

Diferentes dosis de fentanilo para realizar endoscopias digestivas altas en respiración espontánea: efectos en las necesidades de propofol y en el valor del índice bispectral

F.J. Alados-Arboledas¹, M.P. Millán-Bueno², A.M. Arévalo-Garrido³, J. de la Cruz Moreno¹, M.A. Pérez-Parras³

¹Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. UGC de Pediatría. ²UGC de Anestesiología y Reanimación.

³Sección de Gastroenterología Pediátrica. UGC de Pediatría. Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

Introducción: Para realizar una endoscopia digestiva alta (EDA), una combinación farmacológica muy empleada es la analgosedación intravenosa con hipnóticos y opioides. El objetivo de esta revisión es analizar la evolución en nuestro hospital de dicha técnica durante el periodo 2011-2017.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de serie de casos de pacientes entre 1 y 14 años de edad que precisaron EDA diagnóstica. El protocolo de sedación se realizó con fentanilo y propofol. Se estudiaron tres dosis diferentes de fentanilo (1, 1,5 y 2 µg/kg). El objetivo fue valorar el efecto de incrementar la dosis de fentanilo sobre las necesidades de propofol y el índice bispectral (BIS).

Resultados: De los 155 pacientes incluidos, 61 se asignaron al grupo F1, 28 al F1.5 y 66 al F2. Los tres grupos no fueron homogéneos respecto a la edad y el peso, aunque sí respecto a la distribución por sexos. La dosis de propofol fue significativamente menor en los grupos F1.5 y F2 en comparación con el F1. El valor del BIS fue significativamente mayor en el grupo F2 que en el F1, pero no respecto al F1.5.

Conclusiones: Cuando se efectúa una analgosedación con fentanilo y propofol en una EDA, los pacientes que reciben una dosis mayor de fentanilo (1,5 µg/kg) precisan menos propofol y tienen un grado de sedación (medido por BIS) menor. El aumento de fentanilo a 2 µg/kg no parece tener ventajas respecto a la dosis de 1,5 µg/kg.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Analgosedación, propofol, endoscopia digestiva alta, fentanilo, índice bispectral

Abstract

Title: Different fentanyl dosages used for upper gastrointestinal endoscopy (UGE) in spontaneous breathing patients: Effects in propofol requirements and bispectral index scores (BIS)

Introduction: Intravenous analgosedation with a combination of both hypnotics and opioids is often used for upper gastrointestinal endoscopy.

Patients and method: Case reports retrospective study of children aged 1 to 14 yr who required diagnostic UGE. Intravenous analgosedation protocol was accomplished with fentanyl plus propofol. Three different fentanyl doses are compared: 1, 1.5 and 2 µg/kg. The objective was to assess the effect that different fentanyl dosages produce in propofol requirements and BIS level for effective sedation in UGE. The main variables were propofol total dose adjusted to body weight and effective BIS level at execution of UGE.

Results: 155 patients met the inclusion criteria. F1 group, 61 patients; F1.5, 28, and F2, 66. They were not homogeneous regarding age nor weight; sex distribution was homogeneous instead. Propofol total dose was significant lower in both F1.5 and F2 compared to the F1 group. BIS was significant higher in F2 group relating to F1 group, but there wasn't significant difference between F2 and F1.5 groups.

Conclusions: When an analgosedation protocol for UGE in spontaneous breathing pediatric patients is accomplished with a combination of fentanyl and propofol, lesser amount of propofol is needed with 1.5 µg/kg fentanyl dose (in comparison with 1 µg/kg) and less sedation level (measured by BIS) is necessary. Higher fentanyl dose (2 µg/kg) does not seem to have advantages respect to 1.5 µg/kg.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Analgosedation, propofol, upper gastrointestinal endoscopy, fentanyl, bispectral index

