

IMPACTO DEL USO DE RELAJANTES Y SEDANTES DURANTE LA VENTILACIÓN Y DESTETE

**Autores: Dres. José J. Ojeda González*, Marcos D. Iraola
Ferrer**, Belkys Rodríguez Llerena***, Eddy Pereira
Valdez****, Evangelina Dávila Cabo de Villa***** , José L.
Bernal Muñoz*******

Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos

- * Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Diplomado en Medicina Intensiva. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba
- ** Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba
- *** Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Asistente. Servicio de Anestesia. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Departamento de Estadística. Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. Cuba

RESUMEN

Introducción: La introducción de nuevos opiodes de acción rápida, así como de anestésicos intravenosos de nueva síntesis como propofol, ha generado un aumento del interés de los investigadores en mejorar la sedación de los pacientes críticos que requieren ventilación mecánica. **Objetivos:** evaluar el impacto del uso de relajantes musculares y del uso de sedantes/analgésicos en la duración de la ventilación mecánica y del destete y en la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y en el hospital. **Diseño de estudio:** Ambispectivo. Fueron creados dos grupos de pacientes, llamados *antes* y *después*. En el período *antes* (1 enero-30 noviembre 2002) era rutinario el uso de relajantes musculares (succinilcolina) en pacientes que recibían ventilación mecánica. En el segundo período, *después* (13 febrero-20 noviembre 2005) era rutinario el uso de sedantes (midazolam o propofol) junto con infusión de morfina. **Resultados:** La duración de la ventilación mecánica fue de 114 ± 102 horas para el grupo antes y de 64 ± 46 horas para el grupo después ($p=0.031$), mientras que la duración del destete fue de 5 ± 2 horas para ambos grupos. La estadía media en UCI fue de 6 ± 4 y 5 ± 2 días, respectivamente, la estadía hospitalaria de 13 ± 9 días para el grupo antes y de 12 ± 6 para el grupo después. **Conclusiones:** El uso de relajantes prolongó de forma significativa el tiempo de ventilación mecánica en comparación con los sedantes, así como estadía en UCI y hospitalaria.

Palabras claves: Propofol, Midazolam, Succinilcolina, Ventilación Mecánica, Destete, Unidad de Cuidados Intensivos.

INTRODUCCIÓN

La reciente introducción en clínica de nuevos opioides de acción rápida como alfentanil y sulfentanil, así como de anestésicos intravenosos de nueva síntesis como propofol, ha generado un aumento del interés de los investigadores en mejorar la sedación de los pacientes críticos que requieren ventilación mecánica (VM). No obstante, ninguno de estos nuevos fármacos ni de los usados (midazolam, diazepam, morfina o fentanil) pueden considerarse el agente sedante ideal.

Hasta el momento, múltiples problemas dificultan el avance en la investigación de fármacos sedantes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Entre ellas, se destacan la falta de consenso sobre métodos de monitorización del nivel y la calidad de la sedación, así como la dificultad en la elección y uso de fármacos debido a la extensa gama de sedantes disponibles. En la práctica clínica diaria, la sedación suele ser administrada sobre bases empíricas y es infrecuente su monitorización continua ¹.

En los años 1992 y 2002, la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos desarrolló unos parámetros prácticos para la utilización de la sedación en las UCI basados en los datos científicos disponibles. Después de la revisión y discusión, el grupo recomendó el uso de midazolam o propofol para la sedación de corta duración (≤ 24 horas), de lorazepam para la sedación prolongada (> 24 horas) y de haloperidol para el delirio ^{2,3}.

Facilitar la VM es la razón más común para el uso de relajantes en las UCI pues en la práctica facilita la utilización de modalidades como presión-control e hipercapnia permisiva donde la parálisis muscular minimiza la injuria pulmonar y optimiza la ventilación. Las indicaciones más controvertidas para su uso son: evitar picos de elevación de la presión intracraneal durante la tos, aspiración y agitación incontrolada en pacientes con incremento de la presión intracraneal. Prevenir el daño corporal al asegurar una adecuada oxigenación y ventilación en pacientes con status epiléptico. Disminuir las demandas metabólicas en pacientes con temblor severo o rigidez muscular. Prevenir la acidosis láctica en la intoxicación por toxinas neuromusculares, tétanos y síndrome neuroléptico maligno ⁴. Sin embargo, el uso de relajantes musculares en las UCI debe ser restringido al máximo debido a sus riesgos potenciales, especialmente en pacientes inadecuadamente sedados ⁵⁻⁹.

