



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 01-2021

Clorhidrato de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable

INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA
GENERAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O
HEPÁTICA

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos
Esenciales-PNUME)

Lima, enero de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Ministerio de Salud (Minsa). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Remifentanilo inyectable en la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 01-2021. Lima, Perú. Enero de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal	7
1.2. Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	8
1.2.4. Poblaciones especiales.	9
1.2.5. Posología	10
1.2.6. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	11
1.2.7. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	11
1.2.8. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	12
2. PREGUNTA CLINICA	12
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	12
3.1. Estrategia de búsqueda	12
3.2. Criterios de inclusión	13
3.3. Criterios de exclusión	13
3.4. Estudios identificados y seleccionados	13
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA	14
4.1 SUMARIOS	14
4.2 Guías de Práctica Clínica	17
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	18
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	20
6.1 Revisiones Sistemáticas	20
6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados	20
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	20



7.1 Revisiones sistemáticas	20
7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados	20
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia	21
7.4 VigiAccess	22
8. DATOS DE CONSUMO	22
9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	23
10. RESUMEN	23
11. CONCLUSIONES	25

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.



1. INFORMACION QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PUBLICA

ANTECEDENTES

El Hospital "Belén" de Lambayeque solicita la inclusión de Remifentanilo 2mg y 5 mg inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La solicitud no indica el N° de casos.

Denominación Común Internacional:	Clorhidrato de Remifentanilo
Formulación solicitada	Clorhidrato de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable
Registro Sanitario¹:	Remifentanilo 2mg inyectable: 05 registros sanitarios vigentes. Remifentanilo 5mg inyectable: 07 registros sanitarios vigentes.
Alternativas en el PNUME²:	Fentanilo (como citrato) 50mcg/mL (0.05mg/mL) inyectable x 2 mL y 10mL.

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

Usos perioperatorios de los opioides ³

Los opioides se usan comúnmente en el período perioperatorio durante la anestesia general o para complementar la sedación y analgesia durante la anestesia regional, así como para el tratamiento del dolor agudo en el posoperatorio. Los usos específicos, la dosificación, las ventajas, las desventajas, las interacciones fármaco-fármaco y la farmacocinética de los opioides utilizados durante el período perioperatorio difieren para cada agente (p. Ej., Fentanilo, remifentanilo, sufentanilo, alfentanilo, hidromorfona, morfina, metadona).

Anestesia General: Los opioides intravenosos (IV) se pueden usar durante las fases de inducción, mantenimiento o emergencia de la anestesia general, durante la anestesia monitorizada (MAC) y para tratar el dolor en el período postoperatorio inmediato. La selección de agentes opioides y las consideraciones de dosificación dependen del uso específico, la velocidad de inicio y la compensación deseados, factores específicos del procedimiento (p. Ej., Grado de analgesia requerido, duración planificada de la cirugía), factores específicos del paciente (p. Ej., Edad, comorbilidades, tolerancia a los opiáceos), y si otros anestésicos o agentes adyuvantes se coadministran.

Preinducción: Un opioide (p. Ej., Fentanilo IV de 25 a 50 mcg) puede emplearse como agente de preinducción único o adyuvante para los pacientes que presentan dolor en el

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Enero 2021.

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso enero 2021.

³ E. Casserly, PharmD. Perioperative uses of intravenous opioids in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2021 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

período preoperatorio inmediato o para los que se someten a un procedimiento de anestesia regional en el período de preinducción.

Inducción: los opiáceos son los agentes adyuvantes más comúnmente utilizados durante la inducción de la anestesia general.

Uso de opioides como agente adyuvante

Las dosis típicas de los agentes opioides adyuvantes utilizados durante la inducción de la anestesia se indican en la tabla 1.

Tabla N° 1 Uso perioperatorio y dosis de opioides intravenosos

Drug	Induction of general anesthesia	Maintenance of general anesthesia	Monitored anesthesia care (MAC)	Comments	Management of acute postoperative pain
Fentanyl	Bolus dose(s): 25 to 100 mcg or 0.5 to 1 mcg/kg; may be administered in divided doses. High-dose opioid induction (ie, "cardiac induction"): 10 to 25 mcg/kg.	Bolus dose(s): 25 to 50 mcg as needed. Maintenance infusion to supplement TIVA: 1 to 2 mcg/kg per hour. ¹	Bolus doses: 25 to 50 mcg.	High-dose fentanyl is not commonly used for anesthetic induction, but may be selected for patients with severe myocardial dysfunction. Continuous infusions are not commonly used if extubation is planned at the end of the procedure because emergence may be delayed due to a long context-sensitive half time.	Bolus doses: 25 to 50 mcg every five minutes until patient is comfortable.
Remifentanyl	Remifentanyl intubation technique without an NMBA: 3 to 5 mcg/kg administered with an induction dose of propofol and ephedrine 10 mg.	Maintenance infusion to supplement inhalation anesthesia or TIVA: 0.05 to 0.3 mcg/kg per minute. (Some clinicians administer a loading dose, typically 0.5 to 1 mcg/kg over 60 to 90 seconds.)	Before placement of regional block: <ul style="list-style-type: none">■ 90 seconds before: 1 mcg/kg.■ 5 minutes before: 0.5 mcg/kg per minute. Maintenance dose: Infusion at 0.05 to 0.3 mcg/kg per minute.	A different opioid or another analgesic agent or technique should be initiated before the remifentanyl infusion is discontinued to ensure adequate postoperative analgesia.	

Durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal, la administración de un opioide es particularmente útil para suprimir los reflejos de las vías respiratorias que producen tos y/o broncoespasmo, así como para atenuar las respuestas del sistema nervioso simpático que de lo contrario producirían taquicardia e hipertensión. La administración de opioides también reduce los requisitos de dosis para el agente de inducción sedante-hipnótico seleccionado. Además, la coadministración de opioides con un anestésico



local durante la inducción minimiza el dolor causado por la inyección de otros agentes (por ejemplo, propofol, etomidato o agentes bloqueadores neuromusculares)

Técnica de inducción con altas dosis de opioides.

En pacientes seleccionados con mala función miocárdica, algunos médicos utilizan una técnica de opioides de dosis alta para la inducción de la anestesia general (es decir, "inducción cardíaca") si el paciente permanecerá intubado con ventilación controlada durante varias horas posoperatorias. Típicamente, fentanilo de 10 a 25 mcg / kg o sulfentanilo 1 a 3 mcg/kg es usado para esta técnica. La administración de una gran dosis de opioides para inducir la anestesia da como resultado una depresión miocárdica directa mínima y solo una pequeña disminución de la presión arterial, mientras que minimiza la taquicardia y / o la hipertensión durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal. Sin embargo, una gran dosis de opioide retrasa la extubación y puede causar bradicardia y rigidez de la pared torácica si se administra en forma de bolo.

