



## ORIGINAL

# Propofol en perfusión continua en niños en estado crítico

S.C. Agudelo<sup>a</sup>, S. Mencía<sup>b,\*</sup>, A. Faro<sup>c</sup>, V. Escudero<sup>d</sup>, E. Sanavia<sup>b</sup> y J. López-Herce<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cuidado Intensivo Pediátrico Cardiovascular, Fundación Cardioinfantil, Facultad Pontificia de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Divino Espíritu Santo, Ponta Delgada, Portugal

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 13 de septiembre de 2011; aceptado el 15 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 13 de enero de 2012

### PALABRAS CLAVE

Propofol;  
Sedación;  
Síndrome de infusión por propofol;  
Cuidados Intensivos pediátricos

### Resumen

**Objetivo:** Describir la sedación con perfusión continua de propofol en niños en estado crítico.

**Diseño:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

**Ámbito:** Unidad de cuidados intensivos pediátricos.

**Pacientes:** Pacientes que requirieron sedoanalgesia entre el 1 de octubre de 2009 y el 30 de septiembre de 2010.

**Intervenciones:** Ninguna.

**Variables recogidas:** Demográficas, clínicas, de laboratorio, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y evolución de cada paciente. Se analizaron los posibles efectos adversos asociados a la administración de propofol, comparando el grupo de pacientes a los que se les administró con el resto de los niños críticos.

**Resultados:** Recibieron propofol en perfusión continua 71 de los 222 pacientes recogidos (32%). Los fármacos sedoanalgésicos más utilizados fueron el midazolam, seguido del fentanilo y del propofol. La dosis media de propofol fue de 2,1 mg/kg/h [desviación estándar (DE) 1,3, rango: 0,5-6] y la duración media de 6,7 días (DE 8,5; rango: 0,5-40). La edad media fue de 45,8 meses (mediana 24; rango intercuartil: 7-65), siendo el 52% varones. Ningún paciente presentó síndrome de infusión por propofol ni otros efectos adversos graves. Los pacientes tratados con propofol presentaron con mayor frecuencia algunas alteraciones analíticas que el resto, pero no se demostró relación causa efecto con la administración del fármaco. No existieron diferencias significativas en los niveles de lactato ni en la incidencia de infecciones entre ambos grupos.

**Conclusión:** el propofol a una dosis de 1 a 4 mg/kg/h puede utilizarse como un fármaco alternativo para la sedación de mantenimiento en los niños críticamente enfermos. Sin embargo son necesarios más estudios que valoren su eficacia y seguridad.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [santiagomencia@gmail.com](mailto:santiagomencia@gmail.com) (S. Mencía).

**KEYWORDS**

Propofol;  
Sedation;  
Propofol infusion  
syndrome;  
Pediatric intensive  
care

**Continuous propofol perfusion in critically ill children****Abstract**

*Objective:* To describe sedation with continuous perfusion of propofol in critically ill children.

*Design:* A retrospective, descriptive observational study was carried out.

*Setting:* A pediatric intensive care unit.

*Patients:* Pediatric patients requiring sedoanalgesia between October 1, 2009 and September 30, 2010.

*Interventions:* None.

*Data collected:* Demographic, clinical and laboratory test variables, diagnosis, treatment, complications and evolution in each patient. In addition, the potential adverse effects associated with propofol administration were analyzed.

*Results:* Midazolam, fentanyl and propofol were the most commonly used sedative and analgesic drugs. Seventy-one out of 222 patients (32%) received propofol in continuous infusion. The average dose was 2.1 mg/kg/h (SD 1.3, range: 0.5 to 6), and the average duration of treatment was of 6.7 days (SD 8.5 range 0.5–40). Fifty-two percent were males, and the mean patient age was 45.8 months (median: 24; interquartile range: 7–65). No patient developed propofol infusion syndrome or other serious drug-related adverse effects. Patients treated with propofol showed more abnormal laboratory test findings, although no relationship to drug administration could be demonstrated. There were no significant differences in lactate level or in the incidence of infection in either group.