Los opioides se han utilizado en combinación con los agentes sedantes para obtener dosis individuales de las drogas más bajas y reducir los problemas causados por su acumulación ^{10,11}.

Hasta el año 2002 en nuestra UCI era rutinario el uso de relajantes musculares para obtener una adecuada coordinación con el ventilador. Posterior a ese año los sedantes desplazaron a los relajantes musculares para lograr este fin.

Fueron nuestros objetivos de evaluar el impacto de ambos tratamientos se diseñó este estudio donde los puntos finales de medición para ambos grupos fueron, la duración de la ventilación de la VM y del destete, la estancia en UCI y en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se diseñó una investigación ambispectiva. Fueron creados dos grupos de pacientes ventilados, que denominamos antes y después.

En el período antes (1 enero-30 noviembre 2002). En este período formaron parte del estudio 21 pacientes que recibieron sólo relajante (succinilcolina) o combinado con algún sedante. De los 136 pacientes ventilados en ese período, se revisaron 45 expedientes clínicos quedando excluidos 24 pacientes por haber recibido otro medicamento diferente al relajante para lograr la coordinación con el ventilador o ninguno. Fueron excluidos además, los pacientes que fallecieron antes de iniciarse el destete o aquellos que fueron trasladados de la UCI aún con régimen de VM. En el resto de los pacientes no se pudo obtener el expediente clínico. Los datos fueron recogidos de forma retrospectiva.

Período después (13 febrero-20 noviembre 2005). En este periodo era frecuente el uso de sedantes (midazolam o propofol) junto con infusión de morfina. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 14 años y necesidad previsible de ventilación mecánica durante más de 12 horas. Además de los criterios de exclusión utilizados en el grupo anterior se excluyeron los pacientes con: alergia conocida o sospechada a propofol o midazolam, embarazo conocido o probable y trauma craneoencefálico. El método de administración y ajuste de la dosificación del tratamiento sedante. En este grupo los datos fueron recogidos de forma

prospectiva. Las diferencias entre los pacientes que recibieron midazolam y propofol será evaluado en un subanálisis posterior.

Interrupción de la sedación: Cada 24 horas se suspendió la infusión del sedante por espacio de al menos una hora que permitió evaluar objetivamente la apertura de los ojos en respuesta al llamado y el movimiento ocular de seguimiento. Esta interrupción diaria de la sedación permitió evaluar el comienzo de la separación del ventilador.

Figura 1. Método de administración y ajuste de la dosis del sedante.

Todos los pacientes recibieron analgesia continua con morfina a dosis de 0.07-0.5 mg/Kg/día iniciada antes de la infusión del sedante.

Grupo 1 **Midazolam:** dosis inicial intravenosa en bolo de 0.5-5 mg cada 1-5 min si era necesario. La dosis de mantenimiento inicial de 0.03 mg/Kg/h hasta 0.2 mg/Kg/h en infusión continua, se ajustó mediante modificaciones del 20% de la dosis previa (Si excesiva: se disminuyó 20% la dosis; si insuficiente: bolo de 0.03 mg/Kg/h y se aumentó el 20% de la dosis).

Grupo 2 **Propofol:** dosis inicial de 0.5 mg/Kg/h en infusión continua por vía venosa central, que fue ajustada mediante modificaciones del 20% de las dosis previas, hasta conseguir el nivel de sedación deseado. La dosis de mantenimiento osciló entre 0.5 - 3.0 mg/Kg/h.

Cuando fue previsible la retirada de la VM se disminuyó progresivamente la dosis hasta suspender la administración.

Protocolo de retirada de la sedación y destete: Por su sencillez se utilizó una metodología basada en las recomendaciones de Brochard y Lemaire ¹⁰. Una vez que el paciente estaba en situación de estabilidad y se habían resuelto las posibles causas del fracaso de la respiración espontánea (generales, disfunción respiratoria parenquimatosa, fallo de bomba respiratoria, insuficiencia ventricular izquierda) se inició la valoración de la recuperación post-sedación. Desde que se suspendió la sedación y a intervalos de cinco minutos, se registraron puntuaciones de Escala de Coma de Glasgow (ECG) hasta que se obtuvo:

1) respuesta a órdenes sencillas; 2) recuperación de la respiración espontánea efectiva e inicio de la desconexión del respirador cuando el paciente presenta un nivel de alerta equivalente a 15 puntos de ECG; 3) criterios de extubación (clínicos y gasométricos con confirmación mediante registro de pulsioximetría); 4) extubación efectiva 5) recuperación del nivel de reactividad, ECG por encima de 16 puntos (considerada recuperación total), momento a partir del cual el paciente no requiere cuidados especiales y pudo ser dado de alta a hospitalización convencional o se continuo en sala sin asistencia ventilatoria.

