



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE REMIFENTANILO PARA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA DURANTE TRASPLANTE HEPÁTICO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Peralta Aguilar – Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD..
3. Matilde Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Tania Troncos Merino – Médico Anestesióloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -ESSALUD.
6. Flor Arrese Mondoñedo – Médico Anestesióloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

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

LISTA DE ABREVIATURAS

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
RS	Revisión sistemática
MA	Meta-análisis
GPC	Guía de práctica clínica
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
RR	Riesgo Relativo
DMP	Diferencia de Medias Ponderada
UCI	Unidad de cuidados intensivos
RIQ	Rango intercuartílico

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS.....	10
III.	MÉTODOLÓGÍA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV.	RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
	i. Guías de práctica clínica	17
	ii. Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis.....	19
	iii. Ensayos clínicos aleatorizados :remifentanilo vs fentanilo.....	24
V.	DISCUSIÓN	28
VI	CONCLUSIONES	32
VII.	RECOMENDACIONES	34
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La inducción y mantenimiento de la anestesia necesaria para el trasplante hepático involucra un conjunto de medicamentos, entre los cuales se encuentran los agentes analgésicos, que pueden ser utilizados por vía inhalatoria como fentanilo o vía endovenosa como remifentanilo.
- Remifentanilo es un agonista del receptor opioide μ administrado por vía endovenosa y empleado para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia. Se trata de un anestésico potente de rápida acción y corta duración, siendo el inicio de su actividad anestésica dentro del primer minuto de haber sido administrado, y una duración del efecto menor a 10 minutos. Dada la farmacocinética de remifentanilo, la vida media de este medicamento es independiente de dosis, duración de la infusión y edad del paciente. Remifentanilo es metabolizado en un 95% por esterasas en la sangre y los tejidos, en contraste con fentanilo, que tiene un metabolismo hepático. Sus características brindan la alternativa de utilizar anestesia general (i.e. completamente endovenosa), en lugar de anestesia balanceada (i.e. mezcla de inhalatoria y endovenosa).
- En la actualidad, EsSalud cuenta con fentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia balanceada 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 pacientes adultos o niños sometidos a trasplante hepático. Por ello, se expone en el presente dictamen preliminar evidencia indirecta que pueda ayudar a responder a la pregunta PICO de interés. Así, se ha incluido una guía de práctica clínica de (GPC) de Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APA), una revisión sistemática (RS) de la comparación entre remifentanilo y otros opioides en pacientes sometidos a anestesia, un meta-análisis (MA) del uso de remifentanilo en comparación con otros opioides en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de la comparación entre remifentanilo y fentanilo en neonatos.
- La RS por Komatsu et al, sugiere similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo, así como 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 que se observó fue similar entre los opioides, presentado con mayor frecuencia 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, 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, entre los cuales se encuentra fentanilo. 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 identificó y reportó similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo, sugiriendo 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.
- 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 esterases) 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, 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.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de remifentanilo como componente de la anestesia en trasplante hepático, según lo establecido en el anexo 1. 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.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

La presente evaluación de tecnología expone la evidencia encontrada acerca de la eficacia y seguridad de remifentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia durante el trasplante hepático. De acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016** el Dr. Félix Carrasco Mascaró, médico cirujano del servicio de Trasplante de Órganos Sólidos de la Red Asistencial Rebagliati, ha hecho llegar al Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (IETSI) la solicitud de uso fuera del petitorio de remifentanilo según la pregunta PICO mostrada a continuación:

Población	Pacientes adultos y pediátricos en lista de espera para trasplante hepático, con deterioro reserva funcional hepática y que tienen riesgo de soporte ventilatorio mecánico prolongado .
Intervención	Remifentanilo clorhidrato: frasco 5mg/10ML. Uso en infusión endovenosa con dosis en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal durante cirugía y post-operatorio inmediato.
Comparador	Fentalino citrato: frasco 0.5mg/10ML.
Outcomes	Menor depresión respiratoria tras el final de cirugías prolongadas, con lo que se reduce marcadamente tiempo de ventilación mecánica, permitiendo el destete temprano y evitar complicaciones respiratorias, especialmente neumonía asociada al ventilador.

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con el médico solicitante el Dr. Félix Carrasco Mascaró, médico cirujano del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martens y el Dr. Gabriel Vidal Domínguez, médico internista del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, quienes realizaron los ajustes necesarios a la pregunta PICO de interés con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Población	Pacientes niños y adultos con indicación de trasplante hepático.
Intervención	Remifentanilo.
Comparador	Fentanilo.
Outcomes	Dosis de vasopresores. Inducción y mantenimiento de la anestesia. Morbilidad. Mortalidad. Tiempo de extubación. Eventos adversos .

B. ASPECTOS GENERALES

Desde los primeros intentos de trasplante hepático, a nivel mundial, en los años 60s, las investigaciones sobre técnicas para mejorar los diferentes aspectos de este procedimiento han ido en aumento, de la mano con la frecuencia de trasplantes a nivel mundial. Las causas de daño hepático que pueden resultar en la necesidad de trasplante hepático son múltiples; sin embargo, solo un pequeño porcentaje de pacientes es candidato a trasplante. Adicionalmente, una gran limitante para los trasplantes es la disponibilidad de donantes. En EsSalud, a nivel nacional, la frecuencia de trasplantes hepático se estima en aproximadamente 30 casos al año, los cuales se llevan a cabo únicamente en los Hospitales Nacionales Edgardo Rebagliati, Guillermo Almenara en Lima, y Ramiro Prialé en Huancayo.

La inducción y mantenimiento de la anestesia es necesaria para el trasplante hepático, involucrando un conjunto de medicamentos entre los cuales se encuentran los analgésicos que pueden ser administrados por vía inhalatoria como fentanilo o por vía endovenosa como remifentanilo. En la actualidad, EsSalud cuenta con fentanilo como el opioide empleado para trasplante hepático en adultos y niños. Fentanilo es un opioide de acción rápida, metabolizado principalmente por el hígado (Labroo et al. 1997). Según el SAP/R3, la institución viene adquiriendo la ampolla de fentanilo 50 ug/10mL a un costo de S/. 1.47.

Si bien fentanilo es un medicamento eficaz y seguro, los especialistas solicitan la aprobación de uso fuera del peticitorio de remifentanilo, afirmando que podría ofrecer un beneficio adicional en el manejo de los pacientes sometidos a cirugías mayores, especialmente en aquellos sometidos a trasplante hepático. En este sentido los especialistas mencionan que las desventajas del uso de fentanilo son principalmente: 1) el metabolismo hepático de fentanilo, el cual implica que el hígado injuriado se recupere más lentamente frente a la necesidad de metabolizar al opioide desde el instante en que se finaliza el trasplante y éste recupera funcionalidad; 2) el metabolismo hepático de fentanilo genera su acumulación en la sangre, lo cual prolonga el

tiempo hasta que el paciente recupera consciencia y ser extubado, más allá del tiempo requerido de anestesia para llevar a cabo la cirugía; y 3) se trata de un agente analgésico administrado por vía inhalatoria que se emplea en conjunto con dosis elevadas de gas anestésico (i.e. sevoflurano), lo cual se ha visto que contamina el ambiente operatorio y a los profesionales de la salud presentes.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Remifentanilo es un agonista del receptor opioide μ administrado por vía endovenosa y empleado para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia (James et al. 1991). Se trata de un analgésico opioide potente de rápida acción y corta duración, siendo el inicio de su actividad analgésica dentro del primer minuto de haber sido administrado y la duración del efecto menor a 10 minutos (Jhaveri et al. 1997; Egan et al. 1993; Glass et al. 1993). La corta duración de su efecto se debe a que este fármaco es metabolizado principalmente (95%) por esterases no específicas en la sangre y los tejidos (Tegeder, Lötsch, and Geisslinger 1999), mientras que su metabolismo hepático es mínimo (Michelsen and Hug 1996). Dada la farmacocinética de remifentanilo, la vida media de este medicamento es independiente de dosis, duración de la infusión y edad del paciente.