*Conclusions:* Propofol at a dose of 1 to 4 mg/kg/h is a safe alternative for sustained sedation in critically ill children. However, further studies are needed to assess its effects and safety profile.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

La sedación y analgesia es un elemento fundamental del tratamiento del niño en estado crítico<sup>1</sup>. Uno de los fármacos sedantes utilizados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es el propofol. Este fármaco es un alquilfenol solubilizado en diferentes lípidos y a concentraciones del 1 y 2%. A dosis bajas produce sedación consciente y a dosis mayores, sedación profunda y anestesia<sup>2</sup>. Su principal característica es la rapidez de acción y la desaparición de sus efectos una vez suspendida su administración, produciendo un despertar rápido<sup>3,4</sup>.

Debido a estas propiedades el propofol se utiliza muy frecuentemente tanto en niños como en adultos para la inducción y mantenimiento de la anestesia y la sedación para procedimientos cortos<sup>5–8</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el propofol son la hipotensión arterial en pacientes con depleción del volumen intravascular, la bradicardia por anomalías en la conducción del corazón, la hipertrigliceridemia y el dolor en el lugar de inyección.

La utilización del propofol para el mantenimiento de la sedación de forma prolongada en niños críticamente enfermos ha sido desaconsejada por algunos autores debido al riesgo de aparición del síndrome de infusión del propofol cuando se utilizan dosis elevadas<sup>9</sup>. Este síndrome es un cuadro grave de acidosis metabólica, disfunción cardíaca (disminución de la contracción miocárdica y trastornos de la conducción) y al menos uno de los siguientes signos: rabdomiólisis, hipertrigliceridemia y fallo renal<sup>10</sup>.

Debido a este riesgo existen muy pocos estudios que hayan analizado su empleo en perfusión continua en el niño

crítico<sup>11</sup>. El objetivo de nuestro estudio ha sido describir la experiencia con el empleo de infusión continua prolongada de propofol a dosis moderada en niños en estado crítico y valorar sus efectos secundarios comparándolos con los pacientes que no reciben este fármaco.

**Pacientes y métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que recibieron sedoanalgesia en el Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) desde el 1 de octubre del 2009 hasta el 30 septiembre del 2010. Se recogieron variables demográficas, clínicas y de laboratorio, el diagnóstico al ingreso, el tratamiento y las complicaciones y evolución de cada paciente. La muestra se dividió en dos grupos según hubieran recibido o no tratamiento con propofol en perfusión continua comparándose entre ambos la presencia de efectos adversos. Además se revisaron todas las incidencias registradas en el programa de farmacovigilancia del Servicio de Farmacia durante el periodo de estudio.

El estudio estadístico se realizó utilizando el programa estadístico SPSS 16.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Se utilizaron tablas de frecuencia para las variables cualitativas e indicadores de tendencia central, variabilidad y posición, para las variables cuantitativas. Para comparar ambos grupos se utilizaron la t de Student y la U Mann-Whitney para variables cuantitativas y la prueba de la chi-cuadrado con la corrección de Yates para las variables cualitativas. Las diferencias se

**Tabla 1** Características y tratamiento de los pacientes. Comparación entre los que recibieron propofol y el resto de los pacientes

	Total	Propofol	Resto de pacientes	p
Edad (meses)	36 (10-84)	24 (7-65)	48 (11-104)	0,066
Sexo (%V/M)	55/45	52/48	56/44	0,07
Peso (kg)	13 (7,5-22,2)	11 (7,4-18,7)	14,5 (7,5-26,1)	0,151
Postoperatorio (%)	76	62	82	0,02
Ventilación mecánica (%)	59	86	47	<0,0001
TDEC (%)	5,5	11,3	3,3	0,023
ECMO (%)	2,3	2,8	2	0,656
Dopamina (%)	50	73,2	40	<0,0001
Milrinona (%)	35	48	29	0,002
Adrenalina (%)	10	18,3	6	0,007
Corticoides (%)	16	23,9	11,9	0,029
Nutrición parenteral (%)	12	12,7	11,9	1
Duración ingreso (días)	4 (1-9)	4 (8-25)	3 (1-5)	<0,0001

Las variables cuantitativas se expresan con medianas y rango intercuartílico (entre paréntesis)

ECMO: oxigenación con membrana extracorpórea; TDEC: técnica de depuración extrarrenal.