Se considero éxito de la desconexión del ventilador cuando:

- a. El paciente mantuvo una PaO₂ de 97 mmHg o más, con FiO₂ de 0.4 o menos.
- b. Mantuvo volúmenes corrientes de más de 4 ml/Kg.
- c. Frecuencia respiratoria (FR) de 10 a 25 respiraciones / minuto.
- d. No signos clínicos de fatiga de la musculatura respiratoria o deterioro hemodinámica.
- e. Cociente f/Vt (FR / volumen tidal en litros) inferior a 100.

Estratificación de la gravedad: Se utilizó el Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) ¹² que permitió conocer la gravedad por las características del paciente y parámetros fisiológicos.

Análisis estadístico: Las variables obtenidas fueron introducidas en una base de datos y analizadas en el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 11.0. En el análisis de las variables se utilizaron números absolutos, porcentos y medias con su respectiva desviación estándar. El valor de p fue hallado a partir del cálculo de las diferencias de media y por cientos, considerando el resultado significativo cuando la p fue menor de 0.05. Se realizó análisis de Kaplan y Meier para las variables duración de la ventilación mecánica y del destete en relación con la estadía en UCI. Se trazaron curvas de regresión de mínimos cuadrados, que contienen los términos cuadráticos y cúbicos que mejor se ajustaron a los puntos de las curvas.

RESULTADOS

El estudio fue realizado en la UCI del Hospital Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, unidad polivalente que cuenta actualmente con 9 camas e ingresa anualmente unos 400-450 pacientes de los cuales cerca de 40 % recibieron asistencia ventilatoria mecánica invasiva (Tabla 1).

Tabla 1. Características del estudio.

Pacientes	Antes	Después
	(1 enero-30 noviembre 2002)	(13 febrero-20 noviembre 2005)
Ingresados	414	329
Ventilados	136	123
Fallecidos	65 (47.7%)	63 (51.2%)
Excluidos	115	95
Incluidos	21	26

Fuente: Modelo de recolección de datos.

Con relación a las características generales de los pacientes se puede señalar que la edad media del grupo antes fue de 44 ± 16 años y para el grupo después de 42 ± 15 años.

En el grupo antes 61.9% de los paciente fueron del sexo femenino y 30.8 % en el grupo después. En el grupo antes el ingreso fue de tipo médico en 38.1% del total. Quirúrgico urgente en 33.3 % y quirúrgico electivo en 28.6 %. En el grupo después

61.5 % del total tuvieron un ingreso clasificado como médico, quirúrgico urgente en 30.8% y quirúrgico electivo en 17.7 %.

En relación a los diagnósticos por enfermedades, en el grupo antes 19 % de los pacientes eran pacientes con Infarto Agudo del Miocardio (IAM) e igual por ciento de asmáticos (24 %) fueron politraumatizados y 38 % presentaban otras enfermedades. En el grupo después, 3.8% eran pacientes con IAM, 46.1% asmáticos, 23% politraumatizados y 26.2% tenía otras enfermedades.

Al aplicar el SAPS II la media de puntaje de riesgo en el grupo antes fue de 38.6 ± 8.8 y en el grupo después 36.3 ± 7.2 . Al estratificar, encontramos en el grupo antes con riesgo leve 33.3 % de los pacientes, moderado 52.4 %, alto 9.5 % y muy alto 4.8 %. En el grupo después 42.3% mostró riesgo leve, moderado 46.2 %, alto 11.5 % y no hubo pacientes con riesgo muy alto.