En el 1996 la FDA aprobó el uso de remifentanilo (Ultiva ®) como 1) agente analgésico durante la inducción y mantenimiento de anestesia general tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios; 2) agente analgésico como continuación de la anestesia en el periodo postoperatorio inmediato en pacientes adultos bajo la supervisión de un anestesiólogo; 3) componente analgésico para la anestesia monitoreada en pacientes adultos.

Tabla N° 01: Registro Sanitario del Compuesto activo remifentanilo – DIGEMID

Registro Sanitario	Nombre	Composición	Forma Farmacéutica	Precio por 1 ampolla ¹	Vigencia
EE00896	Remifentanilo	5mg	Polvo para solución inyectable	125.76	03/2020
EE02356	Remifentanilo	5mg	Polvo para solución inyectable	125.76	11/2020

¹ Fuente: Precio según el SAP/R3, de acuerdo a compras realizadas por EsSalud en el 2013.

Remifentanilo es administrado por vía endovenosa a diferentes dosis, tanto para inducción como para mantenimiento de la anestesia, dependiendo del peso del paciente. Cada ampolla de 5mg de remifentanilo tiene un costo de S/. 125.76. El costo del uso de remifentanilo como anestésico para una cirugía prolongada, como la de trasplante hepático, en un niño entre 8 y 20 kg sería de aproximadamente S/. 628.80, correspondiente a 5 ampollas. En el caso de adultos, se utilizan alrededor de 10 ampollas, lo cual implica un costo aproximado de S/. 1257.6.

Advertencias de la etiqueta (FDA):

- El uso de Ultiva® administrada como epidural o intratecal se encuentra contraindicado dada la presencia de glicina en la formulación.
- El uso de Ultiva® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al remifentanilo (ejm. anafilaxis).
- El uso concomitante de Ultiva® con benzodiazepinas u otro depresor del sistema nervioso central como analgésicos postoperatorios incrementa el riesgo de: hipotensión, sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.
- El uso concomitante de Ultiva® y agentes serotoninérgicos aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, el cual es potencialmente mortal. Por ello, se debe discontinuar el uso de Ultiva® si se sospecha de síndrome serotoninérgico.
- El uso de Ultiva® puede generar rigidez del músculo esquelético, esto estará en función de la dosis y velocidad de la administración, también puede generar bradicardia e hipotensión.
- Existe riesgo de percepción intraoperatoria con el uso de Ultiva® en pacientes menores de 55 años cuando esta se administra junto con propofol.
- El uso de Ultiva ® aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 1\%$) asociados al uso de Ultiva® en pacientes adultos son depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión, rigidez muscular, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, mareos, disturbios de la visión, cefaleas, apnea, prurito, taquicardia, dolor post-operatorio, hipertensión, agitación e hipoxia.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de remifentanilo como anestésico en trasplante hepático en las bases de datos de PubMed, TRIPDATABASE, The Cochrane Library, y www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), y especializados en anestesiología como Canadian Anesthesiologists Society (CAS), Canadian Pediatric Anesthesia Society (CPAS), American Society of Anesthesiologists (ASA), International Anesthesia Research Society (IARS), European Society of Anesthesiologists (ESA), Society for Pediatric Anesthesia (SPA), World Federation of Societies of Anesthesiologists (WFSA), American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA), Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APA), Royal College of Anaesthetists (RCA), and American Association for the study of Liver Diseases (AASLD).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH¹ y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés:

Surgery (término MeSH), liver transplantation (MeSH), surgery (término general), liver (término general), major abdominal surgery (término general).

La solicitud de uso de remifentanilo que ha llegado al IETSI es exclusivamente para la población que requiere trasplante hepático.

Intervención:

"remifentanil [Supplementary concept]" (término MeSH), remifentanil (término general).

¹MeSH es el acrónimo de Medical Subject Headings que es el nombre del vocabulario controlado por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos y que se emplea para la indexación de artículos en PubMed.

Comparador:

“fentanyl [Supplementary concept]” (término MeSH), fentanyl (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

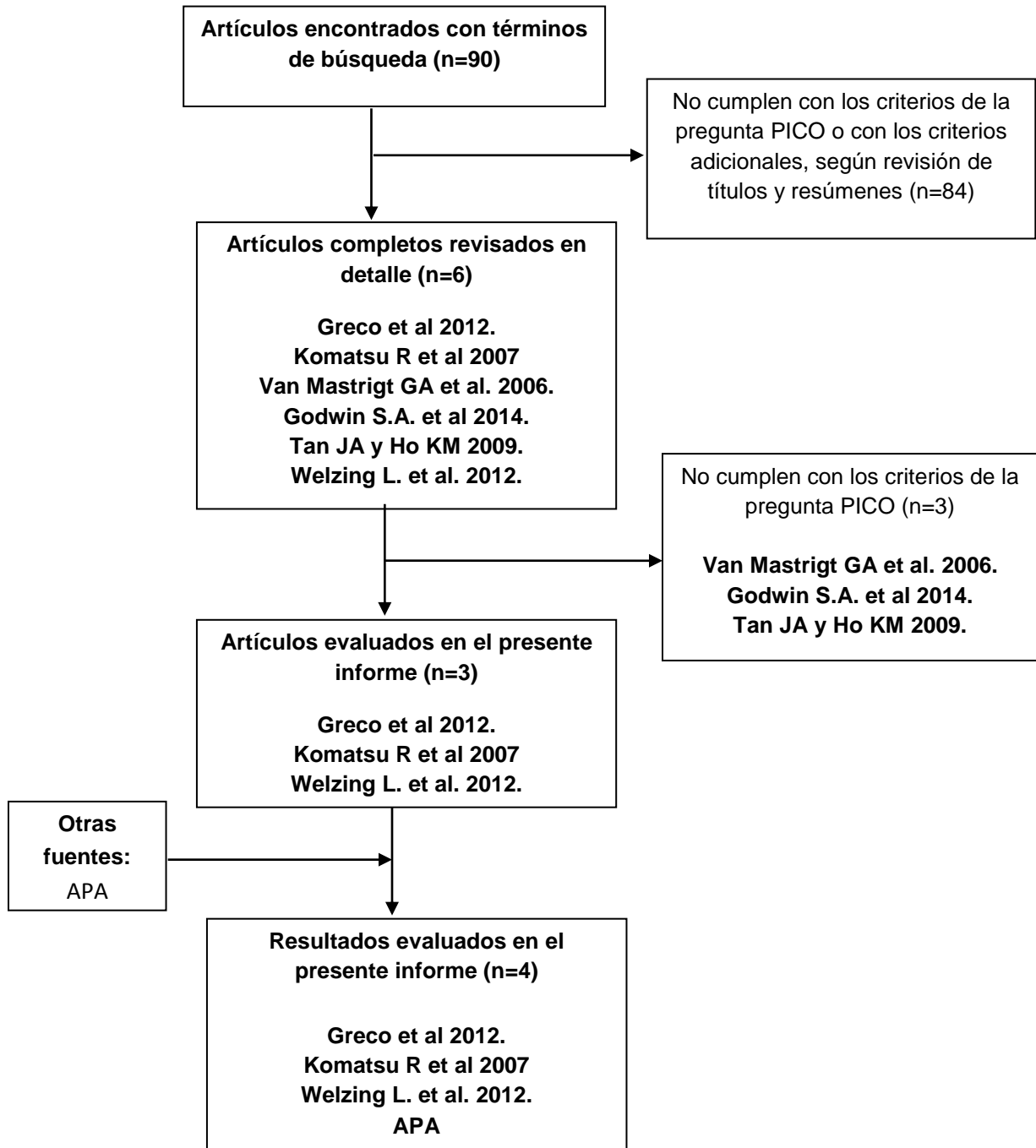
Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente, se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o meta-análisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de remifentanilo en la inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

i. Guías de práctica clínica:

- **Incluidas:**

- Association of Pediatric Anesthetists of Great Britain and Ireland.

