

Comparación entre fentanil y midazolam en la sedación de pacientes asistidos con ventilación mecánica

Dr. Gabriel UC Morayta Martínez,* Dr. Fernando Molinar Ramos,[†]
Dra. María Inés Vázquez Hernández,[‡] Dr. José Angel Baltazar Torres,[‡]
Dr. Gerardo Hernández Esteva,[‡] Dr. Abraham Cano Oviedo*

RESUMEN

Objetivo. Comparar los efectos de fentanil con midazolam en la sedación de pacientes asistidos con ventilación mecánica (VMA).

Diseño. Estudio abierto prospectivo.

Sitio. Una UCI de 14 camas de un hospital de tercer nivel de atención de la Ciudad de México.

Pacientes. Un total de 40 pacientes consecutivos con VMA.

Intervenciones. Cuarenta pacientes fueron asignados para recibir durante 24 horas fentanil (grupo A [una dosis inicial de 3 µg/kg, seguido de una infusión de 1-3 µg/kg/h]) o midazolam (grupo B [un bolo inicial de 0.5-0.3 mg/kg, seguido de una infusión de 0.05-0.13 mg/kg/h]).

Mediciones y resultados principales. Se registró el nivel de sedación (escala de Ramsay) presión arterial media, presión venosa central (PVC) y frecuencia cardiaca a los 15, 30, 60, 240, 480, 720 y 1,440 minutos. El nivel de sedación a los 30' fue de 4 ± 0.78 (grupo A) vs. 3.3 ± 0.9 (grupo B), $p = 0.012$. Se observó un aumento significativo en el grupo A, de la frecuencia cardiaca a los 480 y 1,440 minutos y de la PVC a las 24 horas A ($p < 0.05$).

Conclusión. El fentanil es útil en la sedación de los pacientes críticos asistidos con ventilación mecánica.

Palabras clave. Ventilación mecánica, sedación, fentanil, midazolam.

SUMMARY

Objective. To evaluate the effects of fentanyl compared with midazolam for sedation of patients supported with mechanical ventilation (AMV).

Design. An open and prospective study.

Setting. A 14-bed ICU of a tertiary care hospital of Mexico City.

Patients. A total of 40 consecutive patients with AMV.

Interventions. Forty adult patients were assigned to receive during 24 hours either fentanyl (group A [an initial dose of 3 µg/kg, followed by an infusion of 1-3 µg/kg/h]) or midazolam (group B [an initial bolus of 0.5-0.3 mg/kg, followed by an infusion of 0.05 -0.13 mg/kg/h]).

Measurements and main results. The sedation level (Ramsay Escala) mean arterial pressure, central venous pressure (CVP) and heart rate were registered at 15, 30, 60, 240, 480, 720 and 1,440 minutes. The level of sedation at 30' was 4 ± 0.78 (group A) vs. 3.3 ± 0.9 (group B), $p = 0.012$. A significant increase of heart rate at 480 and 1,440 minutes and CVP at 24 hours was observed in group A ($p < 0.05$).

Conclusion. Fentanyl is useful for sedation of ICU patients supported with mechanical ventilation.

Key words. Mechanical ventilation, sedation, fentanyl, midazolam.

www.medigraphic.com

* Residente de la especialidad de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico, Hospital de Especialidades del CMN «La Raza».

[†] Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del CMN «La Raza».

[‡] Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del CMN «La Raza».

Los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) frecuentemente presentan dolor como consecuencia de su enfermedad o debido a procedimientos quirúrgicos, alteraciones del sensorio; una combinación que representa un gran impacto en el estado general de los pacientes.¹ La ansiedad y el dolor activan el sistema nervioso

simpático y en consecuencia al eje pituitario adrenal, resultando en un incremento en la frecuencia cardíaca, presión arterial y alteraciones del metabolismo.¹ En pacientes con alto riesgo estos cambios se correlacionan con un aumento de la incidencia de isquemia miocárdica y disfunción orgánica.

