

Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Remifentanilo en anestesia general

Autor/es

Dr. Sergio David Schwartzman^a. Email: denombresergio@gmail.com

Lic. En economía Laura Lamfre^a.

Dr. Darío Daniel Piccoli^a.

^a Comité Provincial de Medicamentos, Comité Provincial de Biotecnología, Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén

Fecha de realización

Abril 2013

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés. Se anexan sus declaraciones juradas.

Resumen ejecutivo

Tecnología: Remifentanilo ampollas para uso endovenoso.

Indicaciones: como adyuvante analgésico durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Características de la tecnología: El remifentanilo es un agonista de los receptores mu, con una relativa unión a los receptores kappa y delta. Es un derivado piperidínico similar al resto de los fentanilos, pero incluye en su molécula un enlace éster. Su potencia analgésica es 2 a 3 veces la del fentanilo. El grupo químico éster permite que sea metabolizado por esterasas sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo, sin participación hepática. Su comienzo de acción es rápido y tiene una vida media de 3.8 a 6.3 minutos. Se une aproximadamente un 70% a las proteínas plasmáticas. No se acumula en tejidos periféricos como el músculo o la grasa. No está influenciado por la deficiencia de la pseudocolinesterasa. Tampoco es influenciada por los fallos renales o hepáticos en tanto y en cuanto en tanto no alteren la concentración de proteínas.

Pregunta: Los esquemas de anestesia general que usan remifentanilo como adyuvante analgésico son más efectivos, más seguros o tienen una mejor relación de costos que los esquemas que usan fentanilo?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, Cochrane, Lilacs, CRD Universidad de York, TripDatabase, Google académico y otros buscadores y bases de datos de internet. Se buscaron principalmente revisiones sistemáticas, meta-análisis, evaluaciones económicas y evaluaciones de tecnologías sanitarias que compararan remifentanilo contra fentanilo para anestesia general.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se encontraron 1 meta-análisis y 3 evaluaciones económicas. Comparado con fentanilo, no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad en puntos finales relevantes. El remifentanilo estuvo asociado con una recuperación más rápida en todos los puntos finales evaluados (tiempo de extubación, tiempo a la apertura ocular, tiempo en responder a una orden, tiempo en lograr ventilación adecuada). Si bien estas diferencias en los tiempos de recuperación son estadísticamente significativas, son de dudosa relevancia clínica ya que no superan los dos o tres minutos. El uso de remifentanilo estuvo asociado con signos clínicos de analgesia y anestesia más profunda -tales como menos respuestas a los estímulos nocivos (riesgo relativo 0,65, IC del 95% 0.48-0.87)-, episodios más frecuentes de bradicardia e hipotensión, y menos episodios de taquicardia e hipertensión. No hubo diferencia en los episodios de rigidez muscular generalizada, ni se encontraron diferencias en la incidencia de náuseas o vómitos en el postoperatorio. Se asoció remifentanilo a menos episodios de necesidad de uso de naloxona por efecto opiáceo residual en el postoperatorio inmediato (RR 0,25, 0,14 a 0,47, NNT:7), pero como era de esperar por su corta vida media se asoció a más frecuente requerimiento de analgésicos en el postoperatorio (RR 1,36, 1,21-1,53). Los temblores fueron más frecuentes con remifentanilo (RR 2.15 IC95% 1.73-2.69).

En Neuquén, a precios de licitación, la ampolla de Fentanilo x 0,05 mg/ml x 5 ml cuesta \$3,90 mientras que la ampolla de Remifentanilo genérico x 5mg cuesta \$50,00.

El mayor costo del remifentanilo podría ser compensado por el ahorro en otras drogas anestésicas. En las anestесias balanceadas el consumo de sevofluorano se reduce aproximadamente en 40% comparado con el uso de sevofluorano más fentanilo. En las anestесias endovenosas el mayor costo de remifentanilo se asociaría a un ahorro de propofol comparado con el uso de esto junto a fentanilo.

Conclusiones: Los esquemas de anestesia general que emplean remifentanilo en lugar de fentanilo ofrecen prácticamente los mismos niveles de seguridad y eficacia, con algún potencial beneficio marginal. El costo de utilizar Remifentanilo en lugar de Fentanilo parece ser igual o probablemente menor.

Recomendaciones: Se recomienda la incorporación de remifentanilo al Formulario Terapéutico Provincial como adyuvante analgésico en la inducción o mantenimiento de la anestesia general.