- **No incluídas:**

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
Esta GPC se refería al uso de remifentanilo; sin embargo, esta no fue incluida en el presente dictamen preliminar debido a que es una GPC específicamente sobre sedación consciente, mientras que el interés de la pregunta PICO del dictamen está en la población sometida a operaciones donde el paciente se encuentra inconsciente.
- Royal College of Anaesthetists.
No fue incluida debido a que se refirió al uso de anestésicos regionales únicamente.

Adicionalmente, se identificaron GPCs del uso de anestesia en el parto, las cuales no fueron incluidas por no incluir anestesia.

ii. Revisiones sistemáticas y meta-análisis:

- **Incluídas:**

- **Greco et al 2012.** Se incluyó un meta-análisis del uso de remifentanilo, en comparación con otros opioides, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca a manera de evidencia indirecta (Greco et al. 2012).
- **Komatsu R et al 2007.** Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. (Komatsu et al. 2007)

- **No incluidas:**

- **Van Mastrigt GA et al. 2006.** Does fast-track treatment lead to a decrease of intensive care unit and hospital length of stay in coronary artery bypass patients: a meta-regression of randomized clinical trials? (van Mastrigt et al. 2006). Esta RS no incluye una comparación entre remifentanilo y fentanilo u otros opioides, ni se refiere a la población de interés de la pregunta PICO.
- **Godwin S.A. et al 2014.** Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. (Godwin et al. 2014). Esta RS no fue considerada como parte de los resultados del presente dictamen preliminar por referirse al uso de anestesia y sedación en el departamento de emergencia, lo cual no coincide con la población de la pregunta PICO correspondiente a pacientes sometidos a trasplante hepático.
- **Tan JA y Ho KM 2009.** Use of remifentanil as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis (Tan and Ho 2009). Este MA no fue incluido en el dictamen por no referirse a una comparación con fentanilo ni otros opioides.

iii. **Ensayos clínicos aleatorizados:**

- **Incluidos:**

- **Welzing L. et al. 2012.** Remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. (Welzing et al. 2012)

- **No incluidos:**

- **Muellejans et al 2006.** Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmaco-economic trial. (Muellejans et al. 2006). No fue incluido en el presente dictamen por tratarse de uso post-operatorio y no intra-operatorio como lo requiere la pregunta PICO.
- **Myles PS. et al 2002.** Remifentanil, fentanyl, and cardiac surgery: a double-blind, randomized, controlled trial of costs and outcomes (Myles et al. 2002). No se incluyó por no evaluar los desenlaces de interés y tratarse de una población diferente a la de interés de la pregunta PICO.
- **Yang H. et al 2004.** Induction with sevoflurane-remifentanil is comparable to propofol-fentanyl-rocuronium in PONV after laparoscopic surgery (Yang et al. 2004). No se incluyó en el dictamen porque solo evaluó el remifentanilo en comparación con fentanilo sobre la frecuencia de náuseas y vómitos post-operatorios.

- **Engoren et al 2001.** A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia(Engoren, Luther, and Fenn-Buderer 2001). No está disponible

iv. Costo-efectividad:

No se incluyeron estudios de costo-efectividad debido a que hacen referencia a comparaciones en países norteamericanos y europeos, cuyos contextos no necesariamente se asemejan al nuestro. Asimismo, los estudios encontrados son de hace 15 años o más, por lo que los precios utilizados en los análisis de costo-efectividad se encuentran desactualizados. Adicionalmente, contamos con información de costos obtenida de la Red Almenara, la cual es más informativa para la presente evaluación. Los siguientes estudios fueron identificados, pero no fueron incluidos:

- **Reddy et al 2002.** Cost analysis of fentanyl and remifentanil in coronary artery bypass graft surgery without cardiopulmonary bypass (Reddy et al. 2002). No está disponible
- **Beers et al 2000.** A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. (Beers et al. 2000). No está disponible.
- **Hogue et al 1999.** Cost analysis of remifentanil and fentanyl for neurosurgical anesthesia. (Hogue et al. 1999). No está disponible.
- **Epple et al 2001.** Comparative analysis of costs of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanil vs. balanced anaesthesia with isoflurane and fentanyl (Epple et al. 2001).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good Practice in postoperative and procedural pain management. 2nd Edition. 2012 (Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2012).

Los elaboradores de la GPC de APA recomiendan que, para cirugías mayores, se emplee opioides intravenosos ya sea en infusión continua, (Recomendación de Grado A²). Así, se puede notar que la GPC no recomienda un opioide por encima de otro en el manejo de la anestesia en cirugías mayores en la población pediátrica, pero si recomienda el uso de opioides intravenosos, no inhalatorios.

La gradación de la evidencia se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (“Guideline Development Process” 2017).

En cuanto a la relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, cabe mencionar que la GPC no hace mención a trasplantes específicamente, tal como lo requiere la pregunta PICO. Asimismo, no se refiere específicamente a la anestesia general en sus recomendaciones, sino a un conjunto de procedimientos que la requieren, englobados bajo el término “cirugía intra-abdominal mayor”. En este sentido, las recomendaciones no son específicas para la condición de interés del presente dictamen preliminar. Asimismo, la GPC se centra en la población pediátrica, mientras que la población de interés de la pregunta PICO incluye niños y adultos. Sin embargo, se rescata que la GPC de APA recomienda a los anestésicos opioides endovenosos, sin mencionar opioides inhalatorios, para el manejo de cirugías mayores en la población pediátrica.

ii. Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

No se identificaron meta-análisis que evaluaran el uso de remifentanilo en comparación con fentanilo en los pacientes sometidos a trasplante hepático tal como lo requiere la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Por ello, se presentan a continuación los meta-análisis encontrados relacionados al uso de remifentanilo en comparación con fentanilo en anestesia, sin hacer distinción entre los procedimientos. Así, se incluyó una RS con análisis cuantitativo de la comparación entre remifentanilo y otros opioides (i.e., fentanilo, sultenfanilo y alfentanilo) en pacientes sometidos a anestesia general ya que se acerca a la población de interés del dictamen, aunque no sea específicamente en trasplante hepático; una RS con MA del uso de remifentanilo en comparación con otros opioides en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por evaluar variables de relevancia para el dictamen;

² La graduación A corresponde a por lo menos un MA, RS o ECA considerado como nivel de evidencia 1++ de acuerdo a los criterios descritos por los elaboradores de la GPC, y esta debe ser directamente aplicable a la población blanco; o a una RS de ECAs o cuerpo de evidencia que incluya principalmente estudios de calidad 1+ que sean directamente aplicables a la población blanco y muestre consistencia entre sus resultados. Bajo los criterios de la GPC, la evidencia de calidad 1++ corresponde a MA, RS o ECA con muy bajo riesgo de sesgo; y la evidencia de calidad 1+ corresponde a MA, RS o ECAs bien elaborados, o ECAs con bajo riesgo de sesgo.