Ante estos eventos es inusual que un paciente pueda tolerar estas complicaciones sin recibir tratamiento con sedantes amnésicos y/o analgésicos narcóticos.¹

La sedación está indicada en la UCI para el tratamiento de la ansiedad y la agitación.¹ La ansiedad se define como la respuesta psicofisiológica anticipada a un daño real o imaginario. La agitación se describe como excitación acompañada de inquietud psicomotriz. Uno de los señalamientos para uso de la sedación es su empleo en pacientes que se encuentran bajo soporte mecánico ventilatorio. Las sugerencias más comunes para el uso de sedantes en los pacientes con ventilación mecánica son: sincronización del paciente con el ventilador (para mejorar la oxigenación), en el tratamiento de la ansiedad, en la supresión de la actividad motriz, en la inducción del sueño y para mantener confortable al paciente.¹⁻³ Por tanto el tratamiento ideal es proveer una adecuada analgesia y sedación sin causar efectos adversos autonómicos o cardiopulmonares.²⁻⁶

Para determinar el nivel de sedación en pacientes de UCI se requiere de una monitorización cuidadosa, para este propósito se aplican diversas escalas de evaluación clínica y cada una intenta correlacionar los niveles de sedación con parámetros específicos. Una de las más utilizadas es la desarrollada por Ramsay et al hace 24 años, cuando evaluó la aplicación de alphaxolone-alphadolone en la sedación de pacientes críticos. Esta escala incluye seis niveles de función neurológica cognoscitiva.

- Nivel 1. Paciente ansioso, agitado.
- Nivel 2. Paciente cooperador, orientado y tranquilo.
- Nivel 3. Paciente dormido con respuesta a las órdenes.
- Nivel 4. Dormido con breves respuestas a la luz y al sonido.
- Nivel 5. Dormido con sólo respuesta al dolor.
- Nivel 6. Ausencia total a respuestas.

La escala de Ramsay ha sido adoptada por los investigadores como un método estándar para eva-

luar y comparar la eficacia de fármacos sedantes en la UCI. De acuerdo con esta escala, el límite adecuado de sedación es aquél que se encuentra en los niveles 2,3,4 y 5.⁷⁻¹¹

Se han empleado múltiples drogas psicoactivas y bloqueadores neuromusculares en el tratamiento de la ansiedad y agitación de pacientes críticos. Los medicamentos más utilizados han sido benzodiazepinas y opioides. Últimamente se han introducido otros como el haloperidol y el propofol.²⁻⁶

Los opioides son agonistas estereoespecíficos de los receptores de endorfinas localizados en el sistema nervioso central (SNC) y otros tejidos. Su acción sobre el receptor μ_1 se asocia con acción analgésica supraespinal y el agonismo con el receptor μ_2 con efectos de depresión respiratoria, bradicardia y adicción física; por tanto sus efectos son analgésicos y sedantes. Los medicamentos comunes a receptores μ comprenden a la morfina, codeína, oxicodeína, meperidina, fentanil, sulfentanil y alfentanil.⁸

Marx et al reportaron el uso de sedación con fentanil en 88% de las UCIs pediátricas y en el 35% de las unidades de cuidados intensivos para adultos. La popularidad del fentanil se basa en su rápida acción, alta potencia, mínima liberación de histamina comparado con la morfina, y mínimos efectos cardiovasculares.^{8,12,13}

El fentanil es un opioide sintético 7,000 veces más lipofílico que la morfina, lo que facilita su penetración al cerebro. Es 75 a 200 veces más potente que la morfina lo cual significa una rápida acción (1-2 minutos) y una vida media de 30 a 60 minutos con una rápida distribución en los tejidos periféricos. La administración prolongada provoca una acumulación en estos compartimientos incrementando su vida media de 9 a 16 horas. Como todos los opioides sufre biotransformación hepática produciéndose el metabolito morfina 6 glucurónido el cual se acumula en los pacientes con insuficiencia renal e incrementa su efecto narcótico. Su depuración es de 11 a 15 mL/kg/min.^{4,6,8}

El fentanil se usa como un anestésico primario durante la cirugía cardíaca y se ha sugerido que niveles plasmáticos de más de 20 ng/mL son necesarios para mantener la estabilidad hemodinámica; otros autores mencionan que es complejo establecer los niveles plasmáticos mínimos efectivos por que existe una importante variación en la farmacocinética y farmacodinamia en cada paciente. La dosis recomendada es de 3 µg/kg para impregnación, seguido por una infusión de 1 a 3 µg/kg/h, la FDA ha autorizado dosis hasta de 50 a 150 µg/kg.¹³⁻¹⁶