Técnica de intubación con remifentanilo

Se han descrito técnicas de intubación que incluyen remifentanilo, típicamente la administración de propofol de 2 a 2,5 mg / kg seguida de remifentanilo de 3 a 5 mcg / kg, para la intubación de secuencia rápida (p. Ej., Cuando la succinilcolina está contraindicada y la duración prolongada de un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante no es deseable).

Para esta técnica de intubación, una dosis alta de remifentanilo (normalmente de 3 a 5 mcg / kg) se administra como un bolo intravenoso después de la administración de una dosis de inducción de propofol, también se administran efedrina 10 mg IV para evitar la bradicardia y la hipotensión que de otro modo resultarían de una dosis alta de remifentanilo combinado con propofol. Esta combinación de agentes generalmente proporciona buenas condiciones de intubación en 1 a 2,5 minutos mientras atenúa el reflejo de la tos y las respuestas hemodinámicas (p. Ej., Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial). Sin embargo, esta técnica puede provocar tos que aumenta el riesgo de regurgitación y aspiración.

Una técnica de intubación con remifentanilo es utilizado por algunos médicos para la intubación con fibra óptica en paciente despierto. Se emplea una titulación cuidadosa en un paciente que respira espontáneamente para aliviar el dolor y suprimir los reflejos de las vías respiratorias, mientras se mantiene la capacidad del paciente para seguir las órdenes. Sin embargo, este uso está limitado por el efecto depresor respiratorio del remifentanilo.

Mantenimiento: Durante la fase de mantenimiento de la anestesia general, a menudo se emplea un opioide IV como un agente adyuvante durante una técnica anestésica de inhalación. Los opioides reducen la dosis requerida para un anestésico inhalado (es decir, reducen la concentración alveolar mínima de un agente inhalado en los alvéolos que se requiere para evitar el movimiento en respuesta a un estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes).

Para proporcionar el componente analgésico de una técnica de anestesia intravenosa total (TIVA) comúnmente se selecciona un opioide, pero ninguno opioide es suficiente para producir anestesia si se administra como único agente debido a que los opioides no tienen un efecto hipnótico. La adición de un opioide a una técnica de TIVA permite la

reducción de la dosis requerida del agente hipnótico seleccionado, acelerando así la recuperación al final del procedimiento.

Emergencia:

Uso de opioides como agente adyuvante

Durante la emergencia de la anestesia general, a menudo se emplea una pequeña dosis de opioide intravenoso (p. Ej., Fentanilo de 25 a 50 mcg) para atenuar la tos y / o el broncoespasmo como resultado de respuestas reflejas de las vías respiratorias al tubo endotraqueal o a la vía aérea con máscara laríngea

Técnica de extubación con remifentanilo

En casos seleccionados, es deseable evitar toser o arcadas durante la extubación (p. Ej., Cuando existe riesgo para el paciente con cualquier aumento de la presión intracraneal o intraocular). En tales casos, se puede administrar brevemente una infusión de remifentanilo $\geq 0,1$ mcg / kg por minuto, con extubación traqueal tan pronto como el paciente pueda seguir las órdenes, lo que suele ocurrir antes de los esfuerzos respiratorios espontáneos o la recuperación de los reflejos de las vías respiratorias.

1.1.2. Anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal

A pesar de la preparación y el tratamiento adecuados en el período perioperatorio, los pacientes con enfermedad hepática y renal tienen un alto riesgo de complicaciones posoperatorias importantes. En el posoperatorio, la hemorragia, la sepsis, la insuficiencia hepática, la sobrecarga de líquidos y el síndrome hepatorenal son las complicaciones más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática. De manera similar, los estudios han demostrado que la mortalidad postoperatoria en pacientes con enfermedad renal crónica que progresa a insuficiencia renal dependiente de diálisis es del 26%.⁴

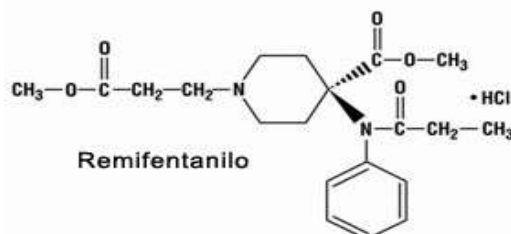
1.2. Descripción de la tecnología de interés

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Clorhidrato de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable ^{5,6}

Grupo farmacoterapéutico: anestésicos opiáceos

Código ATC: N01AH06



1.2.2. Farmacodinamia

⁴ Brentjens. Anesthesia for the Patient with Concomitant Hepatic and Renal Impairment. 2016

⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ULTIVA® (Remifentanil hydrochloride) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ULTIVA® (Remifentanilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Mecanismo de acción

Remifentanilo es un agonista selectivo de los receptores opioides μ cuya acción comienza rápidamente y su duración es muy corta. A la actividad de remifentanilo en el receptor opioide μ se opone la acción de los antagonistas narcóticos tales como naloxona.

1.2.3. Farmacocinética

Después de las dosis IV administradas durante 60 segundos, la farmacocinética de remifentanilo se ajusta a un modelo de tres compartimentos con una vida media de distribución rápida de un minuto, una vida media de distribución más lenta de 6 minutos y una vida media de eliminación terminal de 10 a 20 minutos. Dado que el componente de eliminación terminal contribuye con menos del 10% del área bajo la curva de concentración total frente al tiempo (AUC), la semivida biológica efectiva de remifentanilo es de 3 a 10 minutos. Esto es similar a la vida media de 3 a 10 minutos que se mide después de la finalización de infusiones prolongadas (hasta 4 horas) y se correlaciona con los tiempos de recuperación observados en el entorno clínico después de infusiones de hasta 12 horas. Las concentraciones de remifentanilo son proporcionales a la dosis administrada a lo largo del rango de dosis recomendado. La farmacocinética de remifentanilo no se ve afectada por la presencia de insuficiencia renal o hepática.

Distribución

El volumen inicial de distribución (V_d) de remifentanilo es de aproximadamente 100mL/kg y representa la distribución a través de la sangre y los tejidos rápidamente perfundidos. El remifentanilo se distribuye posteriormente en los tejidos periféricos con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 350mL/kg. Estos dos volúmenes de distribución generalmente se correlacionan con el peso corporal total (excepto en pacientes con obesidad severa cuando se correlacionan mejor con peso corporal ideal). El remifentanilo se une aproximadamente en un 70% a proteínas plasmáticas de las cuales dos tercios están unidos a alfa-1-ácido-glicoproteína.

Metabolismo

Remifentanilo es un opiáceo metabolizado por esterasas que es susceptible de ser metabolizado por esterasas tisulares y sanguíneas inespecíficas.