La media de las horas de VM en el grupo antes y después se muestra en la los Gráficos 1 y 2, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico 1. Estadía en UCI y duración de la ventilación mecánica. Grupos antes y después (p=0.1374)

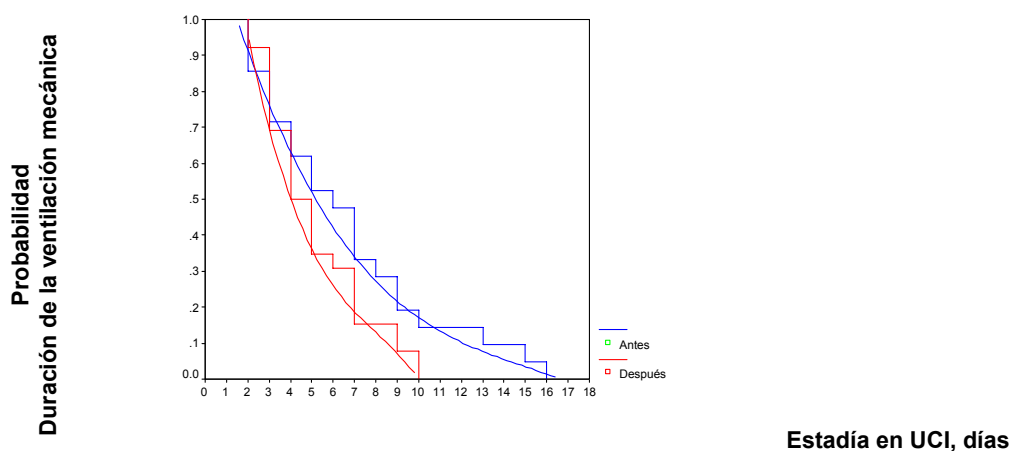
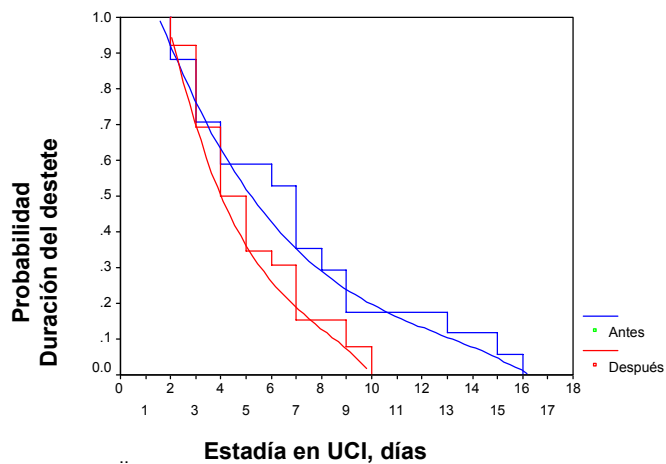


Gráfico2. Estadía en UCI y duración del destete. Grupos antes y después

($p=0.1118$)



DISCUSIÓN

¿Por qué sedantes y analgésicos? El mantenimiento de un nivel adecuado de satisfacción y seguridad para el paciente crítico, es una regla de oro universal para los que practican los cuidados intensivos. Diversos estudios recomiendan y aprueban el uso de sedantes y analgésicos en estos pacientes ¹³⁻¹⁶.

La sedación del paciente que requiere ventilación mecánica es un aspecto de importancia en su tratamiento, debido a la creciente capacidad de mantener pacientes durante largos períodos de tiempo bajo complejos sistemas vitales, que son incómodos, dolorosos y que pueden requerir de inmovilización del paciente¹⁷.

Los grupos antes-después. Al conformar los grupos, antes y después, se obtuvieron grupos homogéneos de pacientes. Las medias de edad resultaron ser similares. Los pacientes que requirieron VM en nuestra UCI, tuvieron causas variadas al igual que en el resto de las UCI similares a la nuestra. La media de puntaje de riesgo de muerte según SAPS II no mostró diferencias significativas entre ambos grupos y predominaron los pacientes con riesgo leve o moderado.

La media de las horas de ventilación resultó mayor en el grupo de pacientes que recibieron relajantes musculares o relajantes más sedantes (grupo antes) que en los que solamente recibieron sedantes como propofol o midazolam (grupo después) y este resultado fue significativo estadísticamente, sin embargo no se encontraron diferencias entre las horas de destete en ambos grupos y predominó

ligeramente la estadía más prolongada en UCI y en el hospital en el primer grupo aunque estos resultados no fueron significativos.

