le catecolamine aumentano significativamente la gittata cardiaca. Allo stesso tempo la concentrazione arteriosa di propofol si riduceva in maniera lineare rispetto a quella basale. Mentre le catecolamine e la gittata cardiaca raggiungevano il picco, la concentrazione ematica di propofol diminuiva a livelli minimi e si associava all'*annullamento dell'anestesia*. Questi risultati sono stati attribuiti ad un aumento della diluizione da primo passaggio e della clearance del propofol secondarie all'aumento della gittata cardiaca [37]. Un'ulteriore spiegazione potrebbe essere l'antagonismo del propofol sul legame dei recettori β adrenergici [33].

L'aumento delle catecolamine in condizioni neurologiche acute è un fenomeno ben riconosciuto (vedi stimolazione SNC) e potrebbe essere responsabile della diminuzione degli effetti anestetici del propofol. Siccome il trattamento di questi pazienti richiede un'adeguata sedazione, i medici sono indotti ad aumentare ulteriormente il dosaggio di propofol. L'effetto inotropo negativo del propofol determina un aumento della richiesta delle catecolamine che può creare un circolo vizioso, in cui catecolamine e propofol interagiscono in un progressivo effetto deprimente sul miocardio.

Effetto miocitolitico diretto delle catecolamine

La somministrazione sistemica di catecolamine si associa a segni elettrocardiografici di ischemia con peculiari reperti anatomopatologici descritti come degenerazione miofibrillare (MD, o contrazione necrotica di banda o miocitolisi coagulativa) identici a quelli che si riscontrano in pazienti affetti da feocromocitoma [38, 39]. Questa caratteristica forma di danno cardiaco può essere prodotta non solamente dall'infusione di catecolamine ma anche da vari modelli di stress (ustioni, chirurgia, traumi, pancreatiti, sepsi, asma) con o senza steroidi, e porta alla definizione di cardiomiopatia umana da stress [40]. Altre cause ben note sono la stimolazione dello SNC e la riperfusione [41]. Queste eziologie, apparentemente disparate, hanno in comune una caratteristica essenziale: la sovrattività simpatica con secondaria tossicità da catecolamine.

MD è una risposta definita del tessuto miocardico a vari insulti, diversi dall'infarto miocardico [42]. Le fibre muscolari diventano progressivamente funzionalmente inutili con uno stato di eccessiva contrattura con contrazione predominante delle bande, chiaramente distinguibile dall'infarto miocardico, dove i miociti muoiono in uno stato di rilassamento senza contrazione delle bande. Inoltre nella MD i cambiamenti istologici che presentano caratteristiche predominanti di attivazione dei monociti e calcificazioni possono essere individuati precocemente, probabilmente entro minuti. Nella necrosi ischemica, le variazioni istologiche sono riscontrabili tardivamente, le calcificazioni sono rare e l'infiltrato è prevalentemente formato da polimorfonucleati [43]. La patogenesi interessa un abbondante rilascio di noradrenalina nel miocardio e, con l'apertura dei canali del calcio, l'ingresso nella cellula di Ca^{2+} e l'uscita di K^+ . Sotto l'influenza di Ca^{2+} , i filamenti di actina e miosina interagiscono e non si rilasciano fino alla chiusura dei canali del calcio. Se alti livelli di catecolamine sono rilasciati oppure somministrati continuamente, i canali del calcio non si chiudono, portando quindi la cellula a morte in una condizione di estrema contrazione. La MD è predominantemente subendocardica, cosa che spiega il precoce interessamento del sistema di conduzione cardiaco e il rischio di aritmia.

La MD è descritta tipicamente in pazienti con attacchi asmatici, stati di stress pericolosi per la vita complicati dall'utilizzo di catecolamine e steroidi esogeni [44]. Le ustioni sono un'altra situazione di stress tipica [45]. In pazienti morti dopo stress indotto da aggressioni, la documentazione istologica di MD pone domande legali speciali (omicidio?). Infine gli effetti benefici dei β bloccanti nei bambini con gravi ustioni dimostrano che il rialzo delle catecolamine è un fenomeno clinicamente rilevante [46]. La vera incidenza di MD in pazienti critici resta sconosciuta in quanto la diagnosi è autoptica o, meno spesso, bioptica.

