



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

112243
21

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

PROPOFOL CONTRA MIDAZOLAM EN LA SEDACION
DEL PACIENTE EN ESTADO CRITICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN: MEDICINA DEL
ENFERMO ADULTO EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A :
DR. LUIS ALVIRDE GUTIERREZ



TUTOR: DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS
ASESOR: DRA. MARIA INES VAZQUEZ HERNANDEZ
DR. JOSE ANGEL BALTAZAR TORRES

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON:
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

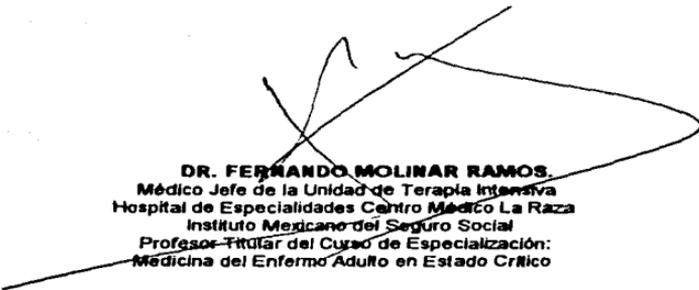


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS.
Médico Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
Profesor Titular del Curso de Especialización:
Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico

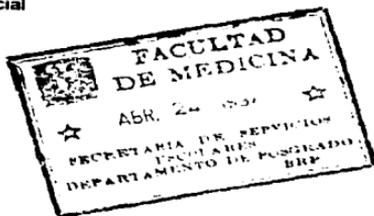


DR. ARTURO ROBLES PARAMO.
Jefatura de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social



hospital de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**



CON CARIÑO PARA :

Mis padres y hermanos.

CON ESPECIAL CARIÑO PARA:

Lilia, por su apoyo y paciencia.

Indice.

Título	pag. 1
Resumen	pag. 2
Summary	pag. 3
Título para Comisa	pag. 4
Introducción	pag. 5
Material y Métodos	pag. 11
Resultados	pag. 12
Discusión	pag. 13
Conclusiones	pag. 15
Consideraciones Éticas	pag. 16
Tablas	pag. 17
Gráficas	pag. 19
Bibliografía	pag. 23

Subíndice.

Tablas

Tabla I pag. 17

Características Clínicas

Tabla II pag. 18

Diagnostico de ingreso

Gráficas

Gráfica I pag. 19

Escala de Ramsay

Gráfica II pag. 20

Presión Arterial Media

Gráfica III pag. 21

Frecuencia Cardiaca

Gráfica IV pag. 22

Presión Venosa Central

TITULO

PROPOFOL CONTRA MIDAZOLAM EN LA SEDACION DEL PACIENTE EN ESTADO CRITICO

AUTOR:

Dr. Luis Alvirde Gutiérrez.
Médico Residente de la Especialidad:
Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

TUTOR:

Dr. Fernando Molinar Ramos.
Médico Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.
Instituto Mexicano del Seguro Social.
Profesor Titular del Curso de Especialización:
Medicina Del Enfermo Adulto en Estado Crítico.

ASESORES:

Dra. María Inés Vázquez Hernández.
Dr. José Angel Baltazar Torres.
Médicos Adscritos a la Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza.
Profesores Adjuntos Al Curso de Especialización:
Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento completo del paciente que requiere apoyo en la ventilación mecánica incluye un grado óptimo de sedación.

Objetivo: Demostrar que el propofol tiene mejor efecto de sedación que el midazolam, en el paciente que requiere apoyo con ventilación mecánica.

Material y métodos: Estudiamos 23 pacientes que requerían sedación como apoyo para optimizar la mecánica ventilatoria. Se formaron 2 grupos en forma aleatoria: Grupo I pacientes manejados con propofol (10 pacientes), Grupo II pacientes manejados con midazolam (13 pacientes). Se evaluó el grado de sedación con la escala de Ramsay para establecer la dosis sedativa óptima de cada fármaco. Se estableció la severidad de la lesión por la escala APACHE II, otros parámetros evaluados fueron la PAM, FC, PVC. Todos los parámetros se midieron en la etapa basal y durante el manejo médico.