Con las dosis de inducción y de sostén fentanil se observa disminución de la frecuencia cardíaca y de las resistencias periféricas sin repercusión clínica en el paciente. También puede producir rigidez muscular, especialmente del tórax, dificultando la ventilación espontánea o asistida a menos que se apliquen bloqueadores neuromusculares e intubación orotraqueal. Afortunadamente este efecto adverso es raro y se correlaciona con la administración en bolo de grandes dosis de fentanil, siendo los pacientes ancianos los más afectados. Esta complicación se puede revertir con naloxona o succinilcolina. Otros efectos secundarios son la depresión respiratoria, movimientos mioclónicos e hipotensión transitoria.^{1,6,18}

La repercusión neurofisiológica es una mínima disminución en la tasa metabólica de utilización de oxígeno por el tejido cerebral, sin cambios en el flujo sanguíneo cerebral, presión de perfusión y presión intracraneal y en el EEG se encuentra un patrón de alto voltaje y baja frecuencia.^{8,17}

Las benzodiazepinas son los agentes clásicos empleados para la sedación. Los receptores de estas drogas se ubican preferentemente en el SNC. Dos mecanismos de acción involucran la actividad de los receptores del ácido gammaaminobutírico, (GABA); su potencialización se vincula con la actividad ansiolítica, de somnolencia y anticonvulsivante de las benzodiazepinas; y la acción GABA agonista de la corteza límbica produciendo amnesia.^{1,8}

Una de las benzodiazepinas más estudiadas es el diazepam, sin embargo su aplicación rutinaria no se recomienda porque produce dolor y tromboflebitis en el sitio de aplicación, la dilución demanda grandes volúmenes y su empleo intermitente no permite una monitorización del nivel de sedación; tampoco se han demostrado ventajas cuando se le compara con el midazolam.⁵

El midazolam es una potente benzodiazepina con actividad hipnótica, sedante, ansiolítica, amnésica, anticonvulsivante y con propiedades relajantes musculares. Se elimina preferentemente por biotransformación hepática por hidroxilación y subsecuentemente glucuronización. Su principal metabolito es el alfa hidroximidazolam que se forma en el hígado por el citocromo, P450 IIIA4. La farmacocinética puede alterarse en la disfunción orgánica. En pacientes de la UCI su volumen de distribución es tres veces mayor comparado con sujetos sanos, el mecanismo exacto se desconoce, sin embargo se sugiere que puede deberse a expansión del volumen extracelular y cambios en la unión a proteínas. La dosis reco-

mendada es de 0.15 a 0.3 mg/kg para impregnación y de 0.05 a 0.13 mg/kg/h para mantenimiento. Se han empleado dosis de 20 mg/kg con seguridad. Su vida media plasmática es de 1.5 a 3.5 horas. Su depuración es de 4 a 8 mL/kg/minuto.^{1,8,14,19}

Se ha demostrado que el midazolam produce disminución del flujo sanguíneo cerebral, y que a pesar de esto no se compromete la presión de perfusión cerebral; también disminuye la presión intracraneana y el metabolismo cerebral. Electroencefalográficamente el midazolam incrementa el bajo voltaje de la actividad beta, reduce el componente alfa, y aumenta la actividad theta y delta.⁸

De los efectos adversos del midazolam destaca la depresión respiratoria, que ocurre en el 15% de los pacientes. También causa hipotensión arterial súbita y bradicardia, por tanto durante su aplicación es de extrema importancia el monitoreo del estado respiratorio y cardiorrespiratorio. Otros efectos secundarios son síndrome de supresión y taquiflaxia al discontinuar el medicamento.^{1,6}

Aunque agentes como el haloperidol y otros nuevos son frecuentemente investigados para establecer su eficacia en la UCI como una alternativa en sedación, las benzodiazepinas continúan siendo los medicamentos más empleados.^{5,11,20,22,-25}