Danno dei muscoli periferici: il ruolo degli steroidi

Gli steroidi sono citati comunemente come causa del danno muscolare. Comunque mentre la prova per l'assunzione

cronica di steroidi è schiacciante, lo è molto meno per le assunzioni a breve termine. Anche quando gli autori hanno ascritto la miopatia all'uso di steroidi, un'accurata analisi dei dati ha rivelato che la causa risiedeva in altri fattori [30]. La somministrazione di steroidi si associa a paresi UTI-acquisita [47], ad ogni modo il fattore che contribuisce maggiormente è la gravità della malattia [48]. Quindi gli steroidi hanno un ruolo scatenante nel danno muscolare acuto. La proteolisi dovuta all'attivazione del sistema dell'ubiquitina proteasi [49] è il meccanismo patogenetico centrale che porta all'alterazione dei miofilamenti contrattili, che sono proteine.

Danno cardiaco e dei muscoli periferici: il ruolo della risposta infiammatoria sistemica e della sindrome da insufficienza multiorgano

La causa più comune di morte in pazienti critici è la MODS (disfunzione multipla d'organo)[50]. La SIRS (risposta infiammatoria sistemica) si associa allo sviluppo della MODS e può determinare sia un'esagerata risposta pro infiammatoria delle citochine sia un'inadeguata risposta anti-infiammatoria delle citochine [51]. Gli organi comunemente interessati sono polmoni, fegato e rene ma, ad ogni modo, non sono risparmiati neanche il cuore e i muscoli scheletrici (Fig. 2).

Recentemente è stato dimostrato che il danno delle cellule cardiache nella sepsi e nello shock settico è evento comune, che si correla con la disfunzione cardiaca [52]. Un numero rilevante di studi clinici ha escluso che l'ischemia miocardica globale sia un meccanismo fisiopatologico importante dimostrando che il flusso totale coronarico non è ridotto [53, 54].

In anni recenti sono state riconosciute la polineuropatia [55] e la miopatia del paziente critico [56] i cui spettri variano dall'alterazione funzionale pura alla miopatia necrotizzante massiva [57]. Nel paziente critico il muscolo subisce due tipi d'insulto: uno diretto, causato dalla miopatia e uno indiretto determinato dalla denervazione derivata dalla polineuropatia (Fig. 2).

La patogenesi include la produzione del fattore di necrosi tumorale che è un importante fattore autocrino di disfunzione miocardica, di morte dei cardiomiociti [58] e di proteolisi muscolare [49, 59]. Nel muscolo di ratto la proteolisi, specialmente la degradazione delle proteine delle miofibrille, aumenta con il passare delle ore dopo iniezione di endotossine o di batteri vivi, o dopo puntura del cieco al fine di produrre peritonite e sepsi [49].

Il ruolo della stimolazione del sistema nervoso centrale

La stimolazione bilaterale e persistente dell'ipotalamo, così come la stimolazione della corteccia limbica e della regione reticolare mesencefalica, producono regolarmente una MD indistinguibile da quella prodotta dalle catecolamine e dallo

stress [60]. Esperimenti recenti nei ratti hanno dimostrato una regione della corteccia insulare specifica per il miocardio la cui stimolazione provoca aritmie letali e MD [61]. Il meccanismo cellulare che determina i disturbi del ritmo e della conduzione così come la necrosi miocardica con aumenti sierici delle CK-MB e vari gradi di disfunzione ventricolare, è probabilmente determinata da massive quantità di noradrenalina rilasciate nel miocardio dalle terminazioni nervose simpatiche [60]. Molte condizioni neurologiche, incluso emorragia subaracnoidea, trauma cranico grave, stati epilettici, encefaliti, meningiti, ictus sono complicati da morte improvvisa o da disturbi cardiaci non letali [62].