Resultados: El nivel de sedación en ambos grupos no demostró diferencias significativas, pero se observó una diferencia de la dosis de suministro al inicio de la sedación ($P = < 0.05$) y durante el mantenimiento de sedación ($P = < 0.05$). Los demás parámetros evaluados no demostraron ser estadísticamente diferentes.

Conclusión: El propofol no demostró ser superior al midazolam en la sedación del paciente en estado crítico que requiere adecuar la mecánica ventilatoria.

Palabras clave: Propofol, midazolam, sedación, escala de Ramsay.

SUMMARY

Introduction: the complete treatment of the ICU patients to require support ventilatory mechanical to include a level sedation best.

Objective: Propofol best sedation that midazolam, in the patient to require support with mechanical ventilation.

Materials and methods: We studied 23 patients to requiring support with sedation a best ventilatory mechanical. Randomized in tow groups: Group I propofol handled patients (10 patients), Group II Midazolam handled patients (13 patients). We valuating level sedation with Ramsay scale to determining best farmacologic dose. To stablish injury severity with APACHE II scale, others valuating parameters was PAM, FC, PVC. Every parameters measured in basal stage and during medical management.

Results: Remained unchanged in both groups the level sedation, but a difference of provide to start ($P = < 0.05$) and sustenance sedation ($P = < 0.05$). Remained unchanged in others parameters valuated.

Conclusion: Propofol not make evident superiority that midazolam in the critically ill with mechanical ventilation.

Key words: Propofol, midazolam, sedation, Ramsay scale .

TITULO PARA CORNISAS

Propofol Vs midazolam sedación pac. edo. crif.

INTRODUCCION

La mayoría de los pacientes que ingresan a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) requieren de sedación durante su estancia. Con frecuencia los pacientes críticamente enfermos cursan con ansiedad y agitación, por lo que el uso de sedantes proporciona beneficios bien conocidos. Una de las indicaciones más aceptadas para la sedación es en el paciente que requiere apoyo con ventilación mecánica, en el que es necesario evitar "lucha" con el ventilador, además de proporcionar confort y facilidad para realizar procedimientos invasivos (1,2,3).

La UCI resulta un medio hostil para los pacientes que con frecuencia son sujetos a procedimientos invasivos para el monitoreo de sus funciones fisiológicas (3,4). De esta forma, los pacientes en la UCI son expuestos a múltiples factores que favorecen el stress psicológico y físico, que son dos elementos clave en la calidad de vida del paciente. Bion y Leding han recopilado las impresiones subjetivas de pacientes en la UCI, revelando que la ansiedad y el dolor son dos de las experiencias que frecuentemente recuerdan los pacientes (5), lo que justifica plenamente las indicaciones para la sedación, entre las que destacan: 1) Mayor confort para el paciente, 2) reducir el nivel de stress y 3) facilitar la realización de procedimientos específicos (4,5,6).

Existe una gran diversidad de fármacos que pueden utilizarse comúnmente en la sedación y ansiólisis, la elección en general se basa en la experiencia clínica del intensivista y en función de la enfermedad subyacente. En el paciente crítico la farmacodinamia de las drogas con frecuencia esta alterada y puede cambiar

durante el curso de la enfermedad, conociendo estos cambios se permite una mejor dosificación de los agentes específicos. Diversas revisiones sugieren un incremento paulatino de las drogas para obtener un resultado óptimo de sedación, esto evitará efectos tóxicos de la droga y posibilidad de sobre dosis.