Introducción

La endoscopia digestiva alta (EDA) en el paciente pediátrico se suele realizar con sedación profunda y con monitorización adecuada, en el ámbito de la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) o en quirófano^{1,2}. Existen distintos enfoques farmacológicos, aunque la vía intravenosa (i.v.) es la más empleada por los médicos no anestesiólogos¹⁻³. Dicha técnica asocia fármacos hipnóticos y analgésicos. De las diferentes combinaciones, la de propofol con fentanilo reúne unas características que la hacen preferible a otras: el propofol produce una hipnosis muy confortable para el paciente, sin alucinaciones, y su vida media relativamente corta lo hace muy útil en procedimientos de corta duración³⁻⁷. El fentanilo permite disminuir la dosis necesaria de propofol para la realización de procedimientos invasivos y mejora el grado de confort del paciente⁸⁻¹¹. Habitualmente, el fentanilo se administra en bolo en dosis única (1 µg/kg) y posteriormente se induce la hipnosis con propofol (bolo de 1-2 mg/kg) y una perfusión de 4-10 mg/kg/h¹⁻⁷, aunque en algunos trabajos también se ha administrado fentanilo en dosis de 2 µg/kg⁷.

En nuestra UCIP, desde 2005 se realizan EDA diagnósticas. Se ha introducido la monitorización del índice bispectral (BIS) desde 2011 y se dispone de gafas nasales para monitorización de dióxido de carbono espirado desde 2015.

El objetivo de este trabajo es valorar cómo afecta el aumento de la dosis de fentanilo a las necesidades de propofol para la realización de la EDA, y si existen diferencias en el grado de sedación medido por BIS que precisan los pacientes.

Pacientes y método

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos. Los pacientes sometidos a EDA diagnóstica durante el periodo comprendido entre noviembre de 2011 y marzo de 2017 se agruparon en tres cohortes según la dosis de fentanilo i.v. administrada. Las cohortes se denominaron F1, F1.5 y F2, según si la dosis recibida era de 1, 1,5 o 2 µg/kg, respectivamente. El grupo F1 había sido publicado anteriormente¹². Tras una revisión de la literatura, se decidió aumentar la dosis de fentanilo de forma gradual, inicialmente a 1,5 µg/kg (cohorte F1.5) y posteriormente a 2 µg/kg (cohorte F2), concretamente desde septiembre de 2014 hasta agosto de 2015 a 1,5 µg/kg, y desde septiembre de 2015 hasta la finalización en marzo de 2017 a 2 µg/kg.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Ensayos Clínicos e Investigación del hospital, según los principios de la declaración de Helsinki. Se obtuvo la autorización de los padres de los individuos participantes.

Se tomó como referencia la población pediátrica (niños menores de 14 años) de la provincia de Jaén.

La población diana del estudio debía cumplir los siguientes criterios de selección:

1. Criterios de inclusión: edad mayor de 12 meses y menor de 180 meses, y necesidad de realización de EDA; las patologías médicas incluidas fueron, entre otras, la sospecha de enfermedad celiaca y la dispepsia.
2. Criterios de exclusión: estar cursando un proceso febril en el momento de realizar la EDA, cuadro de infección de las vías respiratorias en la semana previa, presencia de sibilancias el mismo día, crisis asmática la semana previa, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, pacientes con clasificación de riesgo anestésico ASA III o IV, endoscopia digestiva alta realizada para extracción de cuerpo extraño o por ingesta de cáustico.

Método

El organigrama de trabajo fue el siguiente:

1. Información a los padres/representantes legales del procedimiento invasivo que se iba a realizar y petición de los consentimientos informados para su realización y para la sedación. Información sobre el periodo de ayuno necesario (*nil per os*).
2. Solicitud de estudio analítico (hemograma, bioquímica básica y coagulación).
3. Ingreso programado en ayunas en el área de hospital de día. Exploración física y nueva entrevista con los padres/tutores (para descartar un proceso intercurrente de las vías respiratorias y por si deseaban aclarar algún tipo de duda).
4. Canalización de un acceso venoso en dicha área. Se ofrecía a los padres la permanencia junto al niño para dicho procedimiento.
5. Traslado a la UCIP. Ingreso en el box de técnicas. Los padres permanecían con el menor en todo momento hasta que ya estaba sedado e inconsciente, y posteriormente se les acompañaba a la sala de espera.
6. Monitorización no invasiva (Monitor Siemens SC 7000, Draeger Medical Systems, Estados Unidos) de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial no invasiva y pulsioximetría transcutánea.
7. Administración de midazolam i.v. a criterio del médico de la UCIP en dosis ansiolítica (0,03-0,05 mg/kg).
8. Colocación del sensor del sistema de monitorización BIS® (Monitor BIS Vista, unidad de procesamiento BIS x4, sensores BIS Pediatric, Aspect Medical Systems, Estados Unidos) y su medición continua.
9. Medida inicial del nivel de sedación de la escala de Ramsay.
10. Aplicación de oxigenoterapia en gafas nasales a 1-2 L por minuto a criterio del pediatra de la UCIP.
11. Administración de los fármacos anestésicos siguiendo este protocolo de analgosedación:
 - Fentanilo, bolo de 1 µg/kg, infundido en 20-30 segundos.
 - En las cohortes F1.5 y F2 se administraba la dosis adicional (de 0,5 o 1 µg/kg) a los 3-5 minutos de la primera dosis de fentanilo.

- A los 2-3 minutos de haber completado la dosis de fentanilo, se administraba propofol, en bolo 1,5-2 mg/kg en 3 minutos.
 - Se continuaba con una perfusión continua de propofol a 4-5 mg/kg/h.
 - Si no se obtenía un nivel de Ramsay de 6, se administraban bolos adicionales de propofol de 0,5-1 mg/kg y/o aumento del ritmo de perfusión hasta 6-7 mg/kg/h, según la respuesta del paciente, para conseguir una sedación adecuada, definida como un nivel 6 de la escala de Ramsay.
12. Introducción del endoscopio y realización de la EDA.
 13. El valor del BIS en el que se podía realizar la introducción del endoscopio sin rechazo por parte del paciente se denominó BIS efectivo (BIS_e). Durante la realización de la EDA se ajustaba la dosis de propofol según el valor del BIS_e (se trataba de mantenerlo en ± 5 unidades respecto al BIS_e) con bolos adicionales de 0,5 mg/kg y ajustes de la perfusión continua de $\pm 0,5$ mg/kg/h. Además, si se observaba una superficialización de la sedación desde el punto de vista clínico (movimientos del paciente), también se administraban bolos adicionales de propofol a 0,5 mg/kg.
 14. Suspensión de la administración del propofol al extraer el endoscopio.
 15. Monitorización hasta que el paciente estaba completamente despierto.
 16. Traslado de nuevo al área de hospitalización de día. Monitorización durante al menos 2-3 horas. Exploración física previa al alta.
 17. Alta domiciliaria. Se daban instrucciones verbales de vigilancia.

Las dosis se calcularon con los datos del sistema de administración Perfusor compact (Braun, Alemania). Durante el procedimiento se realizó una vigilancia de los efectos adversos y las posibles complicaciones, como hipotensión arterial (definida como cifra de presión arterial menor del percentil 10 para su edad o peso), desaturación <90% por pulsioximetría, apnea (definida como ausencia de movimiento respiratorio >10 s), estridor inspiratorio, tos, reflejo nauseoso y emesis. Los pacientes de la cohorte F2 tuvieron también monitorizada de forma adicional la capnografía en gafas nasales (LifeSense®, Nonin Medical, Estados Unidos).