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal, comparativo, aleatorio y abierto del 3 de agosto al 30 de octubre de 1998, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional «La Raza», del IMSS. Se incluyeron 40 pacientes los cuales reunieron los siguientes criterios de inclusión: ambos sexos, edad 18 a 75 años, ventilación mecánica por lo menos durante 24 horas y consentimiento informado por escrito. Se excluyeron los pacientes con hipersensibilidad al midazolam o al fentanil, historia de enfermedad vascular cerebral, demencia, convulsiones, sospecha o embarazo confirmado, enfermedades neuromusculares, insuficiencia hepática e insuficiencia renal. Los criterios de exclusión fueron: administración de bloqueadores neuromusculares, entubación durante el estudio, pacientes que desarrollaron tórax leñoso y aquellos que emplearon otros sedantes. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo A incluyó 20 pacientes que recibieron infusión intravenosa de midazolam y el grupo B incluyó 20 pacientes que recibieron infusión intravenosa de fentanil.

Cuadro I. Características demográficas.

n	Fentanil 20	Midazolam 20	P —
Edad	53.7 ± 18.3	49.2 ± 15.9	0.407
Hombres	10	12	—
Mujeres	10	8	—
APACHE II	13.9 ± 6.8	17.4 ± 5.6	0.084

Cuadro II. Nivel de sedación.

Minutos	Fentanil	Midazolam	P
15	3.3 ± 1	3.8 ± 0.8	0.089
30	3.3 ± 0.9	4.0 ± 0.8	0.012
60	3.3 ± 1	3.8 ± 0.7	0.081
240	3.6 ± 0.9	4 ± 0.8	0.159
480	3.6 ± 1	3.9 ± 0.8	0.384
720	3.7 ± 0.9	3.9 ± 0.8	0.469
1,440	3.6 ± 1	3.9 ± 0.8	0.384

Cuadro III. Presión arterial media.

Minutos	Fentanil	Midazolam	P
15	79.2 ± 9.7	79.3 ± 6.1	0.0969
30	79.5 ± 10.1	79.5 ± 06.86	1.000
60	82 ± 13.3	78.2 ± 6.4	0.258
240	82.1 ± 11.3	80.1 ± 4.9	0.473
480	82.7 ± 9.7	81.2 ± 5.9	0.570
720	81.8 ± 7.4	81.7 ± 5.3	0.942
1,440	81 ± 9.9	82.3 ± 3.8	0.602

Cuadro IV. Frecuencia cardíaca.

Minutos	Fentanil	Midazolam	P
15	97.2 ± 18.2	106.1 ± 17.9	0.128
30	97.3 ± 18	104.8 ± 17.8	0.218
60	96.5 ± 17.8	103.5 ± 18.6	0.231
240	94.7 ± 17.2	101.9 ± 13.9	0.153
480	94.1 ± 16	103.8 ± 13.6	0.047
720	95.4 ± 17.1	103.5 ± 17	0.139
1,440	92.6 ± 15.4	104.2 ± 12.6	0.013

El midazolam se administró con una dosis de impregnación de 0.15 a 0.3 mg/kg de peso, seguido por una infusión de mantenimiento de 0.05 a 0.13 mg/kg/h, por un periodo de 24 horas.

El fentanil se administró con una dosis de impregnación de 3 µg/kg de peso, diluido en solución salina al 0.09% 1:1 a pasar en tres minutos, seguido por una infusión de mantenimiento de 1 a 3 µg/kg/h, por un periodo de 24 horas.

Se utilizó la escala de sedación de Ramsay para determinar el nivel de sedación. Se consideró como óptimo los niveles 2, 3, 4, y 5. Los niveles se determinaron en la etapa basal, a los 15, 30, y 60 minutos y a las 4, 8, 12 y 24 horas. A todos los pacientes se les evaluó la severidad de enfermedad mediante la escala de APACHE II. Otras mediciones desde la etapa basal y en los mismos tiempos fueron presión arterial media, frecuencia cardíaca y presión venosa central.