Por otra parte , la evaluación del paciente crítico bajo efectos de sedación es difícil, por lo que se ha sugerido la necesidad de escalas de sedación que permitan una evaluación y control por el clínico. Desde el punto de vista práctico las funciones neuronales han sido valoradas por el estado de conciencia (8). La observación clínica del estado de conciencia depende de guías visuales y del examen físico completo. La escala de Ramsay ofrece una medición objetiva de los efectos farmacológicos de sedación; este sistema de evaluación ha sido utilizado por anestesiólogos en la evaluación clínica de pacientes en el postoperatorio inmediato y también como medición aproximada de sedación en la UCI (8,9,10). La escala de Ramsay incluye los siguientes criterios:

Niveles de despierto

- Paciente ansioso, agitado e inquieto 1 punto
- Paciente cooperador, orientado y tranquilo 2 puntos
- Paciente que responde solo a ordenes 3 puntos

Niveles de sedación.

- Tranquilo con respuesta activa a estímulos auditivos o luminosos intensos 4 puntos
- Respuesta lenta a estímulos auditivos o luminosos 5 puntos

• Sin respuesta

6 puntos

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia desde la década de 1970 fueron: Hidrato de cloral para inducir sedación, el paraaldehído para las crisis recalcitrantes y la infusión de alcohol para el tratamiento del delirium tremens. Drogas de difícil administración y dosificación.

Simultáneamente, algunos otros agentes han sido utilizados para inducir sedación, como son los barbitúricos, agentes anestésicos y opioides, frecuentemente administrados por vía intravenosa con un rápido inicio de acción, pero con diferencias en su efecto.

En la actualidad las benzodiazepinas se han convertido en los agentes que comúnmente se utilizan para inducir sedación; por su potente actividad y fácil administración por vía intravenosa ofrecen un rápido inicio de acción y efecto, lo que las hace ideales para el manejo del paciente crítico. El diazepam es la benzodiazepina prototipo utilizada en la sedación, es un agente lipofílico de acción prolongada, que penetra rápidamente en el sistema nervioso central (SNC), seguido de un efecto sedante que es visto a los 2 a 3 minutos, con efecto máximo de 3 a 5 minutos. Este agente, como todas las benzodiazepinas condiciona amnesia anterograda y no posee actividad analgésica. El diazepam no se recomienda como fármaco de uso rutinario en la UCI, ya que condiciona dolor y tromboflebitis cuando se administra por vía periférica, la sedación intermitente condiciona un efecto prolongado a menos que se tenga un monitoreo objetivo de los niveles de sedación

después del suministro de cada dosis, la dilución necesaria para infusión continua requiere de grandes volúmenes para su administración (11).

Uno de los agentes comúnmente recomendados en la UCI para inducir sedación es el midazolam, una benzodiazepina con grado lipofílico mayor que el diazepam y el lorazepam; cuando se administra por vía intravenosa mantiene una vida media de 1 a 2 minutos. El midazolam al igual que el diazepam sufre oxidorreducción en el hígado, metabolismo que se ve alterado en los pacientes ancianos y en aquellos con daño hepático. El midazolam se biotransforma a hidroximidazolam, metabolito de poca importancia. Malacrida y cols. en un estudio efectuado en una UCI demostraron la prolongación de la vida media plasmática del midazolam hasta 5.4 horas, condicionado por un incremento del volumen de distribución en estos pacientes. Los metabolitos del midazolam se transforman en componentes lipofílicos en la sangre y penetran rápidamente en el SNC produciendo sedación en 2 a 2.5 minutos. Los efectos del midazolam en general son similares a los del diazepam en todos sus aspectos, excepto por su breve duración de efectos clínicos y su rápida redistribución lo cual favorece una infusión continua satisfactoria para el mantenimiento de la sedación en el paciente crítico. Los resultados de administración por largo plazo muestran prolongación de los efectos clínicos de la droga. La dosis de mantenimiento recomendada es de 0.03 mg/kg/hr (12). En dosis bajas el efecto ansiolítico se acompaña de disminución del porcentaje de actividad alfa en el electroencefalograma (EEG), con incremento instantáneo de las ondas beta en más de 18 Hertz, creando un efecto de euforia y aumento paradójico