Las variables de estudio se catalogaron en dos categorías:

1. Dependientes: administración de midazolam; dosis total de propofol administrada, indexada por peso del paciente (expresada en mg/kg); dosis total de propofol administrada, indexada por peso del paciente y tiempo de administración (expresada en mg/kg/min); dosis de fentanilo indexada por peso del paciente (expresada en $\mu\text{g}/\text{kg}$); tiempo de inducción de sedación (tiempo desde el inicio de la administración de la sedación hasta el inicio efectivo de la EDA), expresado en minutos; tiempo total (suma del tiempo de inducción y tiempo del procedimiento), expresado en minutos; tiempo de despertar (periodo desde la finalización del procedimiento invasivo hasta obtener un valor de Ramsay de 2-3), medido en minutos; índice BIS_e (cuyo valor oscila entre 0-100) y BIS medido durante todo el procedimiento.
2. Independientes: edad, sexo, peso del paciente y tiempo (duración) de la EDA, medido en minutos.

TABLA 1

Valores de las variables de estudio en los diferentes grupos

	Grupo F1	Grupo F1.5	Grupo F2
Edad (meses)	95,9 \pm 45,86	122,8 \pm 39,15	114,2 \pm 46,51
Peso (kg)	30,5 \pm 14,67	39,8 \pm 17,16	35,3 \pm 16,71
Sexo (% de varones)	40	39	48
Tiempo de inducción (min)	11,0 (3)	15,0 (2)	15,0 (5,5)
Tiempo de procedimiento (min)	9,5 (6)	12,1 (5)	12,5 (6)
Tiempo de despertar (min)	11 (6)	11 (4,7)	11 (5,5)
BIS _e	56,45 \pm 4,55	58,6 \pm 3,11	59,28 \pm 4,43
Propofol (mg/kg)	4,86 \pm 1,21	4,14 \pm 1,08	4,31 \pm 1,69
Propofol (mg/kg/min)	0,25 \pm 0,07	0,15 \pm 0,05	0,17 \pm 0,13
Fentanilo ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	1 \pm 0,05	1,49 \pm 0,1	1,91 \pm 0,18
Midazolam (%)	19,7	25	50,8

Valores expresados como media \pm desviación estándar. En las variables tiempo-dependientes se expresan como mediana y rango intercuartil 25-75. BIS_e: índice bispectral efectivo.

TABLA 2

Resultado del test de comparaciones múltiples de las variables de estudio entre los diferentes grupos de pacientes

Comparaciones múltiples	Peso	Edad	Propofol (mg/kg)	Propofol (mg/kg/min)	BISe
F1-F1.5	0,037	0,020	0,025	0,000	0,053
F1-F2	0,291	0,032	0,002	0,000	0,001
F1.5-F2	0,640	1,000	1,000	1,000	0,540

BISe: índice biespectral efectivo.

Análisis estadístico

Para comparar las variables antropométricas (peso, edad y sexo) se usaron los siguientes test, respectivamente: ANOVA, Kruskal-Wallis y χ^2 ; además, se aplicó el test de comparaciones múltiples de Bonferroni para comparar el peso de los tres grupos entre sí. Para el resto de las variables se usó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis (dosis de fentanilo y propofol, tiempos de procedimiento, inducción y despertar). Como se indica en el apartado siguiente, se aplicó también el modelo de regresión lineal múltiple al comparar los tres grupos (F1, F1.5 y F2) entre sí.

Resultados

Se seleccionaron 155 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 61 en el grupo F1, 28 en el grupo F1.5 y 66 en el grupo F2. En todos se consiguió completar la EDA.

No hubo diferencias respecto a la distribución por sexos, aunque sí para la edad y el peso. Concretamente, hubo diferencias en el peso al comparar entre sí los grupos F1 y F1.5. Respecto a la edad, los pacientes del grupo F1 tenían una edad significativamente menor que los del grupo F1.5 y F2 (tablas 1 y 2).

En cuanto al uso de midazolam como ansiolítico, se observaron diferencias significativas. Como puede apreciarse en la tabla 1, más del 50% de los pacientes del grupo F2 lo recibieron en comparación con los de los grupos F1 y F1.5. Sin embargo, el análisis estadístico mediante modelo lineal general para evaluar la posible influencia de midazolam con la dosis administrada de propofol concluyó que el midazolam era una variable no significativa.