En el grupo antes, se habían utilizado relajantes musculares. En la actualidad los relajantes musculares tienen indicaciones limitadas y no son los medicamentos a utilizar para lograr una adecuada coordinación con el ventilador mecánico, a pesar que en algunas situaciones clínicas se hace necesario su uso para permitir una completa adaptación del paciente al respirador, difícilmente posible sólo con sedantes y analgésicos. A comienzo de los noventa se realizaron estudios prospectivos que sugirieron que hasta 70 % de los pacientes críticos podrían tener debilidad muscular después de una prolongada administración de relajantes musculares, lo que hizo finalmente limitar su indicación y disminuir al mínimo indispensable los periodos y la profundidad del bloqueo¹⁸⁻²¹. Obviamente, la frecuencia del uso de relajantes musculares durante la última década en el paciente crítico, es mucho menor que en las anteriores²².

Se han descrito diversos síndromes que se caracterizan por debilidad muscular generalizada con dificultad de desconexión del ventilador en muchas ocasiones y que pueden ser divididas según la localización anatómica de la lesión en: polineuropatía (neuropatía axonal por relajantes musculares), trastornos de la conducción neuromuscular, y miopatía necrotizante^{5,6}, lo que de alguna forma puede haber contribuido al mayor número de horas de ventilación mecánica en estos pacientes.

La selección del medicamento a utilizar en la sedación se basa fundamentalmente en el tiempo que se espera sea ventilado el paciente. En las guías americanas se

propone solamente propofol para sedación corta y para sedación prolongada se recomiendan midazolam y lorazepam³.

El uso de morfina como agente analgésico es variado. Las guías americanas la recomiendan entre otros como fentanil en todas las fases²³.

El midazolam y propofol, así como otros agentes pueden ser administrados continua o intermitentemente. El riesgo de la sedación continua en pacientes con VM por periodos prolongados se investigó en comparaciones observacionales, con dos regímenes de sedación²³. En un estudio observacional posterior en 250 pacientes, médicos y quirúrgicos, la sedación continua fue un predictor significativo e independiente para el desarrollo de neumonía dentro de las 48 horas de la intubación²⁴. En este estudio, 24 % de los pacientes con sedación continua tuvieron neumonía, comparado con 10 % de los pacientes sin sedación continua. Esta observación se confirmó en un estudio aleatorizado controlado, donde sedación y analgesia con propofol o midazolam, fue interrumpido para evaluación neurológica diaria en el grupo experimental. En este grupo hubo una reducción significativa en la duración de la ventilación mecánica (mediana 5 días comparadas con más de 7 días) y también hubo una reducción de la estadía en UCI (6 días contra 10 días). De esta forma la interrupción diaria de la sedación en pacientes con ventilación mecánica debe ser rutinaria y realizado por todo el equipo de la UCI.

En este estudio el uso de propofol o midazolam combinados con morfina en infusión continua, logró efectos sinérgicos lo que contribuyó a disminuir su consumo y logró una sedación y analgesia adecuada en los pacientes, por lo que

recomendamos su uso siempre que se utilicen formas de monitorización como las escalas de sedación así como la evaluación diaria del paciente estableciendo la interrupción de la sedación con el fin de proceder al destete lo antes posible para evitar complicaciones de la sedación profunda y prolongada, que a su vez prolonga la estadía en UCI y hospitalaria.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a horas de destete, estadía en UCI y hospitalaria al comparar uso de midazolam y propofol, pero en los dos últimos puntos de medición final, la estadía en UCI y en el hospital se redujo en un día en el grupo después.

Resulta muy importante el conocimiento de la profundidad del grado de sedación pues la sedación profunda puede causar efectos negativos como incrementar el riesgo de neumonía, trombosis venosas, problemas de motilidad intestinal, hipotensión, prolongar la estadía en la UCI e incrementar los costos. La monitorización de la sedación resultó variable. En una encuesta realizada en 206 hospitales generales y 14 hospitales universitarios solo 30 % de los hospitales se realizó monitorización de la sedación y 8 % de los hospitales respondieron qué escala de sedación utilizaban, nombraron solamente a la escala de Ramsay ¹⁴ como la más frecuentemente utilizada.

En el mayor por ciento de los pacientes, para ambos de nuestros grupos, se evaluó la sedación como buena, por lo que consideramos que ambos medicamentos resultaron muy útiles para lograr sedación adecuada en nuestros pacientes aunque el propofol logró mejor resultado en cuanto a horas de sedación

adecuada al evaluarse este aspecto por ambas escalas Ramsay y SAS sin tener que recurrir al uso de relajantes musculares.