del ritmo beta que condiciona incremento de la excitación de la región prefrontal del cerebro(13,14,15). Los efectos hemodinámicos con el uso del midazolam son mínimos e incluyen : Estasis venosa, disminución de las resistencias venosas sistémicas, disminución de la precarga y postcarga, lo que condiciona depresión miocárdica que en presencia de hipovolemia es mayor. Los efectos sobre la función respiratoria sólo determinan disminución del volumen minuto, que es compensado por el aumento de la frecuencia respiratoria (16,17).

El propofol (2-6-diisopropilfenol) es otra droga de utilidad para inducir sedación en el paciente crítico. Es un agente anestésico general intravenoso, con peso molecular de 178.27, altamente soluble en agua que se mantiene en una emulsión blanca isotónica con pH de 7.0 a 8.5. Posee propiedades sedantes, hipnóticas y ansiolíticas, con efecto de amnesia anterograda cuando se utiliza a dosis subanestésicas. El inicio de su acción es rápido (1 a 2 minutos) con efecto activo sumamente corto (10 a 15 minutos). El propofol se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos. La depuración del exceso de metabolitos en el flujo sanguíneo hepático sugiere la posibilidad de degradación extrahepática, efecto no bien establecido. La depuración del propofol no disminuye aun cuando exista compromiso hepático, en el anciano se ha observado disminución significativa de la eliminación de sus metabolitos, del mismo modo, existe una redistribución del fármaco en el paciente obeso, puesto que su gran actividad lipofílica condiciona la prolongación de la vida media plasmática y por lo tanto prolongación de su eliminación. El propofol se administra en infusión continua de 0.5 mg/kg.hr y se

incrementa de 0.5 mg/kg./hr de acuerdo a la respuesta clínica (12). Los efectos del propofol sobre el SNC vistos en el EEG son inicialmente incremento de la amplitud del ritmo alfa, sugestivo de ansiolisis, seguido por un rápido incremento de la actividad delta y teta, en forma paradójica ocurre un incremento del ritmo beta en la región prefrontal que aparece y desaparece rápidamente aún cuando existe efectos acumulativos de la droga (17,18,19). Los efectos hemodinámicos demuestran disminución de la presión arterial media, de las resistencia venosas sistémicas y de la postcarga del ventrículo izquierdo con la subsecuente disminución del trabajo ventricular como efecto inotropico negativo de la droga (20,21,22).

Cuando se comparan los efectos cardiovasculares y hemodinámicos del propofol y midazolam con otras drogas las primeras demuestran ser menos cardiodepresoras, aún cuando el costo de las otras se vea balanceado en forma considerable.

En este estudio, comparamos los efectos clínicos de sedación que ofrece el propofol y el midazolam en el paciente en estado crítico que requiere apoyo durante la ventilación mecánica.

MATERIAL Y METODOS

Realizamos un estudio prospectivo, experimental, longitudinal, comparativo que abarcó de noviembre de 1996 a febrero de 1997. Se incluyen a todos los pacientes con complicación médica o postquirúrgica que ingresaron a nuestra UCI y que requirieron de sedación para el apoyo de la mecánica ventilatoria, que no tenían compromiso neurológico orgánico o funcional, se excluyeron aquellos con sobrepeso, hipertrigliceridemia y embarazo. Los criterios de no inclusión fueron inestabilidad hemodinámica y muerte durante el manejo médico. Se formaron dos grupos en forma aleatoria: Grupo I manejados con propofol (10 pacientes), el Grupo II manejados con midazolam (13 pacientes). Para el Grupo I la dosis inicial fue de 1 a 2 mg/kg., seguida por una dosis de mantenimiento en infusión continua de 1 a 5 mg/kg./hr. En el Grupo II la dosis inicial fue de 0.15 mg/kg., seguida por una dosis de mantenimiento en infusión continua de 0.03 a 0.15 mg/kg./hr. Las dosis de infusión continua para mantener un estado de sedación óptimo se pudieron incrementar progresivamente hasta lograr un efecto adecuado. Se utilizó la escala de Ramsay para determinar el grado de sedación en la etapa basal (0) a los 15, 30, 60 minutos, a las 4, 8, 12, 24 horas, y a los 2, 3, 4, 5 días. A todos los pacientes se pudo evaluar el grado de severidad de la lesión por la escala de APACHE II. Otros parámetros medidos desde la etapa basal fueron: PAM, FC, PVC. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para el análisis de las diferencias estadísticas entre los grupos.

RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes de ambos sexos (17 hombres y 6 mujeres) con edad promedio de 50 ± 20.83 años, rango de 19 a 88 años todos requerían sedación para el apoyo de la ventilación mecánica. Se formaron dos grupos de pacientes en forma aleatoria: Grupo I que fueron manejados con propofol (10 pacientes; 9 hombres y una mujer) y el Grupo II que fueron manejados con midazolam (13 pacientes; 8 hombres y 5 mujeres). La edad promedio por grupo fue de 45 ± 18.40 años y de 54.38 ± 27 años respectivamente, no se observó diferencia estadística en ambos grupos ($P= 0.285$). La escala de severidad de la lesión por APACHE II fue de 22.7 ± 6.40 para el grupo I, y 24.07 ± 6.65 para el grupo II, no se presentó diferencia estadística ($P= 0.624$). Los niveles de sedación de acuerdo a la escala de Ramsay fueron similares para ambos grupos y no se observó diferencia estadística ($P= >0.06$), sin embargo, se requirió de una dosis superior de propofol al inicio y como dosis de mantenimiento para alcanzar un nivel óptimo de sedación en comparación a la dosis requerida por midazolam (1.5 ± 0.5 mg/kg./hr Vs 0.14 ± 0.024 mg/kg./hr, y 2.8 ± 0.33 mg/kg./hr Vs 0.23 ± 0.84 mg/kg./hr respectivamente) lo que demostró ser significativamente estadístico, $P= < 0.05$. El total de días para el manejo sedativo no demostró ser diferente significativamente en ambos grupos ($P=0.831$). Los otros parámetros evaluados (PAM, FC, PVC) tampoco demostraron ser diferentes estadísticamente (tabla I - II). No observamos complicaciones o efectos secundarios con el uso de ambas drogas, los efectos colaterales hemodinámicos fueron mínimos principalmente con el uso de propofol.

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo muestran dos opciones de sedación de las que se pueden hacer uso en pacientes críticamente enfermos para el apoyo a la ventilación mecánica con el sólo fin de mantener un estado de confort y mejorar la asistencia ventilatoria mecánica (2,3,4,5). Es cierto que en casos específicos es preferible algún otro tipo de sedación, sin embargo, existen fármacos no bien estudiados y por ende de poca practica cotidiana lo que limita uso (16,17).

Dos de los fármacos comúnmente utilizados en las UCI son: El propofol y el midazolam, que por sus características de un rápido inicio de acción y eliminación con mínimos efectos colaterales se les confiere ser idóneos en el manejo del paciente críticamente enfermo.

Evaluamos las diferencias del grado de sedación obtenidos para cada grupo, en cada caso se intento llevar a un estado de sedación optimo sin estimar la dosis de requerida para tal efecto ya que el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la dosis de efectividad para cada fármaco para obtener en cada paciente un grado de sedación deseado (Ramsay 4-5).