La dosis de propofol, tanto la ajustada al peso como la ajustada al peso e indexada por tiempo, fue significativamente menor en los grupos F1.5 y F2, en comparación con el F1. No había diferencias entre los grupos F1.5 y F2. Como los tres grupos no eran homogéneos respecto a la edad y el peso, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple, que concluyó que la edad no influía en la dosis de propofol (tabla 2 y figura 1).

Hubo diferencias respecto a la duración de la EDA, que fue menor en el grupo F1 que en los otros grupos. No hubo

diferencias significativas en el tiempo de despertar, aunque sí en el de inducción; concretamente los grupos F1.5 y F2 tuvieron un tiempo de inducción mayor respecto al grupo F1. El valor del BISe fue significativamente mayor en el grupo F2 que en el F1, pero no respecto al F1.5 (figura 2).

Al analizar la dosis de propofol indexado por tiempo, el porcentaje de variabilidad explicado por el modelo para esta variable dependiente era del 31,7%. En el caso de la variable propofol total expresado en mg/kg, la variabilidad explicada por el modelo era aún menor: 24%.

Los efectos adversos aparecieron en un 3,9% de los pacientes. No se pudo aplicar test estadísticos (χ^2) para valorar si había diferencias significativas, pues en el grupo F1.5 no hubo ninguna complicación. En el grupo F1, 2 pacientes (2/61) tuvieron estridor inspiratorio que no precisó manejo instrumental de la vía aérea. En el grupo F2 se produjeron 3 complicaciones (3/66), también de estridor inspiratorio. En el grupo F2 no se registró ningún evento de hipoventilación.

Discusión

El presente estudio pone de manifiesto que hay pocos trabajos que comparen cómo en un régimen de analgosedación con fentanilo y propofol para realizar una EDA, el incremento de la dosis del primer fármaco disminuye las necesidades del segundo sin afectar a la seguridad del paciente.

Cuando se realiza una técnica de analgosedación i.v. en respiración espontánea para procedimientos invasivos usando fentanilo, éste se administra habitualmente en dosis de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^{1-9,12,13}. Se decidió variar el protocolo de analgosedación incrementando la dosis de fentanilo y valorar sus efectos; tras revisar la literatura al respecto, este aumento se realizó de forma progresiva. Para poder evaluar el grado de sedación, se estimó más conveniente la medición del BIS, ya que es una herramienta útil en la monitorización anestésica en el paciente pediátrico^{14,15}. Es probable que debido a esta monitorización, a pesar de usar una dosis mayor de fentanilo, el número de efectos adversos respiratorios haya sido menor, en comparación con los datos de otros estudios; así, en el metaanálisis de Biber et al., con casi 8.000 EDA, surgieron complicaciones hasta en un 4,8% de

los casos (la mayoría relacionadas con la vía respiratoria)¹⁶. Otro factor que puede haber contribuido a la escasa presencia de fenómenos adversos respiratorios es la administración «en escalera»: inicialmente fentanilo, y tras un tiempo de impregnación, propofol a ritmo lento¹⁷.

Aunque se sugiere que la dosis de fentanilo para realizar EDA puede ser de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁷, existen pocos estudios en los que el fentanilo se use en dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Uno es el de Bedirli et al.¹⁸, en cuyos pacientes se empleó una dosis media de propofol de 1,8-2,3 mg/kg (según el rango de edad de