El metabolismo de remifentanilo da lugar a la formación de un metabolito ácido carboxílico que, en perros, tiene una potencia 1/4600 veces la de remifentanilo. Estudios realizados en humanos indican que toda la actividad farmacológica está relacionada con el compuesto de partida. La actividad de este metabolito carece, por tanto, de importancia clínica. La semivida del metabolito en adultos sanos es de 2 horas.

Eliminación

El aclaramiento de remifentanilo en adultos jóvenes y sanos es de aproximadamente 40mL/min/kg. El aclaramiento generalmente se correlaciona con el peso corporal total (excepto en pacientes con obesidad severa cuando se correlaciona mejor con peso corporal ideal). El elevado aclaramiento de remifentanilo combinado con un volumen de distribución relativamente pequeño produce una corta vida media de eliminación de

aproximadamente 3 a 10 minutos. Este valor es consistente con el tiempo empleado para que la sangre o las concentraciones del sitio de efecto disminuyan en un 50% (vida media sensible al contexto), que es de aproximadamente 3 a 6 minutos. A diferencia de otros análogos de fentanilo, la duración de la acción no aumenta con la administración prolongada.

Titulación a efecto

La rápida eliminación de remifentanilo permite la titulación de la velocidad de infusión sin preocuparse por una duración prolongada. En general, cada cambio de 0.1mcg/kg/min en la tasa de infusión IV conducirá a un cambio correspondiente de 2.5ng/mL en la concentración de remifentanilo en sangre dentro de los 5 a 10 minutos. En pacientes intubados solamente, se puede lograr un aumento más rápido (dentro de 3 a 5 minutos) a un nuevo estado estacionario con una dosis de bolo de 1.0mcg/kg en conjunción con un aumento de la tasa de infusión.

Excreción

El metabolito del ácido carboxílico se excreta por los riñones con una vida media de eliminación de aproximadamente 90 minutos.

1.2.4. Poblaciones especiales.

Población geriátrica. El aclaramiento de remifentanilo es reducido (aproximadamente 25%) en el adulto mayor (> 65 años de edad), en comparación al de pacientes jóvenes. Sin embargo, las concentraciones en sangre de remifentanilo disminuyen tan rápidamente después de finalizar la administración en las personas mayores como en los adultos jóvenes.

Población pediátrica. El aclaramiento medio y el volumen de distribución de remifentanilo en el estado de equilibrio se encuentran incrementados en niños de menor edad, y disminuyen hasta alcanzar los valores que se dan en adultos jóvenes y sanos a partir de los 17 años. La semivida de eliminación del remifentanilo en recién nacidos no es significativamente distinta a la de los adultos jóvenes sanos. Los cambios que se producen en los efectos analgésicos tras modificar la velocidad de perfusión del remifentanilo deben ser rápidos y semejantes a los observados en adultos jóvenes sanos. La farmacocinética del metabolito ácido carboxílico en población pediátrica con edades comprendidas entre 2 y 17 años es similar a la observada en adultos una vez corregidas las diferencias en el peso corporal.

Sexo: No hay diferencia significativa en la farmacocinética de remifentanilo en pacientes hombres y mujeres después de corregir las diferencias de peso.

Insuficiencia hepática: La farmacocinética de remifentanilo y su metabolito de ácido carboxílico no se modifican en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal: El perfil farmacocinético de remifentanilo no cambia en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (aclaramiento de creatinina <10mL/min). En pacientes anéfricos, la vida media del metabolito del ácido carboxílico aumenta de 90 minutos a 30 horas. El metabolito se elimina mediante hemodiálisis con una relación de extracción de diálisis de aproximadamente el 30%

Obesidad: No hay diferencia en la farmacocinética de remifentanilo en pacientes no obesos versus obesos (mayor que 30% con respecto al IMC) cuando están normalizados a IMC

1.2.5. Posología

Anestesia General: La administración de remifentanilo debe individualizarse en base a la respuesta del paciente.

Adultos

Administración mediante perfusión controlada manualmente. La siguiente tabla resume las velocidades de inyección/perfusión iniciales y el intervalo de dosis:

Tabla 1. Guía para la posología en adultos

INDICACIÓN	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Intervalo
Inducción de anestesia	1 (en no menos de 30 segundos)	0,5 a 1	--
Mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados			
• Óxido nítrico (66 %)	0,5 a 1	0,4	0,1 a 2
• Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2
• Propofol (dosis inicial 100 microgramos/kg/min)	0,5 a 1	0,25	0,05 a 2

Administración mediante perfusión controlada hacia un objetivo (TCI)

Inducción y mantenimiento de anestesia en pacientes ventilados: Remifentanilo – TCI debe utilizarse en asociación con agentes hipnóticos intravenosos o por inhalación durante la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes adultos con ventilación (ver Tabla 1 Anestesia general).

Población pediátrica

No se ha estudiado en detalle la administración concomitante de remifentanilo con un agente anestésico intravenoso inductor de la anestesia y por tanto, no se recomienda su uso.

No se ha estudiado remifentanilo – TCI en población pediátrica y por lo tanto, no se recomienda la administración de remifentanilo mediante TCI en estos pacientes. Se recomiendan las siguientes dosis de remifentanilo para el mantenimiento de la anestesia:

Tabla 2. Pautas posológicas para población pediátrica (de 1-12 años)

AGENTE ANESTÉSICO CONCOMITANTE*	INYECCIÓN EN BOLO (microgramos/kg)	PERFUSIÓN CONTINUA (microgramos/kg/min)	
		Velocidad inicial	Velocidad de mantenimiento habitual
Halotano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 1,3
Sevoflurano (dosis inicial 0,3 CAM)	1	0,25	0,05 a 0,9
Isoflurano (dosis inicial 0,5 CAM)	1	0,25	0,06 a 0,9

*administrado de forma concomitante con óxido nítrico/oxígeno en una proporción 2:1

1.2.6. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	Food And Drug Administration (FDA) ⁷	European Medicines Agency (EMA) ⁸	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁹
CLORHIDRATO DE REMIFENTANILO 2mg y 5mg INYECTABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Como agente analgésico para uso durante la inducción y mantenimiento de anestesia para procedimientos hospitalarios y ambulatorios. • Para la continuación como analgésico en el postoperatorio inmediato en pacientes adultos bajo la supervisión directa de un anestesista en la Unidad de cuidados de anestesia posoperatoria o entorno de cuidados intensivos. • Como componente analgésico de la anestesia monitorizada en pacientes adultos. 	No registra	<ul style="list-style-type: none"> • Como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general. • Para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica de al menos 18 años de edad.