En nuestro estudio no se observaron dferencias significativas de los niveles de sedación los que se alcanzaron sin mayor complicación, no obstante, se requirió de un suministro mayor de la dosis de propofol para obtener un nivel sedativo similar a los efectos clínicos con midazolam. por otra parte, no se observaron efectos colaterales en ambos grupos de estudio, y el grado de hipotensión reportado con el uso de sedante principalmente los mencionados en el caso de propofol, no

demostraron ser significativos. Un punto necesario de señalar , es que las infusiones y dosis de impregnación de los medicamentos se realizó lentamente cuidando que el volumen intravascular del paciente y su estado hemodinámico no se encontrara comprometido previamente y aun durante el manejo médico.

CONCLUSIONES

El uso de sedación en el paciente críticamente enfermo como apoyo a la ventilación mecánica ofrece confort y facilita el manejo en la asistencia mecánica ventilatoria.

El uso de propofol en dosis de mantenimiento por infusión no ofrece ventajas sobre las dosis requeridas de midazolam, ya que se requiere de dosis superiores de propofol para alcanzar un grado de sedación óptimo (Ramsay 4-5).

No se observaron efectos colaterales o complicaciones hemodinámicas con el uso de propofol en comparación con otras publicaciones.

CONSIDERACIONES ETICAS

Esta investigación se apega a las normas éticas formuladas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en Materia de Salud de Investigación para la Salud y en la declaración de Helsinki y su modificación en Tokio. Por tratarse de un estudio experimental se ha requerido del consentimiento informado por escrito.

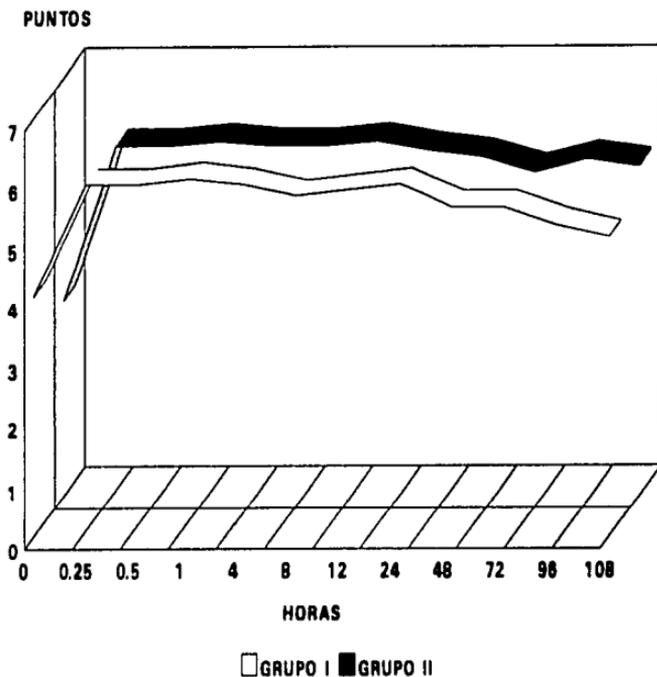
TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS

	GRUPO I	GRUPO II
No. PACIENTES	10	13
EDAD (AÑOS)	45 ± 18.4	54.38 ± 21.67
HOMBRES	9	8
MUJERES	1	5
APACHE II	22.7 ± 6.4	24.07 ± 6.65
DOSIS INICIAL (mgs/Kg)	1.5 ± 0.5	0.14 ± 0.024
DOSIS MANTENIMIENTO (mgs/Kg/hora)	2.8 ± 0.33	0.23 ± 0.084
DIAS DE TRATAMIENTO	3.8 ± 1.07	3.7 ± 1.12