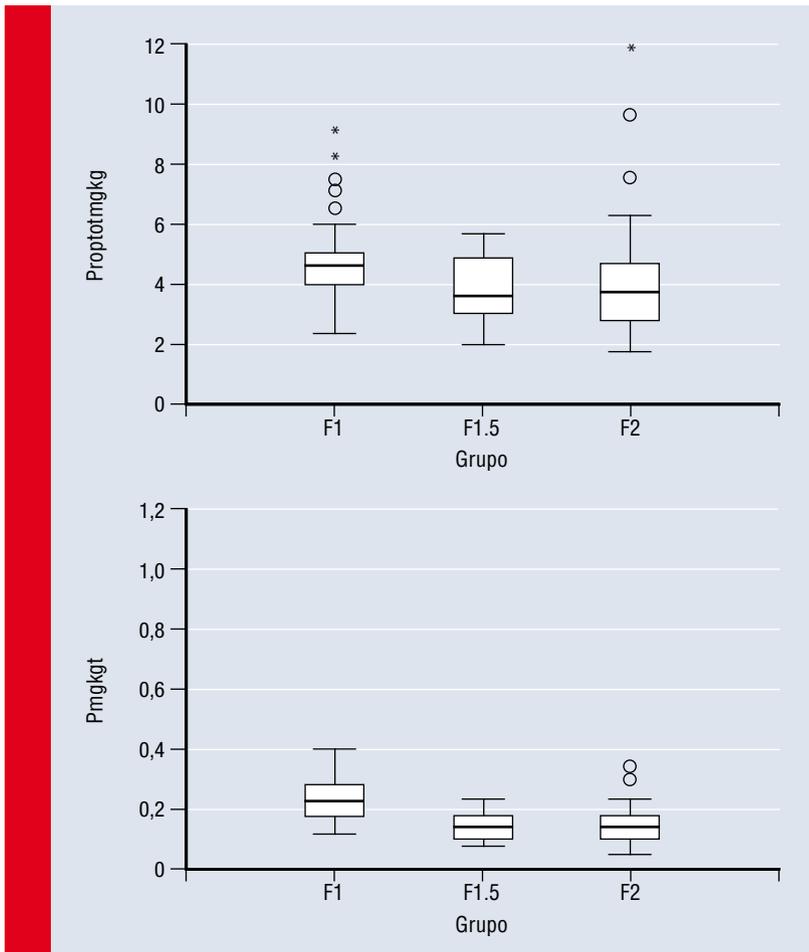


Figura 1. Gráfico de valores de las variables «dosis total de propofol según el peso» (Proptotmgkg) y «dosis total de propofol según el peso indexado por tiempo de procedimiento» (Pmgkg)

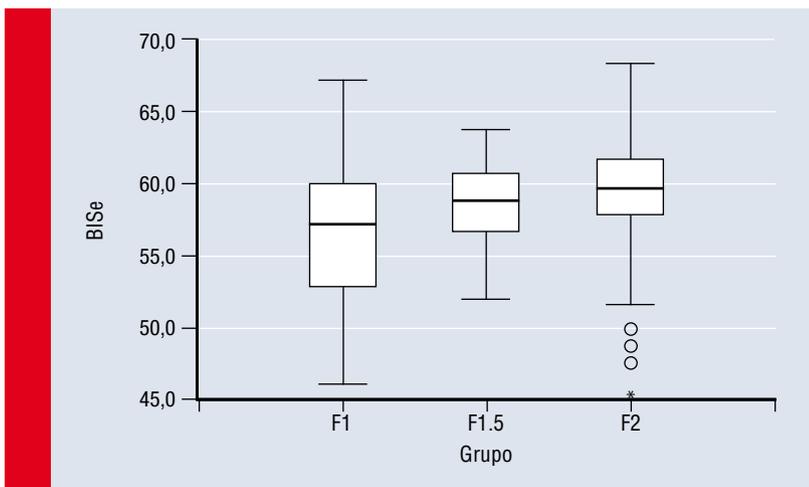


Figura 2. Gráfico comparativo de los niveles de índice bispectral efectivo (BISe) entre los diferentes grupos de sedación