En el Perú, el principio activo Clorhidrato de remifentanilo 2mg y 5mg para administración IV, se comercializa bajo la forma farmacéutica de polvo liofilizado para inyección y cuenta con 5 y 7 registro sanitarios vigente.¹⁰

1.2.7. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable no se encuentra incluida en la 21ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en la 7ma Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS.^{11,12}

⁷ Food and Drug Administration (FDA). ULTIVA® (Remifentanil hydrochloride) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁸ European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ULTIVA® (Remifentanilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

¹⁰ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Enero 2021

¹¹ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 21th edition. 2019. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

1.2.8. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable no se encuentra incluido en el PNUME.¹³

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes con enfermedad hepática o renal sometidos a cirugía general, el uso de remifentanilo como adyuvante durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general es más efectivo y más seguro que fentanilo?

Formulación PICO:

Población	Pacientes con enfermedad hepática o renal sometidos a cirugía general.
Intervención	Remifentanilo
Comparador	Fentanilo
Outcome (Desenlace)	Tiempo hasta la extubación Depresión respiratoria Tiempo de estancia hospitalaria Tiempo de estancia en UCI Requerimiento de analgésico postoperatorio Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁴ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

¹² World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 7th edition. 2019. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹³ Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). 2018. Ministerio de Salud – Perú.

¹⁴ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1:

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionadosSumarios

- UPTODATE: 2
- DYNAMED. 1

Guías de práctica clínica

Se encontró 1 guía de práctica clínica

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró 02 ETS

- IETSI
- DIGEMID

Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas (RS)

Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontraron ensayos controlados aleatorizados (ECA)

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

En **UpToDate**, se encontraron 02 publicaciones relacionadas a la pregunta clínica que se describe a continuación:

UPTODATE

Anestesia para pacientes con enfermedad hepática (2020)¹⁵

Con respecto al uso de opiodes indica que el metabolismo de los opiodes se reduce en pacientes con enfermedad hepática, y los intervalos de dosificación deben incrementarse para evitar la acumulación de fármacos. La eliminación de un único bolo opioide intravenoso se ve menos afectada que una infusión continua debido a la redistribución del bolo a los sitios de almacenamiento. Por ejemplo:

Fentanilo: La eliminación de una dosis en bolo de fentanilo no se altera apreciablemente en pacientes con cirrosis, aunque puede producirse efectos prolongados con la administración repetida o la infusión continua.

Morfina: la eliminación de la morfina puede retrasarse entre un 35% y 60% en pacientes con cirrosis. La morfina debe titularse para lograr el efecto, con la dosis y la frecuencia reducidas en un 50% en pacientes con enfermedad hepática grave.

Hidromorfona: la hidromorfona se metaboliza en el hígado. La eliminación se ve afectada y la vida media es prolongada en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada o cirrosis. La hidromorfona debe ser administrada en dosis reducidas, titulado para lograr el efecto, en intervalos de dosificación incrementados.

Meperidina: se debe evitar en pacientes con cirrosis o enfermedad hepática crónica avanzada. La eliminación plasmática de la meperidina y su metabolito neurotóxico, la normeperidina, se reducen después de una sola dosis intravenosa.

Remifentanilo: el remifentanilo se hidroliza rápidamente por la sangre y las esterasas tisulares. El aclaramiento, la eliminación y la recuperación de los efectos del remifentanilo no se modifican en pacientes con enfermedad hepática grave.

Como se observa en la siguiente tabla, la sugerencia del manejo en pacientes con enfermedad hepática es:

Fentanilo:

- En general, es una buena opción para los pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis cuando el tratamiento de opiáceos está indicado.
- Es una opción útil en pacientes con insuficiencia renal en el contexto de la cirrosis.

¹⁵ RH.Steadman, MD; VW Xia, MD. Anesthesia for the patient with liver disease. UpToDate®. [Internet]. [This topic last updated: Aug 25, 2020.]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

- No se requiere ajuste de dosis para una sola dosis.
- Con la dosificación repetida, reducir la dosis y la frecuencia en aproximadamente un 25 a 50%.
- Iniciar el parche transdérmico a la mitad de la dosis habitual.

Remifentanilo:

- No es necesario el ajuste de dosis.

Analgesic use in adult patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis

	Altered response and pharmacokinetics	Management suggestions
Opioid analgesics (refer to important note)*		
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> Metabolized by CYP3A4 to inactive (nontoxic) metabolites. Parent drug can accumulate after repeated dosing or when administered as a continuous infusion due to tissue and protein binding. Less histamine release than other opiates. Less hemodynamic disturbance than other opiates. 	<ul style="list-style-type: none"> Generally a good choice for patients with CLD or cirrhosis when opiate treatment is indicated. Useful option in patients with renal failure in setting of cirrhosis. No dose adjustment needed for single dose. With repeated dosing, reduce dose and frequency by approximately 25 to 50%. Initiate transdermal patch at half usual dose.
Hydrocodone, oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> Metabolized to active metabolite by CYP2D6 and CYP3A4, which may result in a prolonged time to onset, variable analgesic efficacy, and risk of 	<ul style="list-style-type: none"> Due to variability of onset and analgesic efficacy in hepatic insufficiency, fentanyl or hydromorphone may be better tolerated and more safely and predictably adjusted than hydrocodone and
Remifentanil	<ul style="list-style-type: none"> Cleared by nonspecific plasma esterases to inactive metabolites. Does not accumulate in hepatic or renal insufficiency. Prompt reversal of analgesia and sedation upon discontinuation. 	<ul style="list-style-type: none"> No adjustment needed.

Anestesia para pacientes en diálisis (2020)¹⁶

Con respecto al uso de opiodes indica que realizan cuidadosamente la titulación de los opiodes de acuerdo con las necesidades individuales del paciente para evitar la depresión respiratoria postoperatoria.

Opioides de acción corta:

Generalmente, las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas a los opiodes de acción corta (p. Ej., fentanilo, remifentanilo y sufentanilo) no se ven afectadas por la Enfermedad Renal en Etapa Terminal (sus siglas en inglés ESKD), aunque existe variabilidad interindividual en estos pacientes. Además, la alcalinización aguda inducida por hemodiálisis puede aumentar la distribución de opiodes a través de la barrera hematoencefálica hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR). Por tanto, es especialmente importante vigilar la depresión respiratoria perioperatoria.

Fentanilo: Refieren que a menudo utilizan fentanilo en pacientes con ESKD. Fentanilo se metaboliza predominantemente en el hígado a norfentanilo, un metabolito inactivo. El fentanilo tiene una fase de redistribución corta y su fracción libre no es diferente en pacientes con ESKD en comparación con pacientes normales.

¹⁶ Campbell, JP; Cosins JM. et al. Anesthesia for dialysis patients. UpToDate®. [Internet]. [This topic last updated 2020]. [Fecha de consulta: enero 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Sufentanilo es aproximadamente de 5 a 10 veces más potente que su fármaco original, el fentanilo y puede ser utilizado como una alternativa. Sufentanilo es metabolizado en el hígado y en el intestino delgado. No existen diferencias generales en la vida media y el aclaramiento de sufentanilo en pacientes con ESKD en comparación con controles sanos; sin embargo, hay más variabilidad en aquellos con ESKD.