Per apprezzare la complessa interrelazione tra la stimolazione dello SNC, farmaci e infiammazione, devono essere sottolineati due concetti. Primo, le catecolamine e gli steroidi, due classi di farmaci che sono coinvolti nella PRIS, sono anche i maggiori prodotti finali del sistema di risposta allo stress (Fig.2). Secondo, le catecolamine e gli steroidi esercitano profondi effetti sull'immunità e sull'infiammazione. Mentre questi effetti sono ben noti per i glucocorticoidi e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, non lo sono altrettanto per le catecolamine e il sistema nervoso simpatico. Le ricerche degli ultimi 20 anni dimostrano che la noradrenalina rilasciata dalle terminazioni nervose negli organi linfatici e le catecolamine circolanti come l'adrenalina influenzano il traffico linfocitario, la circolazione e la proliferazione, e modulano la produzione di citochine e l'attività funzionale di diverse cellule linfatiche [63]. I dati disponibili suggeriscono che le catecolamine abbiano un netto effetto immunosoppressivo nelle alterazioni più gravi e nella sepsi [63]. Quindi i pazienti con malattie neurologiche acute accompagnate da una eccessiva attivazione della risposta allo stress hanno un'alterata risposta immunitaria e un aumento della suscettibilità alle infezioni gravi: in queste condizioni il danno dei muscoli cardiaco e periferici può essere aggravato dall'aumento dei livelli di steroidi endogeni e dalle catecolamine, così come le complicanze delle infezioni gravi (Fig.2).

Conclusioni

Il termine PRIS è fuorviante. Infatti un'adeguata descrizione di questa sindrome richiede la considerazione di entrambi i fattori: *il fattore iniziante* –la malattia critica- e *il fattore scatenante* –l'utilizzo di alte dosi di propofol, catecolamine e steroidi. Inoltre vi è una sovrapposizione tra fattori iniziati e fattori scatenanti in quanto i glucocorticoidi e le catecolamine sono i prodotti finali principali della risposta allo stress che caratterizzano la malattia critica. Quindi sembrano molto più appropriati i termini descrittivi: *insufficienza cardiaca dei pazienti critici e rhabdmiolisi associata ad alte dosi di propofol, catecolamine e steroidi*. Potrebbe essere utile ricordare che i pazienti descritti sono sempre critici che presentano eventi catastrofici al ricovero e insufficienza multiorgano durante l'andamento clinico, piuttosto che pazienti che più semplicemente sono trattati con alte dosi di farmaci [30].

I pazienti con trauma cranico grave trattati con alte dosi di propofol (≥ 5 mg/kg per ora) hanno un rischio raddoppiato di sviluppare la sindrome se comparati ai pazienti trattati con dosi inferiori [27]. Per questa ragione, in questi pazienti, non sono raccomandate alte dosi di propofol per un periodo lungo (>48 ore) [64]. Altre categorie di pazienti neurologici critici come quelli con emorragia subaracnoidea, stati epilettici, meningiti, encefaliti e ictus, così come pazienti con ustioni gravi, traumi, gravi infezioni, pancreatiti e esacerbazioni asmatiche acute, potrebbero mostrare rischi simili a causa di condivisi meccanismi fisiopatologici. È quindi prudente, anche in questi pazienti, evitare l'infusione prolungata di propofol. Lorazepam (0.01-0.1 mg/kg per ora) o midazolam (0.04-0.2 mg/kg per ora) sono alternative efficaci [64]. Se sono clinicamente indicate varie combinazioni di propofol, catecolamine e steroidi, è necessario monitorare strettamente i livelli di CK, troponina I e mioglobina.