Komatsu R et al. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. 2007

(Komatsu et al. 2007).

La RS tuvo como objetivo realizar un análisis cuantitativo de los resultados de ECAs que compararon el uso de remifentanilo con otros opioides de corta duración (i.e., fentanilo, alfentanilo o sulfentanilo) en pacientes sometidos a anestesia general. Los resultados reportados en el presente resumen y análisis del estudio por Komatsu et al, se centran en las comparaciones entre remifentanilo y fentanilo cuando estas son especificadas, ya que son las de interés para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Sin embargo, las comparaciones entre remifentanilo y fentanilo no se reportan en el artículo de manera independiente para todas las variables evaluadas, por lo que, en algunos casos, se consideran también las comparaciones entre remifentanilo y los tres opioides de comparación en conjunto. La RS identificó 11 estudios de comparaciones entre remifentanilo y fentanilo específicamente.

Con respecto a la población considerada en la RS, cabe resaltar que ésta no se ajusta exactamente a la población de interés de la pregunta PICO del dictamen ya que incluye a pacientes sometidos a anestesia general durante diversas cirugías, y no se centra en trasplante hepático tal como lo especifica la población del dictamen. Por ello, la RS constituye evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO en cuestión.

Las variables evaluadas corresponden tanto al periodo intra-operatorio como a las consecuencias post-operatorias del uso intra-operatorio de los diferentes opioides. Así, se tiene que las variables intra-operatorias evaluadas incluyen los indicadores de inducción y mantenimiento de anestesia (percepción intra-operatoria, rigidez y anestesia inadecuada), y las variables hemodinámicas (hipertensión, hipotensión, taquicardia, bradicardia, requerimiento de vasopresores, requerimiento de anticolinérgicos, requerimiento de antihipertensivos, presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca). Por otro lado, las variables post-operatorias incluyen la analgesia post-operatoria, los eventos adversos (náuseas, vómitos, escalofríos, depresión respiratoria y requerimiento de naloxona), y el tiempo de recuperación (tiempo hasta que el paciente responde a una orden, tiempo hasta la extubación, tiempo hasta la ventilación espontánea, tiempo hasta la ventilación adecuada).

El análisis estadístico empleado en el MA consideró el cálculo del riesgo relativo (RR) para las variables dicotómicas, y de la diferencia de medias ponderada (DMP) para las variables continuas, en ambos casos acompañados de los respectivos intervalos de confianza al 95%. Para ello utilizaron modelos de efectos aleatorios, de manera que se consideró la heterogeneidad entre los estudios incluidos. Sin embargo, una aproximación más adecuada

habría sido evaluar la heterogeneidad y determinar el tipo de modelo más apropiado en base a ello, es decir, si correspondía un modelo de efectos aleatorios o uno de efectos fijos para las diferentes variables.

Variables intra-operatorias:

Inducción y mantenimiento de la anestesia

Se observó riesgo similar de percepción intra-operatoria entre los pacientes que recibieron remifentanilo y los que recibieron fentanilo (RR:0.32, IC95%: 0.07-1.53). En este análisis se incluyeron 4 estudios con estimados homogéneos entre sí (I^2 : 0%).

En cuanto a la comparación entre remifentanilo y otros opioides (fentanilo, alfentanilo y sulfentanilo), el artículo reporta un menor riesgo de anestesia inadecuada a lo largo de todo el periodo anestésico en aquellos que recibieron remifentanilo (RR:0.65, IC95%: 0.48-0.87, $p=0.004$), aunque cabe mencionar que la heterogeneidad entre los estudios fue estadísticamente significativa ($p>0.001$).

Los resultados de las variables de inducción y mantenimiento de la anestesia indican que la eficacia es similar entre remifentanilo y fentanilo, y entre remifentanilo y otros opioides en general en cuanto al logro de una anestesia adecuada.

Variables hemodinámicas

Los resultados de las variables hemodinámicas se reportan únicamente como una comparación entre remifentanilo y otros opioides. Así, se observa que el uso de remifentanilo está asociado a una menor frecuencia de hipertensión (RR: 0.60, IC95%: 0.46-0.78, $p=0.0002$), aunque con heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios ($p=0.007$), en comparación con fentanilo, alfentanilo o sulfentanilo. Adicionalmente, se reporta un mayor riesgo de hipotensión en aquellos que recibieron remifentanilo, en comparación con los otros opioides estudiados (RR: 1.68, IC95%: 1.36-2.07, $p<0.001$), aunque también se observó heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios incluidos en el análisis de esta variable ($p=0.006$). Con respecto a la hipotensión, los expertos anestesiólogos afirman que se trata de un efecto común y fácilmente controlable durante las cirugías a través de uso de vasopresores. Asimismo, mencionan que es incluso una característica favorable de los opioides en determinadas cirugías en las que la hipotensión es requerida, como en las cirugías neurológicas.

En línea con lo mencionado sobre la presión arterial, el artículo reporta una mayor necesidad de agentes vasopresores durante la cirugía en aquellos pacientes que recibieron remifentanilo, en comparación con los otros opioides (RR: 1.40, IC95%:1.13-1.72, $p=0.002$), aunque nuevamente

se observó heterogeneidad ($p=0.03$). No se reportaron diferencias estadísticamente significativas para las variables taquicardia, bradicardia, y requerimiento de antihipertensivos o anticolinérgicos.

Los resultados de las variables hemodinámicas indican que remifentanilo se encuentra asociado a menor hipertensión y mayor hipotensión, y por lo tanto a un mayor requerimiento de vasopresores. Por otra parte, remifentanilo mostró un efecto similar al de otros opioides sobre la frecuencia de taquicardia o bradicardia, y sobre la necesidad de agentes antihipertensivos o anticolinérgicos.

Variables post-operatorias:

Analgesia post-operatoria

En línea con la corta duración de la acción de remifentanilo, el artículo reporta un mayor requerimiento de analgesia post-operatoria en los pacientes que recibieron remifentanilo, en comparación con fentanilo (RR:1.30; IC95%: 1.07-1.59), aunque se puede observar que el inferior del intervalo de confianza se encuentra muy cercano al valor nulo (1). Resultados similares se obtuvieron de la comparación entre remifentanilo y los otros opioides estudiados (RR: 1.36, IC95%:1.21-1.53, $p<0.001$).

Tiempo de recuperación

El tiempo de recuperación se evaluó únicamente como una comparación entre remifentanilo y los otros opioides en conjunto (fentanilo, alfentanilo y sulfentanilo). Así, el artículo reporta que el tiempo de extubación fue menor en aquellos que recibieron remifentanilo, en comparación con los que recibieron otros opioides (DMP: -2.03 minutos, IC95%: -2.92 a -1.14, $p<0.001$). En este punto cabe mencionar que la diferencia en el tiempo de extubación es pequeña, lo cual contrasta mucho con los resultados de otros estudios descritos posteriormente en esta sección.

Efectos secundarios

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de náuseas entre aquellos que recibieron remifentanilo y los que recibieron fentanilo (RR:1.05, IC95%: 0.99-1.12); ni entre remifentanilo y los opioides en conjunto (RR:1.03, IC95%:0.97-1.09). Por el contrario, se observó una mayor frecuencia de escalofríos asociada al uso de remifentanilo, en comparación con fentanilo (RR: 2.13, IC95%:1.65-2.74) y en comparación con otros opioides en conjunto (RR: 2.15, IC95%:1.73-2.69, $p<0.001$).

Morbilidad

No se evaluó morbilidad en el ensayo.

Mortalidad

No se evaluó mortalidad en el ensayo.

De relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, el artículo 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. 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 otros estudios. 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 por un tiempo prolongado, como es el caso del trasplante hepático.

Greco M et al. Remifentanil in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2012 (Greco et al. 2012).

Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que tuvo como objetivo evaluar los potenciales beneficios del uso de remifentanilo, en comparación con otros opioides, sobre ciertas variables de relevancia clínica en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La variable principal de interés fue el tiempo bajo ventilación mecánica, y las variables secundarias fueron duración de la estadía en el hospital y en la unidad de cuidados intensivos (UCI), mortalidad, infarto al miocardio, biomarcadores cardíacos y uso de drogas inotrópicas. No se evaluaron variables de seguridad.

La heterogeneidad y la inconsistencia entre estudios se evaluó empleando la prueba Q de Cochran y el estadístico I^2 . En los casos de alta inconsistencia estadística, las variables de interés se analizaron empleando modelos de efectos aleatorios; mientras que, en los casos de inconsistencia baja o moderada, se empleó un modelo de efectos fijos. Se incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados en el análisis final. De estos, 12 ensayos emplearon fentanilo en el grupo control, los 4 restantes emplearon sulfentanilo.

En este punto cabe resaltar que los estudios incluidos en el meta-análisis no son únicamente de una comparación entre remifentanilo y fentanilo, tal como lo requiere la pregunta PICO, sino que también se han incluido comparaciones entre remifentanilo y otro opioide (i.e. sulfentanilo). Esto quiere decir que los estimados globales no responden directamente a la comparación en la pregunta PICO. A esto se suma que las poblaciones de los ensayos incluidos en el meta-análisis son de pacientes sometidos a cirugía cardíaca y no hepática, siendo esta última la requerida por la pregunta PICO. Por ello, el meta-análisis por Greco M. et al, describe y analiza a manera de evidencia indirecta de los efectos de remifentanilo relativa a fentanilo en la población sometida a trasplante hepático.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

No se evaluó inducción y mantenimiento de la anestesia

Tiempo de extubación

En el meta-análisis no se evaluó tiempo de extubación. Sin embargo, se evaluaron otras variables asociadas a la recuperación post-operatoria como tiempo requerido en ventilación mecánica, y tiempo de hospitalización y en UCI.

Así, el meta-análisis reportó que el uso de remifentanilo se encuentra asociado a una reducción estadísticamente significativa en el tiempo que el paciente requiere de ventilación mecánica luego de la operación, en comparación con otros opioides (diferencia de medias ponderada= -139 minutos, IC95%= -244 a -32, $p= 0.01$). Sin embargo, existe alta heterogeneidad estadística entre los estudios con respecto a esta variable ($p<0.001$, $I^2= 89\%$), lo cual es un indicador de inconsistencia entre los estudios en cuanto al estimado de efecto obtenido.

La duración de la hospitalización post-operatoria fue menor en los pacientes que recibieron remifentanilo, en comparación con otros opioides (diferencia de medias ponderada= -1.08 días, IC95%= -1.60 a -0.57, $p<0.0001$), aunque se observó heterogeneidad moderada entre los estudios ($p=0.004$, $I^2=71\%$).

Por otra parte, no se observaron diferencias significativas en el tiempo de estadía en UCI entre remifentanilo y otros opioides (diferencia media=-0.24 horas, IC95%= -1.49 a 1, $p=0.70$). Para esta variable se reportó baja heterogeneidad entre los estudios ($p=0.72$, $I^2= 0\%$).

Dosis de vasopresores

No se evaluó la dosis de vasopresores en el meta-análisis.

Morbilidad

No se evaluó la morbilidad en el meta-análisis.

Mortalidad

El estudio reporta que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los que recibieron remifentanilo y aquellos que recibieron otros opioides (OR=0.76, IC95%=0.17-3.38, p=0.72). Además, se observó baja heterogeneidad entre los estudios en cuanto a los estimados de mortalidad (p=0.35, I²=5%). Con respecto a esta variable cabe mencionar que, los tiempos de seguimiento en los ensayos fueron cortos.

Eventos adversos

No se evaluaron eventos adversos aparte de la mortalidad en el meta-análisis.

De relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen, los resultados del MA 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, y a un menor riesgo de contraer infecciones intrahospitalarias (Fagon et al. 1989; Torres et al. 1990).

iii. Ensayos clínicos aleatorizados: remifentanilo vs fentanilo

No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados que comparen remifentanilo con fentanilo en una población de pacientes sometidos a trasplante hepático. Por ello, se presentan a continuación los ensayos encontrados de una comparación entre remifentanilo y fentanilo como parte de regímenes de sedación para otros procedimientos.

Welzing L. et al. Remifentanil/midazolam versus fentanyl/midazolam for analgesia and sedation of mechanically ventilated neonates and young infants: a randomized controlled trial. 2012 (Welzing et al. 2012).

Ensayo clínico piloto, aleatorizado, doble ciego sobre la eficacia y seguridad de remifentanilo, en comparación con fentanilo, en 24 niños menores de 60 días que fueron intubados en las últimas 12 horas y requirieron ser anestesiados para el uso de ventilación mecánica por 12-96 horas. Los niños fueron aleatorizados a recibir regímenes anestésicos con remifentanilo o fentanilo. La aleatorización fue realizada empleando una lista de aleatorización generada en computadora. Para mantener el ciego de la aleatorización, los fármacos (i.e. remifentanilo y fentanilo) fueron diluidos de manera que una tasa de infusión de 0.5 ml/h correspondió a 3 µg/kg/h de remifentanilo o 1 µg/kg/h de fentanilo.

En este punto es importante mencionar que la población incluida en este ensayo por Welzing et al, no encaja por completo en la población de interés del presente dictamen preliminar. Así, mientras que la población del ensayo incluye únicamente a niños menores de 60 días de edad,

la población de interés de la pregunta PICO abarca a niños y adultos. Más aún, cabe resaltar que los trasplantes de hígado en EsSalud solo se llevan a cabo en niños con peso corporal mayor a 8 kilos y/o mayores de 6 meses, los niños menores son enviados al extranjero para ser trasplantados. En este sentido, la población del ensayo escapa a la población que puede ser trasplantada en EsSalud. Sin embargo, es posible extrapolar estos resultados a la población en general (niños y adultos) con ciertas limitaciones.

Una limitación adicional del estudio es el tamaño muestral pequeño, y que este fue elegido en base al criterio de los investigadores y no por un cálculo basado en data de estudios anteriores. Esto implica que no se conoce a priori el poder estadístico alcanzado con dicho tamaño muestral. El tamaño muestral es particularmente relevante en el periodo de seguimiento y evaluación de las variables de seguridad, ya que, debido a que no todos los pacientes requirieron el mismo tiempo de ventilación mecánica, estos salieron del estudio en diferentes momentos. Por ello, las mediciones posteriores a las 24h tuvieron cada vez menos pacientes, llegando a un tamaño muestral total de 7 a las 72 horas (fentanilo= 2, remifentanilo=5). Por ello, los estimados puntuales (medianas) son menos informativos después de las 24 horas.

La variable principal del estudio fue el tiempo de extubación, el cual se definió como el tiempo desde que se detuvo la infusión del fármaco hasta la extubación. Las variables secundarias del estudio fueron: la eficacia evaluada a través del puntaje de Hartwig³; y la seguridad evaluada a través de variables hemodinámicas e incidencia de eventos adversos.