Remifentanilo: Refieren que utilizan remifentanilo por infusión sin ajuste de dosis para procedimientos quirúrgicos apropiados en pacientes con ESKD. El remifentanilo se degrada rápidamente por las esterasas tisulares y plasmáticas inespecíficas; por tanto, remifentanilo no se acumula independientemente de la duración de la administración. Tiene una compensación de acción predecible, con una vida media sensible al contexto que es consistente en pacientes normales y en aquellos con ESKD.

Opioides de acción prolongada

Por lo general, evitamos los opioides de acción prolongada en pacientes con ESKD en el período perioperatorio; sin embargo, cuando es necesario, preferimos usar hidromorfona, buprenorfina o metadona y evitar el tramadol o morfina.

DYNAMED

En *Dynamed*, se encontró 01 publicación relacionada a la pregunta clínica que se describe a continuación

Anestesia para pacientes con enfermedad hepática (2018)¹⁷

Los pacientes con enfermedad hepática tienen un mayor riesgo de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias y mortalidad debido a la naturaleza subyacente de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.

Los anestésicos pueden afectar el hígado al cambiar el flujo sanguíneo hepático y producir productos de degradación hepatotóxicos.

La absorción, distribución y eliminación de los fármacos anestésicos se ven afectadas en pacientes con enfermedad hepática, lo que requiere una reducción o titulación de la dosis para evitar niveles tóxicos.

Manejo de la anestesia:

La monitorización invasiva de la presión arterial y el gasto cardíaco debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática terminal que se someten a una cirugía mayor; La monitorización del índice bispectral y del bloqueo neuromuscular también puede ser útil.

La técnica anestésica, incluida la anestesia general, neuroaxial (espinal o epidural) y regional, depende del tipo de cirugía que se realice y de los factores del paciente.

El aclaramiento de opioides disminuye en pacientes con enfermedad hepática; por lo tanto, debe reducirse la dosis inicial y aumentarse los intervalos entre dosis.

Los pacientes con enfermedad hepática sometidos a anestesia pueden tener tiempos de recuperación prolongados y deben ser controlados posoperatoriamente para detectar complicaciones, como hemorragia, descompensación hepática y lesión renal aguda.

Opioides: Con respecto a opioides indican:

¹⁷ DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T920590, Anesthesia for the Patient With Liver Disease; [updated 2018 Nov 30].]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T920590> .

- Los opiodes se utilizan con frecuencia para complementar la anestesia general y se asocian con:
 - Efectos beneficiosos sobre la estabilidad hemodinámica con la inducción de la anestesia.
 - Falta de toxicidad orgánica cuando se usa en dosis clínicas.
- El aclaramiento de opiodes disminuye en pacientes con enfermedad hepática; por lo tanto, la dosis inicial debe reducirse y los intervalos entre dosis deben aumentarse.
- Los efectos secundarios incluyen:
 - Depresión respiratoria
 - Náusea
 - Vomito
 - Cognición disminuida
 - Tránsito gástrico retrasado
- Agentes opioides de uso común
 - **Fentanilo**
 - Comúnmente utilizado en trasplantes de hígado y otros tipos de cirugía
 - Metabolizado casi en su totalidad por el hígado (citocromo P450 3A4 a norfentanilo por N-desalquilación oxidativa)
 - Aclaramiento de 8 a 21 ml / kg / minuto estrechamente relacionado con el flujo sanguíneo hepático.
 - Farmacocinética de dosis única sin cambios en pacientes con insuficiencia hepática, lo que sugiere un ajuste de dosis innecesario,
 - Dosificación prácticamente inalterada, excepto en pacientes con disfunción hepática grave o disminución del flujo sanguíneo hepático.
 - **Remifentanilo**
 - Metabolizado por esterasa tisular y plasmática.
 - El antihistamínico debe utilizarse conjuntamente debido a la liberación de histamina después de la administración.
 - Metabolismo no afectado por insuficiencia hepática grave; Sin embargo, la encefalopatía hepática puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Anestesia para trasplante de hígado.

- La mayoría de los trasplantes de hígado se realizan de forma urgente y muchos pacientes tienen disfunción multiorgánica (Anesthesiol Clin 2017 Sep; 35 (3): 491).
- La anestesia general y la intubación endotraqueal son estándar
- Los medicamentos de uso común incluyen
 - midazolam y fentanilo para premedicación
 - inducción con propofol IV con etomidato y ketamina como alternativas
 - atracurio, cisatracurio o rocuronio para el bloqueo neuromuscular
 - isoflurano o sevoflurano para anestesia
 - noradrenalina para contrarrestar la vasodilatación de anestésicos volátiles en pacientes con baja resistencia vascular sistémica.

4.2 Guías de Práctica Clínica



European Society of Anaesthesiology and Intensive Care¹⁸The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁹ y The American Society of Anaesthesiology²⁰ No se encontró información que respondiera la pregunta clínica de interés.

The Canadian Anesthesiologists' Society (CAS) (2021)²¹ proporcionó información de una guía revisada este año cuyas recomendaciones están destinadas a proporcionar pautas básicas para la práctica anestésica. Es decir, proporcionan un marco para una atención razonable y aceptable del paciente.

Society for Intravenous Anaesthesia (SIVA) and The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland (2018)²² Safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA) 2018

En esta guía se presentan pautas para una práctica segura en el uso de infusiones de fármacos intravenosos para anestesia general.

Cuando el mantenimiento de la anestesia general es por infusión intravenosa, esto se conoce como anestesia intravenosa total (TIVA). Aunque la anestesia intravenosa total tiene ventajas para algunos pacientes, la técnica más común utilizada para el mantenimiento de la anestesia en el Reino Unido e Irlanda sigue siendo la administración de un anestésico volátil inhalado. Sin embargo, el uso de una técnica inhalatoria a veces no es posible y, en algunas situaciones, la anestesia inhalatoria está contraindicada. Por lo tanto, todos los anestesistas deben poder administrar anestesia intravenosa total de manera competente y segura.

Otros fármacos administrados

La administración de opioides, benzodiazepinas, ketamina, agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 , magnesio y óxido nítrico dan como resultado una reducción marcada de la concentración de propofol cerebral necesaria. Se produce una sinergia de efecto entre el propofol y los opioides.