No se observaron diferencias en la media de las horas de destete con el uso de propofol o midazolam. Los horarios de inicio y terminación del destete fueron también bastante similares en ambos grupos y las horas tempranas de la mañana entre las 07.00 y las 09.00 horas son las más utilizadas para el inicio. La terminación del destete mostró un horario más abierto para el grupo antes entre las 11.00 y las 17.00 horas y pensamos que esto se debe al uso de relajantes musculares en este grupo mientras que en el grupo después (propofol, midazolam) el mayor por ciento de pacientes finalizó con un rango horario más estrecho en el que predominaron entre las 11.00 y 14.00 horas ya que el metabolismo de estos fármacos, principalmente de propofol, es más rápido sobre todo su eliminación al comparar con relajantes los cuales tienen efectos acumulativos.

Se concluye que el uso de relajantes prolonga el tiempo de ventilación mecánica en comparación con el uso de sedantes de forma significativa y prolonga además la estadía en UCI y la hospitalaria. La utilización de un protocolo para la sedación durante la ventilación mecánica puede disminuir el tiempo de ventilación mecánica, la duración del destete y la estadía en UCI y hospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ostermann ME, Keenan SP, Seiferling RA, Sibbald WJ. Sedation in the intensive care unit. A systematic review. JAMA 2000; 283: 1451-1459.
2. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nasraway SA et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. Crit Care Med 1995; 23: 1596-1600.
3. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30: 119-41.
4. Coakley JH. Muscle relaxants and neuromuscular disorders in the intensive care unit. Baillière's Clinical Anaesthesiology 1994; 8: 483-99.
5. Coyle JP. Sedation, pain relief, and neuromuscular blockade in the postoperative cardiac surgical patient. Sem Thor Cardiac Sur 1991; 3: 102-10.
6. Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974; 2: 656-9.
7. Riker RR, Picard JT, Fraser GL. Prospective evaluation of the Sedation-Agitation Scale for adult critically ill patients. Crit Care Med 1999; 1325-1329.
8. Carrasco G, Cabré LI. Influencia de la calidad de sedación durante el weaning. En: Net A, Mancebo J, Benito S, editores. Retirada de la ventilación mecánica. Weaning. Barcelona: Springer-Verlag Ibérica; 1995. p. 255-67.

9. Carrasco G, Pérez H. Sedación, analgesia y relajación en UCI. En: Montejo JC, García A, Ortiz C, Bonet A, editores. Manual de Medicina Intensiva. Madrid. Ediciones Harcourt, S.A.; 2001. p. 100-6.
10. LeGall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. JAMA 1993; 270: 2957-63.
11. Kallef MH, Levy NT, Chemes TS, Schaffer R, Preutice D, Sherman G. The use of continua IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. N Engl J Med 2000; 342: 1471-7
12. Dsai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. Crit Care Clin 1999; 15: 151-66.
13. Soliman HM, Melot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. Br J Anaesth 2001; 87: 186-92.
14. Gust R, Pecher S, Gust A. Effect of patient-controlled analgesia on pulmonary complications after coronary artery-bypass grafting. Crit Care Med 1999; 27: 2218-23.
15. Riker RR, Fraser GL, Cox PM: Continuous infusion of haloperidol control agitation in critically ill patients. Crit Care Med 1994; 22: 89-97.
16. Segredo V, Caldwell JE, Matthahay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Millar RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. N Engl J Med 1992; 327: 524.

17. Mascia MS, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med* 2000, 28: 2300-06.
18. Murdoch S, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current british practice. *Intensive Care Med* 2000, 26: 922-8.
19. Appadu BL, Griff JMC, Thompson JP. Postal survey on the long-term use of neuromuscular block in the intensive care. *Intensive Care Med* 1996; 22: 824.
20. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, Greenbaum DM, Jacobi J, Nesrawsy SA, et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: An executive summary. *Crit Care Med* 1995; 23: 1596 – 1600.
21. Rello J, Díaz C, Roque M, Valles J. Risk factor for developing pneumonia within 48 hours of ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1742-6.
22. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471-7.
23. Sánchez JA, Caballero RE, Pérez JE. Propofol versus midazolam: safety and efficacy for sedating severe trauma patients. *Anesth Analg* 1998; 86:1219-24.
24. Fodale V, Pratico C, Santamaría LB. Coadministration of propofol and midazolam decreases bispectral index value as a result of synergic muscle relaxant action on de motor system. *Anesthesiology* 2004; 101:799.