El análisis estadístico es exploratorio y descriptivo. La comparación entre grupos para la variable principal (tiempo de extubación) fue realizada empleando la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney; mientras que la variable de eficacia (i.e. puntaje de Hartwig) fue evaluada a través de una T de Student. Los análisis se llevaron a cabo tanto en la población por intención a tratar, como en la población por protocolo.

Con respecto al análisis estadístico, el estudio menciona que un paciente debió ser retirado de la población por intención a tratar debido a que no se logró el efecto anestésico predeterminado en el protocolo de estudio a pesar de recibir las máximas dosis permitidas de remifentanilo y midazolam. Asimismo, dos pacientes debieron ser retirados de la población por protocolo debido a violaciones al protocolo. Con ello, los autores concluyen que 23 pacientes constituyeron la población por intención a tratar, y 21 pacientes la población por protocolo. En este punto cabe mencionar que, al retirar a un paciente de la población por intención a tratar esta deja de serlo, ya que la definición de la población por intención a tratar es que incluye a todos aquellos que fueron aleatorizados, sin importar si recibieron tratamiento o pudieron ser evaluados posteriormente a la aleatorización. En este sentido, la verdadera población por intención a tratar es aquella que incluye a los 24 niños aleatorizados. El analizar únicamente a

³ El puntaje de Hartwig es el puntaje diseñado para evaluar el grado de sedación en niños y neonatos(Hünseler et al. 2011).

23 pacientes debilita el efecto deseable de la aleatorización de alcanzar grupos de comparación balanceados, y dado que el tamaño muestral es pequeño, la pérdida de un paciente es significativa y puede introducir sesgo en los estimados, sobre todo si el paciente no ha sido perdido aleatoriamente sino por una razón que podría estar relacionada al medicamento. En este caso, el niño fue retirado porque el medicamento no tuvo el efecto esperado y este no alcanzó el nivel de analgesia predeterminada en el protocolo del estudio.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

Se reporta que remifentanilo y fentanilo tuvieron similar capacidad anestésica. Así, el porcentaje de medidas que indicaron un nivel óptimo de analgesia (puntaje de Hartwig 9-13) fue, en promedio, 66.4% en el grupo que recibió remifentanilo y 70.2% en el grupo que recibió fentanilo ($p=0.743$).

Tiempo de extubación

El estudio reporta que el tiempo de extubación fue estadísticamente menor en el grupo que recibió remifentanilo, en comparación con el grupo que recibió fentanilo, tanto en el análisis de la población por intención a tratar como en la población por protocolo. En el análisis por intención a tratar se encontró que la mediana de extubación fue de 80 minutos (RIQ= 15.0-165.0) en el grupo con remifentanilo y 782.5 minutos (RIQ= 250.8-1875.0) en el grupo que recibió fentanilo ($p=0.005$). De manera similar, en el análisis por protocolo se encontró que la mediana de extubación fue de 80 minutos (RIQ= 15.0-165.0) en el grupo con remifentanilo y 782.5 minutos (RIQ= 340.3-1863.8) en el grupo que recibió fentanilo ($p=0.004$).

Es importante mencionar nuevamente que la población considerada por los autores como la población por intención a tratar no incluye a todos los pacientes aleatorizados y por lo tanto se encuentra sujeto a sesgo.

Dosis de vasopresores

No se evaluó dosis de vasopresores en el ensayo.

Morbilidad

No se evaluó morbilidad en el ensayo.

Mortalidad

No se evaluó mortalidad en el ensayo.

Eventos adversos

Se encontró que la frecuencia cardíaca fue mayor en el grupo que recibió remifentanilo durante las primeras 24 horas, en comparación con el grupo que recibió fentanilo ($p=0.002$). Pasadas las 24 horas ambos grupos presentaron medianas de frecuencia cardíaca similares durante los

3 días de seguimiento, aunque no se muestran los valores p de estas comparaciones. Adicionalmente, no hubo episodios de bradicardia.

Con respecto a esta variable hay que resaltar que las mediciones posteriores a las primeras 24 horas fueron realizadas en un número decreciente de participantes, por lo que puede que las diferencias entre los grupos no sean apreciables debido al bajo poder estadístico dado por el tamaño muestral pequeño. De todos modos, se rescata que no se observaron eventos de bradicardia, lo cual no da cuenta de una comparación entre remifentanilo y fentanilo, pero si da una idea del perfil de seguridad de ambos medicamentos.

De relevancia para la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el ECA reporta similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo en neonatos, y sugiere un beneficio del uso de remifentanilo en cuanto al tiempo de extubación. Esto es particularmente relevante debido a que un menor tiempo de extubación se encuentra asociado a un menor riesgo de contracción de infecciones intrahospitalarias, las cuales puede ser letales.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo como parte de la anestesia balanceada durante el trasplante hepático, en comparación con fentanilo.

Fentanilo es el opioide empleado para analgesia continua durante las cirugías de larga duración en la institución. Este es metabolizado en el hígado y es eliminado por vía renal. Por ello, la vida media de fentanilo se encuentra entre 3 y 25 horas. Por el contrario, remifentanilo es metabolizado en el plasma y en los tejidos por esterasas no específicas hasta metabolitos sin acción analgésica. Dado su rápido metabolismo, remifentanilo tiene una vida media entre 4 y 10 minutos, incluso luego de infusión constante por largos periodos de tiempo (>8 horas), por lo que este no se acumula en el organismo.

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. Por ello, el metabolismo extrahepático de remifentanilo podría suponer un beneficio para los pacientes con enfermedad hepática o candidatos a trasplante hepático.

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 ayudar a responder a la pregunta PICO de interés. Así, se ha incluido una GPC de APA sobre el manejo del dolor intra- y post-operatorio en la población pediátrica, 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 con requerimiento de ventilación mecánica.

La GPC identificada recomienda el uso de opioides, sin distinción entre los diferentes tipos, para el manejo de la anestesia en el marco de cirugías generales o mayores. Se resalta que los opioides recomendados son endovenosos en general y no inhalatorios. La recomendación fue graduada como el mejor nivel de evidencia, el cual corresponde a MA, RS o ECAs con muy bajo riesgo de sesgo.

La RS por Komatsu et al, identificada como evidencia indirecta y sugiere similar eficacia entre remifentanilo y fentanilo (RR:0.32, IC95%: 0.07-1.53), y entre remifentanilo y otros opioides (RR:0.65, IC95%: 0.48-0.87, p=0.004), mientras que la hemodinámica presenta ciertas

diferencias en variables manejables durante el proceso intra-operatorio. 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 evaluado a través del tiempo hasta extubación (DMP: -2.03 minutos, IC95%: -2.92 a -1.14, $p < 0.001$), aunque este es de pequeña magnitud, sobre todo en comparación con los otros estudios identificados en el presente dictamen. Finalmente, el perfil de seguridad se observa similar entre los opioides, con una mayor frecuencia de escalofríos asociada al uso de remifentanilo en comparación con fentanilo (RR: 2.13, IC95%: 1.65-2.74). 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, como es el caso del trasplante hepático.