Los opioides reducen la dosis de propofol necesaria para producir la pérdida de conciencia y, en particular, para obnubilar el movimiento y las respuestas hemodinámicas a los estímulos nocivos. A menudo se usa una infusión de remifentanilo junto con una infusión de propofol. La rápida compensación del efecto después de suspender remifentanilo permite administrar dosis que reducen los requerimientos de propofol en aproximadamente un 50% sin causar depresión respiratoria prolongada después de la cirugía. Sin embargo, el remifentanilo intraoperatorio no proporciona analgesia posoperatoria. Las infusiones de remifentanilo a dosis más altas (concentración objetivo superior a 5 ng.ml 1 o infusiones superiores a 0,2 lg.kg 1.min 1) pueden causar tolerancia aguda a los opioides o hiperalgesia inducida por opioides, pero la importancia clínica de esto es incierta.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

18 European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.esaic.org/guidelines/>

19 The National Institute for Health and Care Excellence. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/published>

20 The American Society of Anaesthesiology [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines>

21 Canadian Anesthesiologists' Society (CAS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.cas.ca/English/Home.aspx>

22 Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA). [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2021]. URL disponible en: <https://anaesthetists.org/LinkClick.aspx?fileticket=Tz2eVJJb9Fo%3d&portalid=0×tamp=1558368992952>



PERÚ

Instituto de Evaluación de Tecnologías en salud e Investigación (IETSI)²³. En su dictamen sobre la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático. (2017) concluyen:

- En la actualidad, EsSalud cuenta con fentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia en pacientes sometidos a trasplante hepático. La solicitud de remifentanilo para el caso específico de trasplante hepático surge principalmente de la necesidad de contar con un agente anestésico que no sea metabolizado por el hígado.
- A la fecha (agosto 2017), no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo en comparación con fentanilo en la población de pacientes adultos o niños sometidos a trasplante hepático. Por ello, se presenta en el presente dictamen preliminar evidencia indirecta que pueda responder a la pregunta PICO de interés. Así, se ha incluido una GPC de APA, una RS de la comparación entre remifentanilo y otros opioides en pacientes sometidos a anestesia general, un MA del uso de remifentanilo en comparación con otros opioides en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y un ECA de la comparación entre remifentanilo y fentanilo en neonatos.
- La RS por Komatsu et al, sugiere similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo, y entre remifentanilo y otros opioides, mientras que la hemodinámica presenta ciertas diferencias en variables manejables durante el proceso intra-operatorio entre remifentanilo y otros opioides. En cuanto a las variables post-operatorias, se observa cierto beneficio estadísticamente significativo del uso de remifentanilo en comparación con otros opioides en cuanto al tiempo de recuperación, aunque este es de pequeña magnitud, sobre todo en comparación con los otros estudios identificados. Finalmente, el perfil de seguridad se observa similar entre los opioides, con una mayor frecuencia de escalofríos asociada al uso de remifentanilo. Estos resultados son aplicables a la población de interés del dictamen en la medida en la que evalúan el uso de remifentanilo en cirugías que requieren anestesia general, como es el caso del trasplante hepático.
- Los resultados del MA por Greco et al, sugieren un beneficio del uso de remifentanilo sobre el tiempo de extubación, en comparación con otros opioides. Esto es de particular relevancia dado que el menor tiempo de extubación se encuentra asociado a una recuperación más rápida y a un menor tiempo de estadía en UCI.
- El ECA identificado reportó similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo, y sugiere un beneficio del uso de remifentanilo sobre el tiempo de extubación en neonatos.
- La evidencia en conjunto sugiere que remifentanilo ofrece cierto beneficio sobre el tiempo de recuperación de los pacientes sometidos a anestesia, reflejado principalmente en un menor tiempo de extubación, de requerimiento de ventilación mecánica y de hospitalización. Estas variables son de relevancia clínica en la medida en la que disminuyen el riesgo de infecciones intrahospitalarias lo cual es un beneficio directo para el paciente, y también disminuye los costos de los procedimientos lo cual supone un ahorro para la institución.

²³ IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de remifentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

- A la evidencia indirecta encontrada se adiciona la opinión de los expertos quienes resaltan los siguientes beneficios del uso de remifentanilo sobre fentanilo: 1) La vía de metabolismo de remifentanilo (i.e. hidrólisis por esterasas) resulta particularmente conveniente en cirugías de trasplante hepático, ya que permite una recuperación más rápida del hígado injuriado, en comparación con fentanilo, cuya vía de metabolismo es hepática; 2) Dado el rápido metabolismo de remifentanilo existe un menor riesgo de depresión respiratoria y una recuperación más rápida del paciente post-trasplantado; 3) El uso de remifentanilo evita la necesidad de que el paciente vaya a la sala de recuperación, y más bien pase directamente a UCI; 4) El menor tiempo de recuperación reduce el riesgo de atelectacias y neumonías intrahospitalarias; y 5) Dada la acción sinérgica de remifentanilo con el resto de componentes de la anestesia balanceada, su uso permite disminuir las dosis de dichos componentes.
- Adicionalmente, el uso de remifentanilo supone un ahorro a la institución por la disminución en la dosis de otros componentes de la anestesia balanceada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación ETSI aprueba el uso de remifentanilo como componente de la anestesia en trasplante hepático. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (2018)²⁴. En el marco del proceso de revisión y actualización del PNUME la DIGEMID elaboró el informe técnico sobre la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo como adyuvante para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal. El equipo técnico del PNUME, en base a la revisión y análisis de la evidencia de la literatura científica respecto al medicamento Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable, acordó no incluirlo al PNUME debido a que la evidencia era insuficiente.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica de interés

6.2 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que respondan la pregunta clínica de interés

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan la pregunta clínica de interés

7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

²⁴ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). [Internet]. [Fecha de consulta: Febreo 2021]. URL disponible en: <https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/79943>

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que respondan la pregunta clínica de interés

Reacciones adversas²⁵ que se presentan con el uso de remifentanilo son:

> 10%

- Cardiovascular: Hipotensión (2% a 19%)
- Sistema nervioso central: dolor de cabeza (<2% a 18%)
- Dermatológico: prurito (<2% a 18%)
- Gastrointestinal: náuseas (<36% a 44%), vómitos (<16% a 22%)
- Neuromuscular y esquelético: rigidez muscular ($\leq 11\%$, incluye rigidez de la pared torácica)

1% a 10%:

- Cardiovascular: bradicardia (1% a 7%, dependiente de la dosis), escalofríos (<5%), hipertensión (1% a 2%, dependiente de la dosis), enrojecimiento (1%), sensación de rubor (1%), taquicardia ($\leq 1\%$; dependiente de la dosis).
- Sistema nervioso central: mareos (<5%), escalofríos (1%), agitación ($\leq 1\%$)
- Dermatológico: Diaforesis (6%)
- Local: dolor en el sitio de la inyección (1%)
- Respiratorio: depresión respiratoria (<7%), apnea (<3%), hipoxia ($\leq 1\%$)
- Varios: Fiebre (<5%), dolor postoperatorio (<2%).