Bibliografia

1. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C (1992) Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five reports. *BMJ* 305:613–616
2. Strikland RA, Murray MJ (1995) Fatal metabolic acidosis in paediatric patient receiving an infusion of propofol in the intensive care unit: is there a relationship? *Crit Care Med* 23:405–409
3. Van Straaten EA, Hendriks JJE, Ramsey G, Vos GD (1996) Rhabdomyolysis and pulmonary hypertension in a child, possibly due to long-term high-dose propofol infusion. *Crit Care Med* 22:997–1001
4. Cray SH, Robinson BH, Cox PN (1998) Lactic acidemia and bradyarrhythmia in a child sedated with propofol. *Crit Care Med* 26:2089–2092
5. Hanna JP, Ramundo ML (1998) Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. *Neurology* 50:301–303
6. Bray RJ (1998) Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesth* 8:491–499
7. Bray RJ (1999) Fatal myocardial failure associated with a propofol infusion in a child. *Anaesthesia* 50:94
8. Hatch DJ (1999) Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 353:1117–1118
9. Murdoch SD, Cohen AT (1999) Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 353:2074–2075
10. Bray RJ (1999) Propofol-infusion syndrome in children. *Lancet* 353:2074
11. Mehta N, DeMunter C, Habibi P, Nadel S, Britto J (1999) Short-term propofol infusions in children. *Lancet* 354:866–867
12. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J (2001) Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 357:606–607
13. Cannon ML, Steven SG, Bauman LA (2001) Metabolic acidosis, rhabdomyolysis and cardiovascular collapse after prolonged propofol infusion. *J Neurosurg* 95:1053–1056

14. Valente JF, Anderson GL, Branson RD, Johnson DJ, Davis K, Porembka DT (1994) Disadvantages of prolonged propofol sedation in the critical care unit. *Crit Care Med* 22:710–712
15. Newman LJ, McDonald JC, Wallace PGM, Ledingham IMcA (1987) Propofol infusion for sedation in intensive care. *Anaesthesia* 42:929–937
16. Farling PA, Johnston JR, Coppel DL (1989) Propofol infusion for sedation of patients with head injury in intensive care. *Anaesthesia* 44:222–226
17. Aitkenhead AR, Willatts SM, Park GR, Collins CH, Ledingham IMcA, Pepperman ML, Coates PD, Bodenham AR, Smith MB, Wallace PGM (1989) Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 2:704–709
18. Bailie GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Bowles BMJ (1992) Pharmacokinetics of propofol during and after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Br J Anaesth* 68:486–491
19. Carrasco G, Mollina R, Costa J, Soler JM, Cabrè L (1993) Propofol vs Midazolam in short-, medium-, long-term sedation of critically ill patients. *Chest* 103:557–564
20. Chamorro C, de Latorre FJ, Montero A, Sanchez-Izquierdo J, Jareno A, Gonzalez E, Barrios M, Carpintero JL, Martin-Santos F, Otero B, Ginestal R (1996) Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: results of a prospective, randomised, multicenter trial. *Crit Care Med* 24:932–939
21. Buckley PM (1997) Propofol in patients needing long-term sedation in intensive care: an assessment of the development of tolerance. *Intensive Care Med* 23:974
22. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalpedra-Santiago JA, Alted-Lopez E (1998) Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating the severe trauma. *Anesth Analg* 86:1219–1224
23. Kelly DF, Goodale DB, Williams J, Herr DL, Chappell ET, Rosner MJ, Jacobson J, Levy ML, Croce MA, Maniker AH, Fulda GJ, Lovett JV, Mohan O, Narayan RK (1999) Propofol in the treatment of moderate and severe head injury: a randomised prospective double-blinded pilot trial. *J Neurosurg* 90:1042–1052
24. Marinella MA (1996) Lactic acidosis associated with propofol. *Chest* 109:292
25. Stelow EB, Johari VP, Smith SA, Crosson JT, Apple FS (2000) Propofol-associated rhabdomyolysis with cardiac involvement in adults: chemical and anatomic findings. *Clin Chem* 46:577–581
26. Perrier ND, Baerga-Varela Y, Murray MJ (2000) Death related to propofol use in an adult patient. *Crit Care Med* 28:3071–3074
27. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ (2001) Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 357:117–118
28. Kelly DF (2001) Propofol infusion syndrome. *J Neurosurg* 95:925–926
29. Friedman JA, Manno E, Fulgham JR (2002) Propofol. *J Neurosurg* 96:1161–1162
30. Latronico N (1997) Acute myopathy of intensive care. *Ann Neurol* 42:131–132
31. Branca D, Roberti MS, Lorenzin P, Vincenti E, Scutari G (1991) Influence of the anaesthetic 2,6-Diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochem Pharmacol* 42:87–90
32. Schenkman KA, Yan S (2000) Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 28:172–177
33. Zhou W, Fontenot HJ, Wang SN, Kennedy RH (1999) Propofol-induced alterations in myocardial beta-adrenoceptor binding and responsiveness. *Anesth Analg* 89:604–608
34. Zhou W, Fontenot HJ, Liu S, Kennedy RH (1997) Modulation of cardiac calcium channels by propofol. *Anesthesiology* 86:670–675
35. Roe CR, Coates PM (1995) Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, 7th edition. McGraw-Hill, New York, pp 1501–1533
36. Jouven X, Charles MA, Desnos M, Ducimetiere P (2001) Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 104:756–761
37. Myburgh JA, Upton RN, Grant C, Martinez A (2001) Epinephrine, norepinephrine and dopamine infusions decrease propofol concentrations during continuous propofol infusion in an ovine model. *Intensive Care Med* 27:276–282
38. Rona G (1985) Catecholamine cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 17:291–306
39. Samuels MA, Southern JF (1988) Case records of the Massachusetts General Hospital case 15–1988. *N Engl J Med* 318:970–981
40. Cebelin M, Hirsch CS (1980) Human stress cardiomyopathy. *Hum Pathol* 11:123–132
41. Braunwald E, Kloner RA (1985) Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 76:1713–1719
42. Baroldi G (1975) Different morphological types of myocardial cell death in man. In: Fleckstein A, Rona G (eds) *Recent advances in studies of cardiac structure and metabolism, pathophysiology and morphology of myocardial cell alteration*, Vol 6. University Park Press, Baltimore, pp 385–397
43. Karch SB, Billingham ME (1986) Myocardial contraction band revisited. *Hum Pathol* 17:9–13
44. Drislane FW, Samuels MA, Kozakewich H, Schoene J, Strunk RC (1987) Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 135:498–501
45. Riedel T, Sojcic SG, Pfenninger J (2002) Fatal catecholamine myocarditis in a child with severe scalding injury. *Intensive Care Med* 28:1687–1688
46. Herndon DN, Hart DV, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR (2001) Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345:1223–1229
47. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphael JC, Outin H, Bastuji-Garin S (2002) Paresis acquired in the intensive care unit. A prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859–2867
48. Latronico N (2003) Paresis following mechanical ventilation. *JAMA* 289:1633–1634
49. Mitch WE, Goldberg AL (1996) Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *New Engl J Med* 335:1897–1905
50. Fink MP, Evans TW (2002) Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. *Intensive Care Med* 28:369–375
51. Bone RC (1996) Immunological dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 125:680–687
52. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R (1999) Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 27:1775–1780