**Tabla 2** Duración y dosis de los fármacos sedoanalgésicos empleados en el grupo de pacientes tratados con propofol

	Duración Media (días)	Duración Mediana (días)	Duración Rango (días)	Dosis Media	Dosis Mediana	Dosis Rango
Propofol	6,7 ± 8,5	4	0,5-40	2,1 ± 1,3	2	0,5-6
Midazolam	8,8 ± 10,2	5	0,5-49	2,8 ± 1,4	2	1-6
Fentanilo	6,9 ± 7,0	4	1-37	2,4 ± 1,3	2	0,5-6
Metamizol	5,9 ± 6,9	3	1-30	6,6 ± 0	6,6	6,6-6,6

Dosis de propofol y metamizol: mg/kg/h; midazolam: µg/kg/min; fentanilo: µg/kg/h.

consideraron significativas con valores de p menores de 0,05.

## Resultados

Se estudiaron 222 pacientes de los cuales 71 (32%) recibieron propofol en perfusión continua. De los pacientes que recibieron propofol el 52% eran varones, y la media de edad fue 45,8 meses (mediana 24; rango intercuartil 7-65). El rango de edad más frecuente fue entre 2 y 12 meses (34,3%). No existieron diferencias significativas en la edad, peso y sexo entre los pacientes de ambos grupos.

El motivo de ingreso de los pacientes que recibieron propofol fue posquirúrgico en el 62% de los casos frente al 82% en el grupo sin propofol (p=0,02). Fueron postoperatorios de cirugía cardíaca el 44%. Precisaron ventilación mecánica el 86% de los pacientes tratados con propofol, terapia de reemplazo renal mediante hemodiafiltración venovenosa

continúa el 11% y oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) el 2,8%. El tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de los pacientes que recibieron propofol fue significativamente mayor que en el resto (p<0,0001) y fallecieron cuatro pacientes (5,5%) (tabla 1).

Los fármacos vasoactivos más frecuentemente utilizados junto al propofol fueron la dopamina (73%) y la milrinona (48%). Recibieron nutrición parenteral (NTP) nueve pacientes (14%) con una duración promedio de 20,7 días (rango 3-34 días). La administración media de lípidos en la NTP fue de 1 g/kg (rango entre 0,3-2,0 g/kg).

La dosis media de propofol fue de 2,1 mg/kg/h [desviación estándar (DE) 1,3; rango 0,5-6] y la duración media de 6,7 días (DE 8,5; rango 0,5-40). La duración de la administración fue mayor de 3 días en el 53% de los casos y mayor de 7 días en el 25%. Algunos pacientes requirieron varios analgésicos y sedantes de forma simultánea o en rotación.

**Tabla 3** Fármacos sedoanalgésicos utilizados en ambos grupos

	Total n (%)	Con propofol n (%)	Sin propofol n (%)	p
Fentanilo	174 (78%)	63 (88,7%)	111 (73%)	0,014
Midazolam	110 (49%)	57 (80%)	53 (35%)	<0,001
Metamizol	179 (80%)	35 (48%)	144 (95%)	<0,001
Remifentanilo	13 (6%)	10 (14%)	3 (2%)	<0,001
Analgesia epidural	16 (7%)	1 (1,4%)	15 (10%)	0,001

**Tabla 4** Comparación de las complicaciones entre ambos grupos

	Propofol (%)	Sin propofol (%)	p
Acidosis metabólica	8,5	13,2	0,457
Arritmias	19,7	17	0,720
Broncoespasmo	7	4	0,335
Oliguria	39,4	17,9	0,001
Vómitos	5,6	5,6	0,595
Dolor abdominal	2,8	2,6	0,175
Hepatomegalia	26,8	17,2	0,109
Convulsiones	4,2	3,3	0,278
Erupción cutánea	1,4	0,7	0,661
Bacteriemia	7	3,3	0,297
Parada cardíaca	9,9	2	0,02
Éxito	5,6	1,3	0,08

Los fármacos sedoanalgésicos que más se utilizaron fueron midazolam, fentanilo, metamizol y propofol (tablas 2 y 3).