El MA por Greco M et al, identificado evalúa los potenciales beneficios del uso de remifentanilo en el contexto de cirugía cardíaca, en comparación con otros opioides, por lo que es incluido también como evidencia indirecta. En este MA reportan que remifentanilo ofrece un beneficio relacionado al tiempo de recuperación post-operatorio. Esto se ve reflejado en un menor tiempo de requerimiento de ventilación mecánica luego de la operación en aquellos que recibieron remifentanilo, en comparación con otros opioides (DMP= -139 minutos, IC95%= -244 a -32, $p = 0.01$). Aunque la heterogeneidad entre los estudios incluidos en el MA es alta, indicando inconsistencia entre estos. Adicionalmente, se reportó una menor duración de la hospitalización posterior a la cirugía en el grupo con remifentanilo, en comparación con otros opioides (DMP= -1.08 días, IC95%= -1.60 a -0.57, $p < 0.0001$). En este caso, la heterogeneidad entre los estudios fue moderada. Por otro lado, el meta-análisis no encontró diferencias en la duración de la estadía en UCI entre remifentanilo y otros opioides (diferencia media=-0.24 horas, IC95%= -1.49 a 1, $p = 0.70$). Este resultado fue consistente entre los estudios incluidos. Estos resultados sugieren un potencial beneficio adicional del uso de remifentanilo relacionado a una recuperación más rápida, y por lo tanto a menor tiempo de hospitalización y menor riesgo de infecciones intrahospitalarias asociadas a la intubación y la ventilación mecánica, las cuales en algunos casos pueden ser letales.

Con respecto al ECA identificado, éste reportó un menor tiempo de extubación en aquellos que recibieron remifentanilo, en comparación con fentanilo (80 minutos, RIQ= 15.0-165.0 vs 782.5 minutos, RIQ= 250.8-1875.0; $p = 0.005$). Como se mencionó el menor tiempo de extubación es de particular relevancia ya que conlleva a un menor tiempo de hospitalización lo cual no solo se traduce en menor riesgo de contraer infecciones intrahospitalarias sino también en una disminución del costo del procedimiento para la institución. En cuanto a la capacidad anestésica de los fármacos, el ECA reportó que esta fue similar entre remifentanilo y fentanilo. Así, el porcentaje de medidas que indicaron un nivel óptimo de analgesia (puntaje de Hartwig 9-13) fue, en promedio, 66.4% en el grupo que recibió remifentanilo y 70.2% en el grupo que recibió fentanilo ($p = 0.743$).

La evidencia en conjunto sugiere que remifentanilo ofrece cierto beneficio sobre el tiempo de recuperación de los pacientes sometidos a anestesia general, 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.

Paralelamente, 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. Esto es respaldado por los especialistas quienes adicionalmente, y en línea con lo observado en la evidencia identificada, mencionan que remifentanilo ofrece un beneficio sobre fentanilo en los siguientes aspectos: 1) Dado el rápido metabolismo de remifentanilo existe un menor riesgo de depresión respiratoria y una recuperación más rápida del paciente post-trasplantado; 2) El uso de remifentanilo evita la necesidad de que el paciente vaya a la sala de recuperación, y más bien pase directamente a UCI; 3) El menor tiempo de recuperación reduce el riesgo de atelectacias y neumonías intrahospitalarias; y 4) Dada la acción sinérgica de remifentanilo con el resto de componentes de la anestesia balanceada, su uso permite disminuir las dosis de dichos componentes.

En este punto cabe resaltar el impacto de la reducción en las dosis de otros componentes de la anestesia balanceada. Esto es relevante en la medida en que dicha reducción de dosis se traduce en una reducción del costo total de la anestesia balanceada. Así, resultados preliminares de estudios realizados en la institución por la Dra. Tania Troncos, autora del dictamen, muestran que el costo de una cirugía de 300 minutos en una persona de 60kg donde se utiliza fentanilo tiene un costo de S/.178.38, mientras que una cirugía de la misma duración en una persona con el mismo peso que emplea remifentanilo, tiene un costo de S/. 104.49 (data no publicada). Esta reducción se da principalmente por la disminución en las dosis de sevoflurano, el anestésico empleado en la institución. Esto quiere decir entonces que el costo adicional de la ampolla de remifentanilo se ve compensado por la reducción en costos dada por la disminución en la dosis de otros medicamentos intra-operatorios, e incluso el costo total de la anestesia balanceada se ve reducido al utilizar remifentanilo, en comparación con fentanilo.

Finalmente, dado que una ampolla de 5 mg de remifentanilo tiene un costo de S/.125.76, y en una cirugía prolongada, como la de trasplante hepático, se emplean aproximadamente 10 ampollas en pacientes adultos, el costo de su uso en dichas cirugías sería de alrededor de S/. 1257.6 por paciente. Además, se tiene que, de acuerdo a la opinión de expertos, aproximadamente 30 pacientes son trasplantados anualmente a nivel nacional en las unidades de trasplante hepático, por lo que el costo anual del uso de remifentanilo se estimaría en aproximadamente S/. 37,728. Si bien el costo de remifentanilo es mayor al de fentanilo, los expertos anestesiólogos autores del presente dictamen mencionan que el uso de remifentanilo

disminuye las dosis de otros componentes de la anestesia, reduciendo así el costo total de la misma. Es decir que, si bien remifentanilo en sí no es un analgésico menos costoso que la alternativa en el petitorio (i.e. fentanilo) si podría suponer un ahorro en la cirugía en general dada la reducción de las dosis de los otros componentes de la anestesia. A dicho ahorro se suma el obtenido por la reducción de la estancia hospitalaria. Así, de acuerdo con resultados preliminares del análisis de la Dra. Troncos, la estancia hospitalaria tiene un costo aproximado de S/.1000 diarios por paciente, por lo que al reducirse la estancia promedio se reducirían también los costos del trasplante.

Se concluye entonces que el uso de remifentanilo podría suponer un beneficio adicional para los pacientes que requieren un trasplante hepático, relacionado a un menor tiempo de recuperación y un menor riesgo de infecciones intrahospitalarias; y para la institución, al suponer un ahorro en el costo de los medicamentos intra-operatorios y en los costos de hospitalización.

VI. CONCLUSIONES

- 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.
- 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 esterases) 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-IETSI aprueba el uso de remifentanilo como componente de la anestesia en trasplante hepático, según lo establecido en el anexo 1. 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.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con remifentanilo y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (Según Anexo N°1):