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia²⁶

Reporte de reacciones adversas en el Perú hasta el 28/02/2021

Drug (WHODrug)	Cantidad	Porcentaje
TN: Ultiva	5	83.3%
TN: Unknown (Remifentanil)	1	16.7%

VigiBase initial date	Cantidad	Porcentaje
2011	4	66.7%
2013	1	16.7%
2020	1	16.7%

Reported preferred terms (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
PT: Rigidez muscular	2	33.3%
PT: Bradicardia	1	16.7%
PT: Náuseas	1	16.7%
PT: Depresión respiratoria	1	16.7%
PT: Fallo respiratorio	1	16.7%
PT: Vómitos	1	16.7%
PT: Parto	1	16.7%
PT: Exposición durante el embarazo	1	16.7%

Criterio de severidad	Cantidad	Porcentaje
Amenaza la vida	1	16.7%

²⁵ Remifentanil UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Febreo 2021]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

²⁶ Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. ; [actualizado al 28-02-2021, citado Febrero 2021]. Disponible en <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

Hospitalización prolongada o causada	1	16.7%
--------------------------------------	---	-------

7.4 **VigiAccess**²⁷

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 1995 hasta la fecha se recuperaron un total de 5131 registros que reportaron sospechas de reacciones adversas del medicamento remifentanilo divididos de la siguiente forma:

- ▶ Blood and lymphatic system disorders (25)
- ▶ Cardiac disorders (683)
- ▶ Congenital, familial and genetic disorders (16)
- ▶ Ear and labyrinth disorders (6)
- ▶ Endocrine disorders (18)
- ▶ Eye disorders (46)
- ▶ Gastrointestinal disorders (1212)
- ▶ General disorders and administration site conditions (460)
- ▶ Hepatobiliary disorders (50)
- ▶ Immune system disorders (683)
- ▶ Infections and infestations (20)
- ▶ Injury, poisoning and procedural complications (353)
- ▶ Investigations (369)
- ▶ Metabolism and nutrition disorders (51)
- ▶ Musculoskeletal and connective tissue disorders (149)
- ▶ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (9)
- ▶ Nervous system disorders (816)
- ▶ Pregnancy, puerperium and perinatal conditions (46)
- ▶ Product issues (20)
- ▶ Psychiatric disorders (120)
- ▶ Renal and urinary disorders (51)
- ▶ Reproductive system and breast disorders (3)
- ▶ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (790)
- ▶ Skin and subcutaneous tissue disorders (438)
- ▶ Social circumstances (5)
- ▶ Surgical and medical procedures (12)
- ▶ Vascular disorders (899)

8. **DATOS DE CONSUMO**

Los consumos de Remifentanilo de 5mg y 2mg en inyectable reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud desde febrero del 2020 a enero del 2021 fueron 1,172 y 64 unidades respectivamente, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

Consumo de remifentanilo 5mg/5mL desde febrero del 2020 a enero del 2021

²⁷ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2021]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>



ESTABLECIMIENTO	feb20	mar20	abr20	may20	jun20	jul20	ago20	set20	oct20	nov20	dic20	ene21	TOTAL_ CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HOSPITAL SAN MARTÍN DE PORRES	7	0	0	0	0	0	0	0	2	2	21	38	70
HOSPITAL LUCIO ALDABAL PAUCA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	5	7
HOSPITAL SANDIA	5	8	7	8	7	0	0	0	0	0	0	0	35
INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS - NORTE - DR. LUIS PINILLOS GANOZA	0	0	1	1	2	2	7	14	18	26	27	18	116
HOSPITAL MARIA AUXILIADORA	57	35	6	5	8	283	30	31	43	49	22	33	602
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD NIÑO SAN BORJA	13	4	0	0	2	3	2	5	5	7	0	4	45
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
HOSPITAL DE EMERGENCIAS JOSE CASIMIRO ULLOA	41	26	1	2	6	9	74	17	26	21	28	44	295
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Consumo de remifentanilo 2mg inyectable desde febrero del 2020 a enero del 2021

ESTABLECIMIENTO	feb20	mar20	abr20	may20	jun20	jul20	ago20	set20	oct20	nov20	dic20	ene21	TOTAL_ CONSUMO
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL	0	0	0	0	0	0	0	0	11	19	17	17	64

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

A continuación se incluye los costos del medicamento solicitado en sus diferentes concentraciones y el costo del medicamento considerado en el PNUME.

Remifentanilo 2mg inyectable: S/ 47.12²⁸

Remifentanilo 5mg inyectable: S/ 106.00²⁹

Fentanilo 50mcg/mL x 10mL: S/.7.90³⁰ y S/ 1.74³¹

10. RESUMEN

- Los opioides intravenosos (IV) se pueden usar durante las fases de inducción, mantenimiento o emergencia de la anestesia general; durante la anestesia monitorizada (MAC) y para tratar el dolor en el período postoperatorio inmediato. La selección de agentes opioides y las consideraciones de dosificación dependen del uso específico, la velocidad de inicio y la compensación deseada, factores específicos del procedimiento (p. Ej., Grado de analgesia requerido, duración planificada de la cirugía), factores específicos del paciente (p. Ej., Edad,

²⁸ HOSPITAL EMERGENCIA ATE VITARTE 31/12/2020. DIRECTA-PROC-121-2020-HEAV-1. SEACE

²⁹ HOSPITAL EMERGENCIA ATE VITARTE 16/09/2020. DIRECTA-PROC-46-2020-HEAV-OEC-1. SEACE

³⁰ HOSPITAL EMERGENCIA ATE VITARTE 31/12/2020. DIRECTA-PROC-136-2020-HEAV-OEC-1. SEACE

³¹ Observatorio de precios. DIGEMID. MINSA. . [Internet]. [Fecha de consulta: febrero 2021]. URL disponible en.

<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

comorbilidades, tolerancia a los opiáceos), y si se coadministran otros anestésicos o agentes adyuvantes.