No se produjo ninguna incidencia registrada por el programa de farmacovigilancia relacionada con la administración de propofol. Ningún paciente presentó síndrome de infusión por propofol ni otros efectos adversos graves relacionados con el fármaco. Los pacientes tratados con propofol presentaron con mayor frecuencia oliguria, parada cardíaca y éxitus que los que no lo recibieron (tabla 4).

La tabla 5 compara las variables del laboratorio de los pacientes que recibieron propofol con el resto de los niños críticos. Existieron diferencias significativas en algunos parámetros, destacando las cifras de hemoglobina, leucocitos, urea, colesterol y los triglicéridos. No existieron diferencias significativas en los niveles de lactato entre ambos grupos.

## Discusión

Nuestro estudio es uno de los primeros que ha analizado la utilización del propofol en perfusión continua para la sedación prolongada en el niño crítico<sup>11</sup>. En el protocolo de sedoanalgesia de nuestra UCIP el propofol en perfusión continua se utiliza como sedante de segundo nivel, administrándose como fármaco sustitutivo o coadyuvante de los de primer nivel (midazolam y fentanilo). La dosis máxima de propofol que empleamos es de 4 mg/kg/h. Durante el periodo de estudio su empleo no estuvo limitado ni por la edad ni por el tiempo. Por ese motivo, algunos pacientes recibieron propofol durante un tiempo muy prolongado, hasta 40 días, sin observarse tolerancia ni efectos adversos evidentes, al igual que ocurrió en el estudio de Cornfield et al.<sup>11</sup>. En el momento actual utilizamos un protocolo de rotación de fármacos sedoanalgésicos por lo que generalmente la duración en cada ciclo es, en general, de un máximo de cuatro días consecutivos.

A pesar de las propiedades que posee el propofol para ser un buen sedante en el niño crítico, su empleo en infusión continua ha estado limitado por el riesgo de aparición del síndrome de infusión del propofol (SIP). Los principales factores de riesgo de aparición del SIP son la infusión durante más de 48 horas en dosis mayores de 4-5 mg/kg/hora<sup>12</sup>. Sin

embargo, también se han descrito casos de SIP con dosis bajas e incluso en dosis única, por lo que es probable que exista una predisposición individual a padecerlo<sup>13</sup>. Otros factores de riesgo descritos en la literatura son la infección respiratoria alta y la asociación con vasopresores y corticoesteroides<sup>13</sup>.

Desde que Parke et al.<sup>14</sup> lo describieron en el año 1992, la incidencia del SIP ha sido muy variable<sup>15</sup>. En marzo del 2001 la casa AstraZeneca que manufacturaba el propofol (Diprivan®) escribió un informe sobre un estudio aleatorizado que incluía 327 niños sedados en la UCIP, en los que la mortalidad fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron propofol, sin poderse demostrar que existieran otras causas subyacentes<sup>16</sup>. Tras este informe la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos y el CSM (Committee on Safety of Medicines) del Reino Unido decidieron desaconsejar el empleo de la infusión de propofol en el niño crítico durante más de 24 horas<sup>17</sup>.

Roberts et al.<sup>12</sup> realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en 1.017 adultos recogiendo nueve manifestaciones clínicas relacionadas con este síndrome. Solamente el 1% de los casos presentó el síndrome de infusión por propofol cuando recibieron este fármaco durante más de 24 horas. El SIP también apareció con dosis bajas de propofol. La mayoría de los pacientes sobrevivió y ninguno tuvo rhabdomiólisis<sup>12</sup>.