los niños). Esa dosis más baja de propofol, comparada con nuestros hallazgos, podría deberse a que los autores no profundizaran tanto el plano anestésico como en nuestra serie; de hecho, en su trabajo no indican el grado de sedación que tenían sus pacientes durante la EDA. A este respecto, una de las variables que analizan estos autores es el grado de satisfacción del endoscopista respecto a la «facilidad» para realizar la EDA, valorada en tres grados: fácil, adecuado e imposible. Según sus datos, en 9 de los 40 pacientes que recibieron fentanilo más propofol, el grado de facilidad fue «adecuado». Cabe la posibilidad de que estos 9 pacientes (22%) tuvieran un estado anestésico menos profundo. Otro aspecto en el que estos datos difieren de los nuestros son las complicaciones respiratorias menores: en el mencionado estudio se encuentra un elevado porcentaje de desaturaciones en el grupo de pacientes que reciben fentanilo frente a tramadol (más de un 10%). Una posible explicación de ello es que, antes del fentanilo, los pacientes ya habían recibido una dosis de propofol (1 mg/kg), y los autores no indican cuánto tiempo después de administrar el propofol se iniciaba la administración de fentanilo, por lo que podría deberse a una inducción anestésica demasiado rápida.

El hallazgo de que al aumentar la dosis de fentanilo se precisa un valor del BIS menos profundo para la realización de la EDA podría suponer que con una mayor dosis de este agente (esto es, mayor analgesia) el grado de sedación necesario no es tan profundo, lo que concuerda con el hecho de que los grupos F1.5 y F2 precisen menos propofol.

Respecto a la poca variabilidad observada en las variables analizadas sobre la cantidad de propofol, cabe considerar que hay otras que pueden influir en la necesidad de este agente anestésico. Otros autores encuentran que puede haber mucha diferencia respecto a las concentraciones plasmáticas de propofol en pacientes pediátricos, aun con dosificaciones similares^{19,20}. Pero aparte de esta variabilidad intersujetos, existe una variabilidad intrasujeto durante el mismo acto anestésico²⁰. Es evidente que hay variables genéticas que influyen en la farmacocinética y farmacodinámica del propofol²¹, y no sabemos hasta qué grado puede haber influido esta variabilidad en los resultados obtenidos.

Limitaciones del estudio

La primera limitación de este estudio es su diseño retrospectivo, por lo que el grado de evidencia científica no es tan potente como el que se hubiera obtenido en un estudio prospectivo.

Otra limitación es el hecho de que los grupos no sean homogéneos en edad.

La variable «tiempo de administración» se medía desde el inicio de administrar fentanilo, y no desde que se iniciaba el propofol; por ello, la dosis de propofol indexado por tiempo no mide sólo el tiempo de administración de propofol, sino

todo el tiempo de administración de analgosedación. Esta limitación es probable que sea mayor en las cohortes F1.5 y F2, ya que desde que se administra la primera dosis de fentanilo hasta que se inicia el propofol puede haber una diferencia de hasta 3-5 minutos.

Sólo se realizó una monitorización mediante capnografía en la cohorte F2, por lo que no se pudo comprobar si en las otras dos cohortes hubo o no hipoventilación.

Conclusiones

Los pacientes que en un régimen de analgosedación i.v. con propofol y fentanilo para EDA en respiración espontánea reciben fentanilo a 1,5 µg/kg precisan menos propofol y tienen un grado de sedación (medido por BIS) más bajo que los que reciben fentanilo a 1 µg/kg. La dosis de 2 µg/kg de fentanilo no parece tener ventajas respecto a la de 1,5 µg/kg.