1. Tiempo de extubación.
2. Depresión respiratoria residual post-operatoria.
3. Requerimiento de ventilación mecánica.
4. Tiempo hasta emerger de la anestesia.
5. Estancia hospitalaria.
6. Estancia en UCI.
7. Morbilidad, enfermedades infecciosas respiratorias.
8. Eventos adversos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. 2012. “Good Practice in Postoperative and Procedural Pain Management, 2nd Edition.” *Paediatric Anaesthesia* 22 Suppl 1 (July): 1–79. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03838.x.
2. Beers, R. A., J. R. Calimlim, E. Uddoh, B. F. Esposito, and E. M. Camporesi. 2000. “A Comparison of the Cost-Effectiveness of Remifentanil versus Fentanyl as an Adjuvant to General Anesthesia for Outpatient Gynecologic Surgery.” *Anesthesia and Analgesia* 91 (6): 1420–25.
3. Egan, T. D., H. J. Lemmens, P. Fiset, D. J. Hermann, K. T. Muir, D. R. Stanski, and S. L. Shafer. 1993. “The Pharmacokinetics of the New Short-Acting Opioid Remifentanil (GI87084B) in Healthy Adult Male Volunteers.” *Anesthesiology* 79 (5): 881–92.
4. Engoren, M., G. Luther, and N. Fenn-Buderer. 2001. “A Comparison of Fentanyl, Sufentanil, and Remifentanil for Fast-Track Cardiac Anesthesia.” *Anesthesia and Analgesia* 93 (4): 859–64.
5. Eppler, J., J. Kubitz, H. Schmidt, J. Motsch, B. W. Böttiger, E. Martin, and A. Bach. 2001. “Comparative Analysis of Costs of Total Intravenous Anaesthesia with Propofol and Remifentanil vs. Balanced Anaesthesia with Isoflurane and Fentanyl.” *European Journal of Anaesthesiology* 18 (1): 20–28.
6. Fagon, J. Y., J. Chastre, Y. Domart, J. L. Trouillet, J. Pierre, C. Darne, and C. Gibert. 1989. “Nosocomial Pneumonia in Patients Receiving Continuous Mechanical Ventilation. Prospective Analysis of 52 Episodes with Use of a Protected Specimen Brush and Quantitative Culture Techniques.” *The American Review of Respiratory Disease* 139 (4): 877–84. doi:10.1164/ajrccm/139.4.877.
7. Glass, P. S., D. Hardman, Y. Kamiyama, T. J. Quill, G. Marton, K. H. Donn, C. M. Grosse, and D. Hermann. 1993. “Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid: Remifentanil (GI87084B).” *Anesthesia and Analgesia* 77 (5): 1031–40.
8. Godwin, Steven A., John H. Burton, Charles J. Gerardo, Benjamin W. Hatten, Sharon E. Mace, Scott M. Silvers, Francis M. Fesmire, and American College of Emergency Physicians. 2014. “Clinical Policy: Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department.” *Annals of Emergency Medicine* 63 (2): 247–258.e18. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.10.015.
9. Greco, Massimiliano, Giovanni Landoni, Giuseppe Biondi-Zoccai, Luca Cabrini, Laura Ruggeri, Nicola Pasculli, Veronica Giacchi, Jan Sayeg, Teresa Greco, and Alberto Zangrillo. 2012. “Remifentanil in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 26 (1): 110–16. doi:10.1053/j.jvca.2011.05.007.
10. “Guideline Development Process.” 2017. Accessed May 31. <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>.
11. Hogue, S., P. R. Reese, O. Munshi, and T. Young. 1999. “Cost Analysis of Remifentanil and Fentanyl for Neurosurgical Anesthesia.” *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 56 (6): 551–54.
12. Hünsele, Christoph, Verena Merkt, Mandy Gerloff, Frank Eifinger, Angela Kribs, and Bernhard Roth. 2011. “Assessing Pain in Ventilated Newborns and Infants: Validation of

- the Hartwig Score.” *European Journal of Pediatrics* 170 (7): 837–43.
doi:10.1007/s00431-010-1354-9.
13. James, M. K., P. L. Feldman, S. V. Schuster, J. M. Bilotta, M. F. Brackeen, and H. J. Leighton. 1991. “Opioid Receptor Activity of GI 87084B, a Novel Ultra-Short Acting Analgesic, in Isolated Tissues.” *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 259 (2): 712–18.
 14. Jhaveri, R., P. Joshi, R. Batenhorst, V. Baughman, and P. S. Glass. 1997. “Dose Comparison of Remifentanil and Alfentanil for Loss of Consciousness.” *Anesthesiology* 87 (2): 253–59.
 15. Komatsu, R., A. M. Turan, M. Orhan-Sungur, J. McGuire, O. C. Radke, and C. C. Apfel. 2007. “Remifentanil for General Anaesthesia: A Systematic Review.” *Anaesthesia* 62 (12): 1266–80. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x.
 16. Labroo, R. B., M. F. Paine, K. E. Thummel, and E. D. Kharasch. 1997. “Fentanyl Metabolism by Human Hepatic and Intestinal Cytochrome P450 3A4: Implications for Interindividual Variability in Disposition, Efficacy, and Drug Interactions.” *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 25 (9): 1072–80.
 17. Mastrigt, Ghislaine A. P. G. van, Jos G. Maessen, John Heijmans, Johan L. Severens, and Martin H. Prins. 2006. “Does Fast-Track Treatment Lead to a Decrease of Intensive Care Unit and Hospital Length of Stay in Coronary Artery Bypass Patients? A Meta-Regression of Randomized Clinical Trials.” *Critical Care Medicine* 34 (6): 1624–34. doi:10.1097/01.CCM.0000217963.87227.7B.
 18. Michelsen, L. G., and C. C. Hug. 1996. “The Pharmacokinetics of Remifentanil.” *Journal of Clinical Anesthesia* 8 (8): 679–82.
 19. Muellejans, Bernd, Thomas Matthey, Joachim Scholpp, and Markus Schill. 2006. “Sedation in the Intensive Care Unit with Remifentanil/Propofol versus Midazolam/Fentanyl: A Randomised, Open-Label, Pharmacoeconomic Trial.” *Critical Care (London, England)* 10 (3): R91. doi:10.1186/cc4939.
 20. Myles, Paul S., Jennifer O. Hunt, Helen Fletcher, Jennifer Watts, David Bain, Andrew Silvers, and Mark R. Buckland. 2002. “Remifentanil, Fentanyl, and Cardiac Surgery: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Trial of Costs and Outcomes.” *Anesthesia and Analgesia* 95 (4): 805–812, table of contents.
 21. Reddy, P., B. M. Feret, L. Kulicki, S. Donahue, and R. A. Quercia. 2002. “Cost Analysis of Fentanyl and Remifentanil in Coronary Artery Bypass Graft Surgery without Cardiopulmonary Bypass.” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27 (2): 127–32.
 22. Tan, J. A., and K. M. Ho. 2009. “Use of Remifentanil as a Sedative Agent in Critically Ill Adult Patients: A Meta-Analysis.” *Anaesthesia* 64 (12): 1342–52. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06129.x.
 23. Tegeder, I., J. Lötsch, and G. Geisslinger. 1999. “Pharmacokinetics of Opioids in Liver Disease.” *Clinical Pharmacokinetics* 37 (1): 17–40. doi:10.2165/00003088-199937010-00002.
 24. Torres, A., R. Aznar, J. M. Gatell, P. Jiménez, J. González, A. Ferrer, R. Celis, and R. Rodríguez-Roisin. 1990. “Incidence, Risk, and Prognosis Factors of Nosocomial Pneumonia in Mechanically Ventilated Patients.” *The American Review of Respiratory Disease* 142 (3): 523–28. doi:10.1164/ajrccm/142.3.523.
 25. Welzing, Lars, Andre Oberthuer, Shino Junghaenel, Urs Harnischmacher, Hartmut Stützer, and Bernhard Roth. 2012. “Remifentanil/Midazolam versus Fentanyl/Midazolam for Analgesia and Sedation of Mechanically Ventilated Neonates and Young Infants: A

- Randomized Controlled Trial." *Intensive Care Medicine* 38 (6): 1017–24.
doi:10.1007/s00134-012-2532-1.
26. Yang, Homer, Peter T.-L. Choi, James McChesney, and Norman Buckley. 2004.
"Induction with Sevoflurane-Remifentanil Is Comparable to Propofol-Fentanyl-
Rocuronium in PONV after Laparoscopic Surgery." *Canadian Journal of Anaesthesia =
Journal Canadien D'anesthesie* 51 (7): 660–67. doi:10.1007/BF03018422.

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir remifentanilo para inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente candidato a trasplante hepático.
Grupo etario	Adultos y pediátricos.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Para la cirugía de trasplante hepático
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Candidato a trasplante hepático. 2. Encontrarse en lista de espera para trasplante hepático.

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<p>1. Copia de la lista de espera para trasplante hepático.</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<p>1. Tiempo hasta extubación, definido como el tiempo desde el término de la cirugía hasta la extubación.</p> <p>2. Depresión respiratoria residual post-operatoria.</p> <p>3. Requerimiento de ventilación mecánica.</p> <p>4. Tiempo hasta emerger de la anestesia.</p> <p>5. Estancia hospitalaria.</p> <p>6. Estancia en UCI.</p> <p>7. Morbilidad, enfermedades infecciosas respiratorias.</p> <p>8. Eventos adversos.</p>