TABLA II
DIAGNOSTICO DE INGRESO

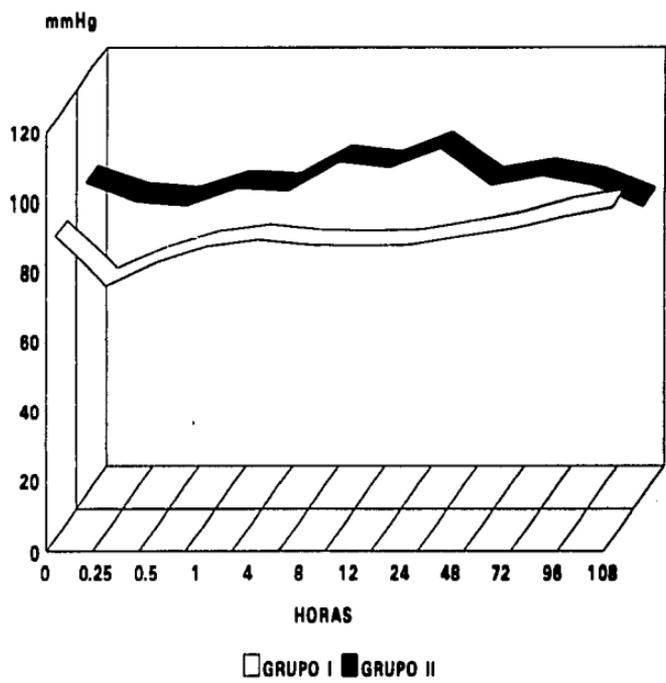
DIAGNOSTICO	NUMERO
POLITRAUMATISMO	6
HPPAF	4
PANCREATITIS	4
NEOPLASIAS	3
NEUMONIA	3
COLON TOXICO	1
HEPATITIS TOXICA	1
TEP	1