Agradecimientos

Al personal de enfermería del Área de Hospital de Día y de la UCIP del Complejo Hospitalario de Jaén. A Carmen Rosa, de FIBAO, por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos. ■■■

Bibliografía

1. Campbell K, Torres L, Stayer S. Anesthesia and sedation outside the operating room. *Anesthesiol Clin*. 2014; 32(1): 25-43.
2. Pacheco GS, Ferayorni A. Pediatric procedural sedation and analgesia. *Emerg Med Clin North Am*. 2013; 31(3): 831-852.
3. Van Beek EJ, Leroy PL. Safe and effective procedural sedation for gastrointestinal endoscopy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54(2): 171-185.
4. Milius EM, Papademetriou TR, Heitlinger LA. Retrospective review of propofol dosing for procedural sedation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012; 17(3): 246-251.
5. Rajasekaran S, Hackbarth RM, Davis AT, Kopec JS, Cloney DL, Fitzgerald RK, et al. The safety of propofol sedation for elective nonintubated esophagogastroduodenoscopy in pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6): e261-e269.
6. Chandar R, Jagadisan B, Vasudevan A. Propofol-ketamine and propofol-fentanyl combinations for nonanesthetist-administered sedation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(6): 762-768.
7. Orel R, Breclj J, Dias JA, Romano C, Barros F, Thomson M, et al. Review on sedation for gastrointestinal tract endoscopy in children by non-anesthesiologists. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(9): 895-911.
8. Elitsur Y, Blankenship P, Lawrence Z. Propofol sedation for endoscopic procedures in children. *Endoscopy*. 2000; 32(10): 788-791.
9. Hollman GA, Schultz MM, Eickhoff JC, Christenson DK. Propofol-fentanyl versus propofol alone for lumbar puncture sedation in children with acute hematologic malignancies: propofol dosing and adverse events. *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(6): 616-622.

10. Cechvala MM, Christenson D, Eickhoff JC, Hollman GA. Sedative preference of families for lumbar punctures in children with acute leukemia: propofol alone or propofol and fentanyl. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30(2): 142-147.
11. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Fentanyl decreases propofol requirement for laryngeal mask airway insertion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47(6): 771-774.
12. Alados-Arboledas FJ, Millán-Bueno MP, Expósito-Montes JF, Arévalo-Garrido A, Pérez-Parras A, De la Cruz-Moreno J. Is there an appropriate bispectral index for upper gastrointestinal endoscopy in spontaneous breathing in the pediatric patient? *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015; 62(3): 133-139.
13. Alados-Arboledas FJ, Millán-Bueno P, Expósito-Montes JF, De la Cruz-Moreno J, Pérez-Parras A, Arévalo-Garrido A. Safety and efficacy of continuous infusion propofol for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy in spontaneous breathing. *An Pediatr (Barc).* 2011; 75(2): 124-128.
14. Gamble C, Gamble J, Seal R, Wright RB, Ali S. Bispectral analysis during procedural sedation in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2012; 28(10): 1.003-1.008.
15. Tschiedel E, Müller O, Schara U, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. Sedation monitoring during open muscle biopsy in children by comfort score and bispectral index: a prospective analysis. *Paediatr Anaesth.* 2015; 25(3): 265-271.
16. Biber JL, Allareddy V, Allareddy V, Gallagher SM, Couloures KG, Speicher DG, et al. Prevalence and predictors of adverse events during procedural sedation anesthesia-outside the operating room for esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy in children: age is an independent predictor of outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2015; 16(8): e251-e259.
17. Ansermino JM, Magruder W, Dosani M. Spontaneous respiration during intravenous anesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 383-387.
18. Bedirli N, Egritas O, Cosarcan K, Bozkirli F. A comparison of fentanyl with tramadol during propofol-based deep sedation for pediatric upper endoscopy. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(2): 150-155.
19. Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children: what we know and what we do not know. *Paediatr Anaesth.* 2011; 21(3): 247-254.
20. Bartkowska-Sniatkowska A, Bienert A, Wiczling P, Owczarek M, Rosada-Kurasińska J, Grzeńskowiak M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in children undergoing different types of surgeries. *Pharmacol Rep.* 2014; 66(5): 821-829.
21. Khan MS, Zetterlund EL, Gréen H, Oscarsson A, Zackrisson AL, Svanborg E, et al. Pharmacogenetics, plasma concentrations, clinical signs and EEG during propofol treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 115(6): 565-570.