- A pesar de la preparación y el tratamiento adecuados en el período perioperatorio, los pacientes con enfermedad hepática y renal tienen un alto riesgo de complicaciones posoperatorias importantes. En el posoperatorio, las complicaciones más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática son la hemorragia, la sepsis, la insuficiencia hepática, la sobrecarga de líquidos y el síndrome hepatorenal. De manera similar, los estudios han demostrado que la mortalidad postoperatoria en pacientes con enfermedad renal crónica que progresa a insuficiencia renal dependiente de diálisis es del 26%
- El Remifentanilo es un analgésico de acción ultracorta, que muestra un rápido inicio de acción, metabolismo extrahepático, vida media corta y rápida eliminación, por lo que no se acumula en el organismo y permite un rápido despertar de la anestesia. Exhibe efectos opioides típicos como analgesia, depresión respiratoria, sedación y bradicardia; asimismo, los pacientes tratados con Remifentanilo requieren menores dosis de anestésico general, pero también requieren una terapia analgésica adicional comparada con los pacientes que reciben Fentanilo.
- Remifentanilo no se encuentra registrada en la EMA, pero sí en la FDA y en la AEMPS para la inducción y mantenimiento de la anestesia general. En el Perú, se encuentra registrada para la inducción y mantenimiento de la anestesia general y cuenta con 5 y 7 registros sanitarios vigentes para las presentaciones de 2mg y 5mg, respectivamente.
- Remifentanilo no se encuentra incluida en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (niños y adultos), ni en el PNUME.
- Los sumarios encontrados en UpToDate y Dynamed destacan las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de remifentanilo y fentanilo.
- En las guías de práctica clínica de la *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The American Society of Anaesthesiology*, *The Canadian Anesthesiologists' Society (CAS)* no se encontró información que respondiera la pregunta clínica de interés.
- Se encontró una guía de la *Society for Intravenous Anaesthesia (SIVA) and The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland* que establece pautas para el uso seguro de la administración de anestesia total intravenosa con propofol en las cuales incluyen el uso de remifentanilo como adyuvante
- En cuanto a Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, el IETSI realizó una la evaluación de la eficacia y seguridad de remifentanilo en la inducción y mantenimiento de la anestesia durante el trasplante hepático. En este dictamen refieren que no se han encontrado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo en comparación con fentanilo en la población de pacientes adultos o niños sometidos a trasplante hepático. Por ello, se presenta en el presente dictamen preliminar evidencia indirecta que pueda responder a la pregunta PICO de interés. Así, se ha incluido una GPC de APA, una RS de la comparación entre remifentanilo y otros opioides en pacientes sometidos a anestesia general, un MA del uso de remifentanilo en comparación con otros

opioides en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y un ECA de la comparación entre remifentanilo y fentanilo en neonatos. Adicionalmente, el uso de remifentanilo supone un ahorro a la institución por la disminución en la dosis de otros componentes de la anestesia balanceada.

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación ETSI aprueba el uso de remifentanilo como componente de la anestesia en trasplante hepático

- La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas en el marco del proceso de revisión y actualización del PNUME 2018, elaboró el informe técnico sobre la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo como adyuvante para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal. El equipo técnico del PNUME, en base a la revisión y análisis de la evidencia de la literatura científica respecto al medicamento Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable, acordó no incluirlo al PNUME debido a que la evidencia era insuficiente
- Con respecto a la eficacia y seguridad de Remifentanilo en la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal, no se encontraron revisiones sistemáticas/metanálisis, ni ensayos clínicos aleatorizados que respondan la pregunta clínica de interés.
- Las reacciones adversas que se presenta con el uso de remifentanilo reportados en las fichas técnica del producto fueron:
 - Cardiovascular: Hipotensión (2% a 19%), bradicardia (1% a 7%, dependiente de la dosis), escalofríos (<5%), hipertensión (1% a 2%, dependiente de la dosis), enrojecimiento (1%), sensación de rubor (1%), taquicardia (\leq 1%; dependiente de la dosis).
 - Sistema nervioso central: dolor de cabeza (<2% a 18%), mareos (<5%), escalofríos (1%), agitación (\leq 1%)
 - Dermatológico: prurito (<2% a 18%) y Diaforesis (6%)
 - Gastrointestinal: náuseas (<36% a 44%), vómitos (<16% a 22%)
 - Neuromuscular y esquelético: rigidez muscular (\leq 11%, incluye rigidez de la pared torácica).
 - Local: dolor en el sitio de la inyección (1%).
 - Respiratorio: depresión respiratoria (<7%), apnea (<3%), hipoxia (\leq 1%).
 - Varios: Fiebre (<5%), dolor postoperatorio (<2%).
- Los consumos de Remifentanilo de 5mg y 2mg en inyectable reportados por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud desde febrero del 2020 a enero del 2021 fueron 1,172 y 64 unidades respectivamente, se desconoce la indicación médica del consumo de este medicamento en los establecimientos de salud.

11. CONCLUSIONES

En base a la evidencia insuficiente de la literatura científica el Equipo Técnico acuerda no incluir remifentanilo inyectable al PNUME como adyuvante analgésico de la anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal.

ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

SUMARIOS



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
UPTODATE	"Anesthesia opioids" : 04	02
DYNAMED	"Anesthesia opioids" : 01	01

GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
ESAIC	anaesthesia : 3	0
ASA	Anaesthesia: 13	0
The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland	Anaesthesia: 72	1

EVALUACIONES DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
CADTH	"remifentanil" Resultados: 25	0
NICE	"anaesthesia" :3 Remifentanil: 0	0

ESTUDIOS PRIMARIOS Y REVISIONES SISTEMATICAS/METAANALISIS

Teniendo en consideración la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, incluyendo remifentanilo como intervención, enfermedad renal o hepática y anestesia general para definir la población; y fentanilo como comparador tanto descriptor en salud como término libre. Finalmente, consideramos como filtro: revisión sistemática/metaanálisis y tipo de estudio.

A continuación, detallamos la estrategia de búsqueda realizada el 17 de octubre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta
---------------	--------------------------------	------------------------------



		clínica
MEDLINE PUBMED	<p>Árbol de búsqueda Resultados</p> <p>("kidney diseases"[All Fields] OR "kidney disease"[All Fields] OR "Kidney Diseases"[Mesh] OR "liver diseases"[All Fields] OR "liver dysfunction"[All Fields] OR "liver disease"[All Fields] OR "liver dysfunctions"[All Fields] OR "Liver Diseases"[Mesh] OR "kidney failure"[All Fields] OR "renal Failure"[All Fields] OR "kidney failures"[All Fields] OR "kidney insufficiencies"[All Fields] OR "renal failures"[All Fields] OR "renal insufficiencies"[All Fields] OR "kidney insufficiency"[All Fields] OR "renal insufficiency"[All Fields] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "liver insufficiency"[All Fields] OR "hepatic insufficiency"[All Fields] OR "Hepatic Insufficiency"[Mesh] OR "liver failure"[All Fields] OR "hepatic failure"[All Fields]) AND ("general anesthesia"[All Fields] OR "general anesthetics"[All Fields] OR "Anesthesia, General"[Mesh] OR "intravenous anesthesia"[All Fields] OR "Anesthesia, Intravenous"[Mesh]) AND ("remifentanil"[All Fields] OR "remifentanil"[Supplementary Concept] OR "GI 87084B"[All Fields] OR "GI87084B"[All Fields] OR "GI-87084B"[All Fields] OR "remifentanil hydrochloride"[All Fields] OR "Ultiva"[All Fields]) AND ("fentanyl"[All Fields] OR "phentanyl"[All Fields] OR "Fentanyl"[Mesh])</p> <p>Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 17</p> <p><i>Meta-Analysis, Systematic Review: 0</i> <i>Randomized Controlled Trial.: 3</i></p>	Los 3 ECAs no responden la pregunta clínica de interés
COCHRANE LIBRARY	Remifentanil	0