GRAFICA I ESCALA DE RAMSAY

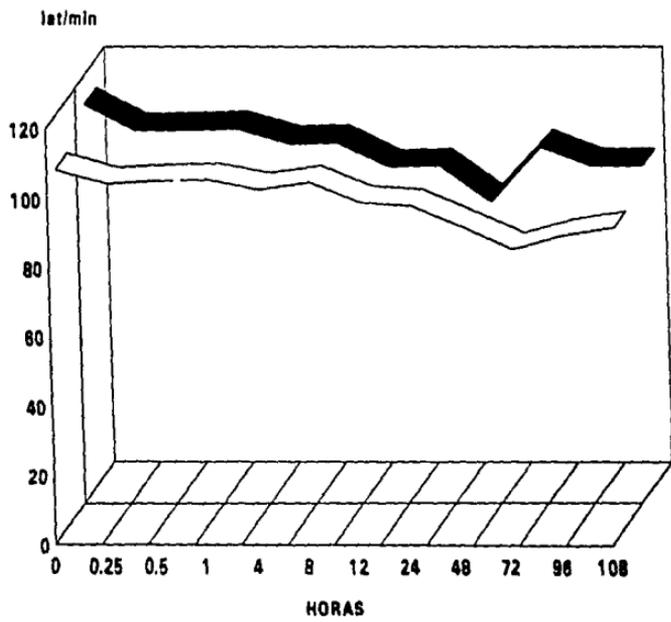


ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA II PRESION ARTERIAL MEDIA

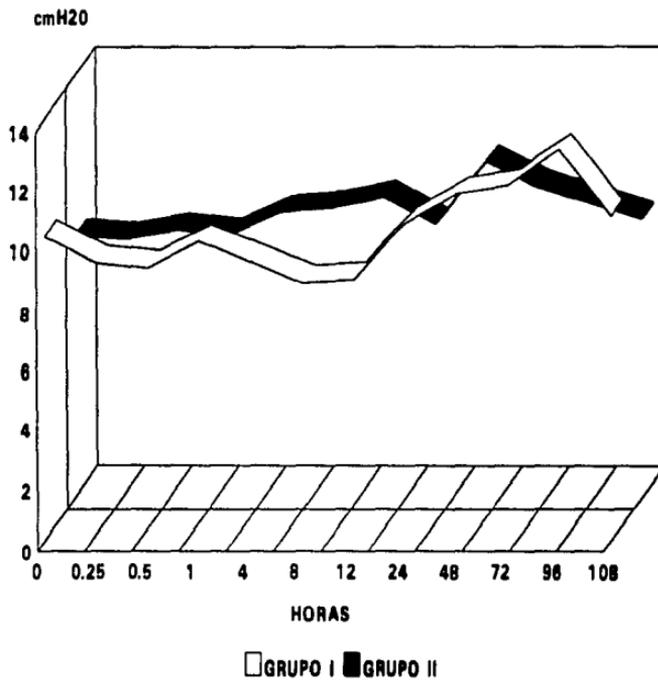


GRAFICA III FRECUENCIA CARDIACA



□ GRUPO I ■ GRUPO II

GRAFICA IV PRESION VENOSA CENTRAL



BIBLIOGRAFIA

1. Carrasco G., Molina R., Costa. Propofol vs midazolam in short-, medium-, and long term sedation of critically patients. *Chests* 1993;103(2):557-64.
2. Park GR., Sladen RN., Sedation and analgesia in critically ill. Ed Osney Mead Mead 1995.
3. Cheng EY. Sedation of the critically ill patient. *Crit Care Clin* 1995;791-1021.
4. Durbin CG., Sedation in the critically ill patient. *New Horizons* 1994; 2(1):64-74.
5. Bion JF., Leadingham IM. Sedation in intensive care a postal survey. *Intensive Care Med* 1987;13:215-16.
6. Higgins TL., Yered JP., Estafanus FG. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 1994;22(9):1415-25.
7. Polman AS., Simpson KP., Hall JB. Continuous intravenous of lorazepam versus midazolam for sedation during mechanical ventilatory support; a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994;22(8):1241-47.
8. Crippen DW. Neurologic monitoring in the intensive care unit. *New Horizons* 1994;2(1):107-20.
9. Armstrong DK., Crisp CB. Pharmacoeconomic issues of sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in critical care. *New Horizons* 1994;2(1):85-93.
10. Mirski MA., Muffelman B., Ulatowski JA. Sedation for the critically ill neurologic patient. *Crit Care Med* 1995;23(12):2038-53.
11. Shapiro B., Warren J., Egol AB., Practice parameter for analgesia and sedation. *Crit Care Med* 1995;23(9):1595-99.
12. Trujillo MH., Ari K., Bellorin-Font E. Practical guide for drug administration by intravenous infusion in the intensive care units. *Crit Care Med* 1994;22(6):1049-63.
13. Herkes GK., Wszolock ZK., Westmorelan BF. Effects of midazolam on electroencefalograms of seriously ill patients. *Mayo Clin Proc* 1992;67:334-38.

14. Kumar A. , Bleck TP. Intravenous midazolam for the treatment of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1992;20(4):483-88.
15. Parent JM., Lownstein DH. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continous infusion of midazolam. *Neurology* 1994;44:1837-40.
16. Cernaianu AC., Del Ross AJ., Flum DR. Lorazepam and midazolam in de intensive care unit: a randomized, prospective multicenter study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy, and cost. *Crit Care Med* 1996;24(2):222-28.
17. Stoew DF., Bosnjak ZJ., Kampine JP. Comparison of etomidate, ketamine, midazolam, propofol, and thiopental on function and metabolism of isolated hearts. *Anesth Analg* 1992;74:547-58.
18. Seifert HA., Blossin RT., Conard PF. Sedative doses of propofol increase beta activity of the processed electroencephalogram. *Anesth Analg* 1993;76:976-78.
19. Borgeat A., Wilde-Smith OHG., Jallon P. Propofol in the management of refractory status epilepticus: a case report. *Intensive Care Med* 1994;20:148.
20. Pensado A., Molina N., Alvarez J. Effects of propofol on mean arterial presure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Act Anaesth Scand* 1993;37:498-501.
21. Rockaerts PMHJ., Hygen FJPM. De Lange S., Infusion of propofol versus midazolam for sedation in the intensive care unit following coronary artery surgery. *J Card Vasc Anesth* 1993;7:142-47.
22. Hasen-Flaschen J. Improving patient tolerance of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* 1994;10(4):709-32.