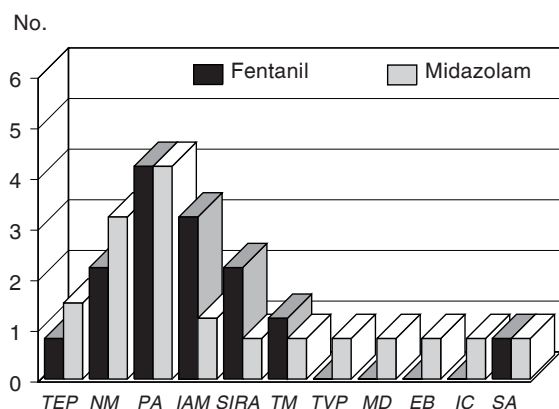
Los resultados se expresaron como promedio ± DE, se utilizó la prueba *t de Student* para comparar los resultados entre los grupos, y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron 40 pacientes divididos en dos grupos: el grupo A incluyó 20 pacientes, 10 (50%) hombres y 10 (50%) mujeres que recibieron sedación intravenosa con midazolam; el grupo B incluyó 20 pacientes, 12 (60%) hombres y 8 (40%) mujeres, que recibieron sedación intravenosa con fentanil.

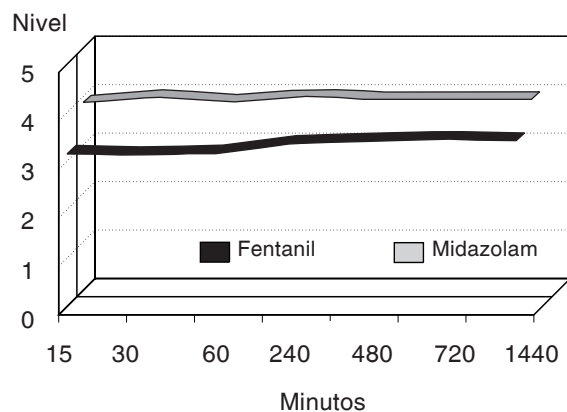
La edad promedio en el grupo A fue de 53.7 ± 18.3 años contra 49.2 ± 15.9 años del grupo B ($p = 0.407$). El índice de severidad de la enfermedad (APACHE II) en el grupo A fue de 13.9 ± 6.8 y en el grupo B de 17.4 ± 5.6 ; $p = 0.084$ (cuadro 1) Los diagnósticos de ingreso de los pacientes en el estudio se muestran en la figura 1. El nivel de sedación fue similar en ambos grupos, en promedio 3.5 ± 0.9 en el grupo A y 3.9 ± 0.5 en el B ($p = 0.098$). La evolución en el tiempo del nivel de sedación se muestra en el cuadro II y en la figura 2. Sólo hubo diferencia significativa en los valores tomados a los 30 minutos.

El efecto hemodinámico de los fármacos en estudio se determinó mediante la medición de la presión arterial media, la frecuencia cardíaca y la presión venosa central. La evolución de la presión arterial media durante el estudio se muestra en el cuadro III y en la figura 3, no se encontró diferencia significativa en ningún momento. La frecuencia cardíaca se encuentra registrada en el cuadro IV y en la figura 4, los valores durante el tiempo de infusión de ambos medicamentos fueron siempre superiores en el grupo B, pero sólo se encontró diferencia



TEP= Tromboembolia pulmonar, NM= Neumonía, PA= Pancreatitis aguda, IAM= Infarto agudo del miocardio, SIRA= Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, TM= Trombosis mesentérica, TVP= Trombosis venosa profunda, MD= Mediastinitis, EB= Endocarditis bacteriana, IC= Insuficiencia cardíaca, SA= Sepsis abdominal.

Figura 1. Diagnósticos de ingreso.



$P < 0.05$ a los 30 minutos

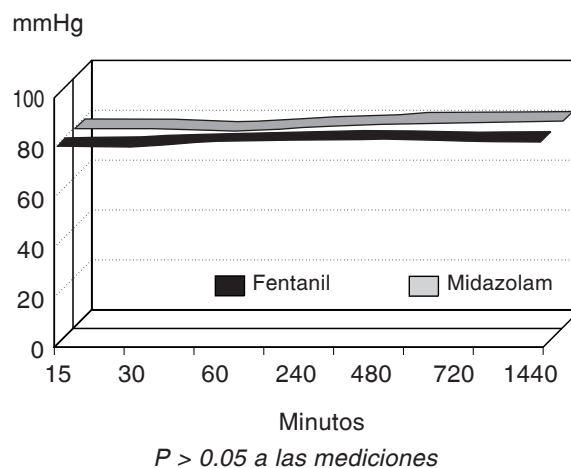
Figura 2. Nivel de sedación.