Cornfield et al., en un estudio en 142 niños críticamente enfermos con infusión de propofol en perfusión continua, no encontraron efectos secundarios y por tanto defienden que este fármaco puede utilizarse con cautela para el mantenimiento de la sedoanalgesia en niños críticamente enfermos<sup>11</sup>. Por otra parte, Crawford et al.<sup>18</sup> comunicaron su experiencia con propofol en aproximadamente 100.000 pacientes pediátricos para sedación y anestesia general, y refieren una incidencia muy baja de SIP, afirmando que es muy poco probable que este síndrome ocurra al administrar el propofol en bolos y con dosis bajas. Sin embargo, estas indicaciones han sido criticadas por otros autores<sup>19</sup>, que incluso desaconsejan su empleo en pediatría como anestésico y como sedante en técnicas de corta duración<sup>20</sup>.

Las últimas guías internacionales sobre sedoanalgesia en pediatría no recomiendan su empleo prolongado en niños aunque reconocen su posible utilidad para técnicas de corta duración y como puente a la extubación sustituyendo otros fármacos durante 6 a 12 horas<sup>21-23</sup>. A pesar de esas recomendaciones, varias encuestas muestran que el propofol se utiliza en numerosas UCIP de diferentes países<sup>24-26</sup>. En España en una encuesta sobre sedoanalgesia realizada en 36 UCIP se observó que el propofol se emplea en un 22% de los pacientes que requieren ventilación mecánica durante más de 24 horas<sup>27</sup>.

En nuestra serie no se objetivó la aparición de ningún caso de SIP con una dosis similar a la publicada por Cornfield et al.<sup>11</sup>. Además en nuestra experiencia de más de 15 años de utilización del propofol en perfusión continua con más de 1.000 pacientes tratados nunca hemos observado este síndrome. Sin embargo, es necesario mantener una cuidadosa vigilancia y suspender el fármaco si aparecen signos como acidosis metabólica con hiperlactacidemia de causa no aclarada.

Por otra parte, en nuestro estudio, aunque la frecuencia de complicaciones médicas y alteraciones analíticas fue

Tabla 5 Valores analíticos. Comparación entre grupos

	Propofol		Sin propofol		p
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	
Hemoglobina mínima (g/dl)	63	9,7 (1,8)	136	10,9 (1,9)	<0,001
Leucocitos mínimo	63	8.100 (3.900)	136	10.300 (5.300)	0,003
Neutrófilos mínimo	63	5.400 (3.500)	136	7.800 (5.400)	0,001
Linfocitos máximo	63	4.600(4,2)	136	2.600 (1,7)	<0,001
Plaquetas máximo	63	410.940 (227.600)	136	288.790 (137.770)	<0,001
Amilasa máxima	2	32,5 (33,2)	5	24 (18)	0,66
Urea máxima	64	56,3 (48,3)	141	41,3 (26,2)	0,004
Creatinina máxima	63	0,6 (0,5)	141	0,6 (0,8)	0,86
GOT máxima	61	210 (422)	138	133 (327)	0,16
GPT máxima	61	83 (216)	142	63 (167)	0,36
pH mínimo	17	7,26 (0,13)	32	7,11 (1,17)	0,61
Bicarbonato mínimo	13	22,9 (7,09)	26	22 (4,1)	0,60
Lactato máximo	28	3,5 (3,3)	43	2,8 (2,2)	0,31
Triglicéridos máximo	63	206 (190)	132	128 (202)	0,01
Colesterol máximos	63	141 (64)	133	112 (41)	<0,001
CPK máxima	11	1.750 (2.214)	18	3.073 (7.582)	0,57
Glucemia mínima	59	85 (19)	138	97 (27)	0,001
Glucemia máxima	62	205 (101)	138	173 (93)	0,03
Sodio máximo	61	145 (5)	140	141 (6,3)	<0,001
Potasio máximo	49	4,5 (0,7)	103	4,3 (0,7)	0,19
Magnesio máximo	61	2,7 (0,5)	134	2,4 (0,4)	0,003

DE: desviación estándar.