-
53. Grocott-Mason RM, Shah AM (1998) Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 24:286–295
54. Ammann P, Fehr T, Minder EI, Gunter C, Bertel O (2001) Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 27:965–969
55. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ (1984) Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psych* 47:1223–1231
56. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347:1579–1582
57. Latronico N, Candiani A (1998) Muscular wasting as a consequence of sepsis. In: Gullo A (ed) *Anaesthesia, pain, intensive care and emergency medicine*, A.P.I.C.E. 13. Springer, Milano, pp 517–522
58. Meldrum DR (1998) Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 274:R577–595
59. Shapiro L, Gelfand JA (1995) Cytokines. In: Shoemaker, Ayres, Grenvik, Holbrook (eds) *Textbook of critical care*, 3rd edn. Saunders, Philadelphia, pp 154–161
60. Samuels MA (1993) Cardiopulmonary aspects of acute neurologic diseases. In: Ropper A (ed) *Neurological and neurosurgical intensive care*, 3rd edn. Raven Press, New York, pp 103–119
61. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF (1991) Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death. *Brain Res* 550:115–121
62. Cheung RTF, Hachinski V (2000) The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 57:1685–1688
63. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi SE (2000) The sympathetic nerve—an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52:595–638
64. Task Force of the American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine (2002) *Clinical Practice Guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. *Crit Care Med* 30:119–141