significativa en los valores tomados a los 480 y a los 1,440 minutos. La presión venosa central fue similar en ambos grupos, sin embargo al final del estudio se incrementó en el grupo B, siendo diferente a los 1,440 minutos (cuadro V y figura 5)

DISCUSIÓN

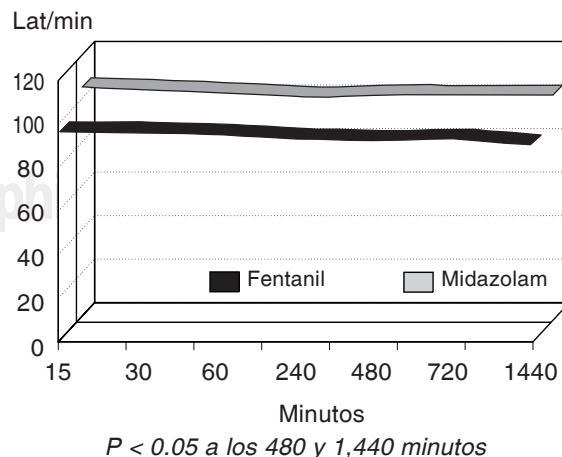
Los pacientes en estado crítico, particularmente los que se encuentran con ventilación mecánica, usualmente requieren medicamentos analgésicos y sedantes para tratar la ansiedad y facilitar la sincro-

nización a la ventilación mecánica (VM) para mantener confortable al paciente y conservar la estabilidad hemodinámica. El modular la respuesta al estrés, la ansiólisis y la disminución de la actividad motriz permite optimizar la VM y que la realización de procedimientos médicos y de enfermería sean mejor tolerados. A pesar de lo anterior, no hay un esquema particular de sedación y cada profesional encontrará una variedad de agentes disponibles con distintas propiedades farmacológicas para prescribir en estos casos. La finalidad de este estudio fue evaluar la utilidad del fentanil en la sedación de pacientes con VM. Se comparó con el midazolam por ser el agente más frecuentemente utilizado y recomendado en la sedación de pacientes con ventilación mecánica.^{4,5}



$P > 0.05$ a las mediciones

Figura 3. Presión arterial media.



$P < 0.05$ a los 480 y 1,440 minutos

Figura 4. Frecuencia cardíaca.

Cuadro V. Presión venosa central

Minutos	Fentanil		Midazolam		P
15	12	± 2.6	12.7	± 4.2	0.532
30	12.1	± 2.6	12.3	± 4	0.890
60	12	± 2.4	12.2	± 3.7	0.843
240	12	± 1.8	11.9	± 3.4	0.908
480	12	± 2.3	13.2	± 3.2	0.166
720	11.8	± 2.3	13	± 3.3	0.216
1,440	12	± 2.8	14.2	± 3.7	0.039

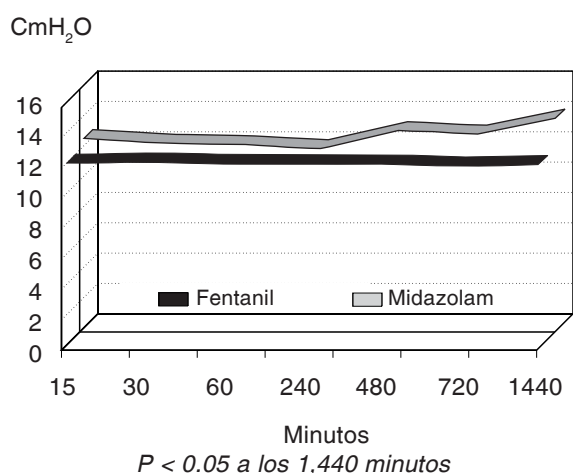


Figura 5. Presión venosa central.