mayor en los pacientes tratados con propofol que en el resto de los niños críticos ninguna de ellas fue directamente asociada con la administración de este fármaco. Probablemente estas alteraciones sean secundarias a la patología del paciente ya que el propofol, según nuestro protocolo, se utilizó como fármaco sedante de segunda línea en los pacientes que precisaban dosis elevadas de midazolam y fentanilo o que no lograban una adecuada sedación con los mismos y que generalmente son los más graves. La mayor duración de ingreso y mayor mortalidad de los pacientes tratados con propofol apoya esta hipótesis, aunque este hecho no se puede confirmar ya que es un estudio retrospectivo y no se realizaron mediciones de las puntuaciones de gravedad de los pacientes.

Tampoco encontramos una mayor incidencia de los efectos adversos graves secundarios al propofol descritos en la literatura al compararla con el grupo donde no se administró. Estos datos fueron confirmados por el programa de farmacovigilancia que durante este tiempo tampoco recogió ningún efecto grave causado por el empleo del propofol.

Un efecto adverso secundario a la administración del propofol es la hipotensión arterial, que se produce por disminución de las resistencias periféricas y del inotropismo<sup>4,28</sup>. Este efecto se ha relacionado con la administración del fármaco en bolos, sobre todo en pacientes deplecionados de volumen. Nuestra experiencia coincide con la de otros autores<sup>29,30</sup> que no observaron una mayor incidencia de hipotensión arterial en los pacientes tratados con propofol, a pesar de que nuestro mayor porcentaje de ingresos son postoperatorios de cirugía cardíaca que inicialmente suelen presentar inestabilidad hemodinámica.

También se ha referido un aumento de transaminasas (GOT, GPT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), amilasa, triglicéridos y lipasa en el postoperatorio inmediato<sup>31</sup>, aumento de infecciones nosocomiales, depresión respiratoria, movimientos epileptiformes, cefalea, orina de coloración verdosa, trombosis y flebitis, pancreatitis y fiebre posquirúrgica. Entre los efectos comunicados en menos del 1% de los casos destacan la ambliopía, agitación, sialorrea, hipomagnesemia, ampollas o necrosis por extravasación accidental, laringoespasma, arritmias cardíacas y edema pulmonar<sup>13</sup>. En nuestro estudio estos efectos secundarios no se observaron con mayor frecuencia en los niños tratados con propofol que en el resto de los pacientes.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y, como hemos señalado anteriormente, no es posible diferenciar entre los efectos causados por el fármaco y los producidos por la propia patología de base. Por otra parte este estudio, aunque aporta importantes datos sobre su seguridad, no permite evaluar la eficacia del propofol para la sedación prolongada en el niño críticamente enfermo.

Concluimos que el propofol en perfusión continua a dosis menores de 4 mg/kg/h es un fármaco seguro que se puede utilizar como alternativa para el mantenimiento prolongado de la sedación en el niño en estado crítico. Sin embargo, es necesario realizar una cuidadosa vigilancia de los signos que pudieran indicar la aparición del síndrome de infusión propofol. Se deberían realizar nuevos estudios prospectivos amplios que analicen los factores de riesgo del síndrome de infusión del propofol y que permitan evaluar la efectividad y seguridad de la perfusión de propofol a dosis bajas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Conti G, Mercurio G, Iacobone E, Auricchio D, Liberati Q. Sedation in the Intensive Care Unit. The basis of the problem. *Sedation. Minerva Anestesiol.* 2002;68:240-4.
- Marik PE. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3639-49.
- Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation: a Canadian multicenter randomized trial. *Chest.* 2001;119:1151-9.
- Valdivielso A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIb): Farmacocinética y farmacodinamia de los sedantes. *An Esp Pediatr.* 1998;48:541-8.
- Hertzog JH, Dalton HJ, Anderson BD, Shad AT, Gootenberg JE, Hauser GJ. Prospective evaluation of propofol anesthesia in the pediatric intensive care unit for elective oncology procedures in ambulatory and hospitalized children. *Pediatrics.* 2000;106:742-7.
- 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;75:124-8.
- Valdivielso-Serna A. Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Analgesia, sedation and relaxation in the child with mechanical ventilation. *Med Intensiva.* 2008;32:115-24.
- López JM, Valerón M, Pérez O, Consuegra E, Urquía L, Morón A, et al. Seguridad y efectividad de la sedoanalgesia con fentanilo y propofol. Experiencia en una unidad de medicina intensiva pediátrica. *Med Intensiva.* 2007;31:417-22.
- Bray RJ. The propofol infusion syndrome in infants and children: can we predict the risk. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002;15:339-42.
- Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, Kruijswijk JE, de Smet AM, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet.* 2001;357:117-8.
- Cornfield DN, Tegtmeyer K, Nelson MD, Milla CE, Sweeney M. Continuous propofol infusion in 142 critically ill children. *Pediatrics.* 2002;110:1177-81.
- Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, Schumaker G, Kuper PJ, Papadopoulos S, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. *Crit Care.* 2009;13:R169.
- Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 2003;29:1417-25.
- Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ.* 1992;305:613-6.
- Hartman ME, McCrory DC, Schulman SR. Efficacy of sedation regimens to facilitate mechanical ventilation in the pediatric intensive care unit: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10:246-55.
- Goodale D. Letter from AstraZeneca to US Physicians. Wilmington DE, USA: AstraZeneca; 26th March 2001.
- Committee on Safety of Medicines, medicines Control agency. Propofol (Diprivan) infusion: sedation in children aged 16 years or younger contraindicated. *Current Problems in Pharmacovigilance.* 2001;27-30.
- Crawford MW, Dodgson BG, Holtby HH, Roy WL. Propofol syndrome in children. *CMAJ.* 2003;168:669.
- Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA Warning Against Prolonged Sedation With Propofol in Children Remains Warranted. *Pediatrics.* 2003;112:1002-3.
- Wooltorton E. Propofol: contraindicated for sedation of pediatric intensive care patients. *CMAJ.* 2002;167:507.
- Tobias JD. Sedation and analgesia in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Ann.* 2005;34:636-45.
- Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, et al., United Kingdom Paediatric Intensive Care Society Sedation; Analgesia and Neuromuscular Blockade Working Group. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2006;32:1125-36.
- Jenkins IA, Playfor SD, Bevan C, Davies G, Wolf AR. Current United Kingdom sedation practice in pediatric intensive care. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:675-83.
- Twite MD, Rashid A, Zuk J, Friesen RH. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:521-32.
- Benini F, Farina M, Capretta A, Messeri A, Cogo P. Sedoanalgesia in paediatric intensive care: a survey of 19 Italian units. *Acta Paediatr.* 2010;99:758-62.
- Festa M, Bowra J, Schell D. Use of propofol infusion in Australian and New Zealand paediatric intensive care units. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:786-93.
- Mencia S, Botrán M, López-Herce J, del Castillo J. Grupo de Estudio de Sedoanalgesia de la SECIP. Manejo de la sedoanalgesia y de los relajantes musculares en las unidades de cuidados intensivos pediátricos españolas. *An Pediatr (Barc).* 2011;74:396-404.
- Zaccheo MM, Bucher DH. Propofol Infusion Syndrome: A Rare Complication With Potentially Fatal. *Crit Care Nurse.* 2008;28:18-26.
- Teng SN, Kaufman J, Czaja AS, Friesen RH, da Cruz EM. Propofol as a bridge to extubation for high-risk children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2011;21:46-51.
- Xia WF, Liu Y, Zhou QS, Tang QZ, Zou HD. Comparison of the effects of propofol and midazolam on inflammation and oxidative stress in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. *Yonsei Med J.* 2011;52:326-32.
- Türe H, Mercan A, Koner O, Aykac B, Türe U. The effects of propofol infusion on hepatic and pancreatic function and acid-base status in children undergoing craniotomy and receiving phenytoin. *Anesth Analg.* 2009;109:366-71.