La revisión de los datos obtenidos sugieren que no existe diferencia en el nivel de sedación alcanzado al finalizar el estudio, sin embargo, a los 30 minutos fue estadísticamente significativo para fentanil, lo cual podemos atribuir a sus propiedades analgésicas y de sedación. Cuando evaluamos las características hemodinámicas no encontramos modificaciones en la presión arterial media, sin embargo en las mediciones de la frecuencia cardíaca hubo diferencias significativas a los 480 y 1440 minutos que pueden ser atribuidas a las condiciones críticas de los pacientes y como efecto secundario de las fenilpiridinas. La presión venosa central se elevó a los 1,440 minutos pero no tuvo trascendencia al finalizar el estudio. Estas variaciones hemodinámicas no contribuyeron a la inestabilidad hemodinámica de los pacientes. Las infusiones de los medicamentos se controlaron de tal manera que no hubiera repercusión en el control de los líquidos administrados. Es importante destacar que los niveles de sedación de la escala de Ramsay proporcionan un rango bastante amplio de sedación que

con el advenimiento de nuevos fármacos no es suficientemente objetiva para evaluarlos. Sugerimos revaloración de la escala considerando como óptimos los niveles 3 y 4.

CONCLUSIONES

El uso de sedación en pacientes con ventilación mecánica produce ansiólisis, comodidad y sincronización del paciente a la VM.

El fentanil no demostró superioridad respecto al midazolam.

El fentanil puede considerarse una opción a utilizar para sedación en pacientes con VM y es necesaria la revalidación de la Escala de Sedación de Ramsay, sugiriendo como óptimos los niveles 3 y 4.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crippen DW. The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Crit Care Clin* 1990; 6: 369-92.
2. Klessig HT, Geiger JH, Murray MJ, Coursin DB. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20: 1341-5.
3. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DN, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23: 1601-5.
4. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DN, Jacobi J, Nasraway SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: A executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23: 1596-1600.
5. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. *JAMA* 1991; 266: 2870-5.
6. Wheeler AP. Sedation, analgesia, and paralysis in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104: 566-7.
7. American Society of Anesthesiologists, Inc. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 1996; 84: 459-71.
8. Mirsk MA, Muffolman B, Ulatowski JA, Hanley DF. Sedation for critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 1995; 23: 2038-53.
9. Hansen-Flaschen JK. Beyond the Ramsay scale: Need for validated measure, of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22: 732-3.
10. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs midazolam in short, medium and long-term sedation of critically ill patients. *Chest* 1993; 103: 557-64.
11. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974; 22: 656-9.
12. Carr DB, Todress D. Fentanyl infusion and weaning in the pediatric intensive care unit: Toward science-based practice. *Crit Care Med* 1994; 22: 725-7.
13. Shafer A, White PE, Schuttler J, Rosenthal MH. Use of a fentanyl infusion in the intensive care unit: Tolerance to its anesthetic effects?. *Anesthesiology* 1983; 59: 545-8.

14. Trujillo MH, Arai K, Bellorm-Font E. Practical guide for drug administration by intravenous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 1994; 22: 1049-63.
15. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth Analg* 1989; 68: 161-71.
16. Philbin DM, Rosow CE, Scheider RC, Koski G, D'Ambra MN. Fentanyl and sufentanil anesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology* 1990; 73: 5-11.
17. Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.
18. From RP, Warner DS, Todd MM, Sokell MD. Anesthesia for craniotomy: a double-blind comparison of alfentanil, fentanyl, and sufentanil. *Anesthesiology* 1990; 73: 896-904.
19. Malacrida R, Fritz ME, Suter PM, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam administered by continuous intravenous infusion to intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 1123-6.
20. Pohlman AS, Simpson KP, Hall JB. Continuous intravenous infusions of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22: 1241-7.
21. Higgins TL, Yared JP, Estafanous FG, Coley JP, Ko HK, Goodale DB. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1994; 22: 1415-23.
22. Barrientos-Vega R, Sánchez-Soria M, Morales Carcía C, Robas-Gómez A, Cuena-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: Impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1994; 22: 33-40.
23. Riker RR, Frasen GL, Cox PM. Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med* 1994; 22: 433-40.
24. Ariano RE, Kassum DA, Chir B, Aronson KJ. Comparison of sedative recovery time after midazolam versus diazepam administration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1492-6.
25. Chamorro C, de La Torre FJ, Montero A, Sánchez Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 1996; 24: 932-9.
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 23: 1638-52.

Correspondencia:

Dr. Gabriel UC Morayta Martínez

Seris y Zaachila s/n.

Colonia «La Raza»

Delegación Azcapotzalco, México, DF.