Fuerza de las recomendaciones: Débil

Contexto

El uso del remifentanilo es frecuente en anestesia tanto en el sector público como privado de otras regiones del país. El remifentanilo fue evaluado para su incorporación al Formulario Terapéutico Provincial por el Comité Provincial de Medicamentos previamente en dos ocasiones, la última de ellas en 2008. En ambas solicitudes se había hecho hincapié en los potenciales beneficios en términos de eficacia y seguridad comparado con el fentanilo. La conclusión de ambas evaluaciones fue que no se encontraron evidencias consistentes de beneficio en términos de eficacia y/o seguridad de los pacientes, mejor control del dolor, menos complicaciones o menores costos, por lo que se recomendó la no incorporación al Formulario Terapéutico de Neuquén. A pedido del Servicio de Anestesiología del Hospital Castro Rendón se realiza una nueva evaluación en abril 2013 incorporando la evidencia publicada en estos últimos años, y haciendo hincapié en la potencial reducción de costos.

Pregunta

Los esquemas de anestesia general que usan remifentanilo como adyuvante analgésico son más efectivos, más seguros o tienen una mejor relación de costos que los esquemas que usan fentanilo?

Introducción

Información epidemiológica

En el subsector público de Salud de la Provincia de Neuquén se realizaron en promedio 18.072 procedimientos quirúrgicos anuales entre los años 2009 y 2011, de acuerdo a la información de la Dirección de Estadísticas de la Subsecretaría de Salud. En cuanto a la distribución geográfica de las cirugías, el 34% de las mismas se realizan en el Hospital Provincial Neuquén, el 22% en el Hospital Heller, el 10% en el Hospital de Zapala, el 8% en el Hospital de San Martín de los Andes, el 8% en el Hospital Cutral Co Plaza Huinul, entre otros.

En el año 2011 el 44% de las cirugías que se realizaron en la Provincia son procedimientos obstétricos (7.824), el 23% son procedimientos sobre el aparato digestivo (4.016), el 9% procedimientos ginecológicos (1.603) y el 8% procedimientos sobre el sistema osteomuscular (1.421), además del resto de procedimientos que se realizan con menor frecuencia. El porcentaje de los procedimientos quirúrgicos que requiere anestesia general es variable según la complejidad del centro.

Descripción de la Tecnología

El remifentanilo es un agonista de los receptores mu, con una relativa unión a los receptores kappa y delta. Es un derivado piperidínico similar al resto de los fentanilos, pero incluye en su molécula un enlace éster.

Su perfil farmacodinámico es similar al del fentanilo. Una dosis de remifentanilo administrado por vía intravenosa tendría una potencia 2 a 3 veces mayor que la del fentanilo¹, sin embargo llega al mismo efecto máximo.

El grupo químico éster permite que sea metabolizado por esterasas sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo, sin participación hepática. Tiene una vida media de distribución alfa muy corta, 50 segundos aproximadamente y una vida media de eliminación beta corta de 3.8 a 6.3 minutos, con metabolitos activos, pero de escasa eficacia y potencia, que no contribuye al efecto farmacológico. Se une aproximadamente un 70% a las proteínas plasmáticas¹. Este tipo de metabolización podría permitir una mayor previsibilidad en la duración de acción de esta droga ya que no se redistribuye prácticamente, ni se acumula en tejidos periféricos como el músculo o la grasa, no permitiendo renarcotizaciones posteriores, como puede ocurrir con otros opiáceos. Este tipo de metabolismo esterásico parece ser un sistema metabólico muy amplio con muy poca variabilidad individual. No está influenciado por la deficiencia de la pseudocolinesterasa. Tampoco es influenciada por los fallos renales o hepáticos en tanto y en cuanto en tanto no alteren la concentración de proteínas.

Su comienzo de acción es rápido, su duración de acción es corta y su volumen de distribución es 0.39 l/kg.

Estas características cinéticas permiten su utilización en perfusión continua, con una rápida modificación de la magnitud del efecto en respuesta a las modificaciones en el flujo y una rápida terminación de acción.

Efectos sobre el sistema nervioso central: El remifentanilo con N₂O mantiene intacta la reactividad cerebral vascular al CO₂ y un flujo sanguíneo cerebral similar a la anestesia con N₂O/ísoflurano o fentanilo/N₂O. La reducción de la presión de perfusión a altas dosis de remifentanilo y alfentanilo son debidas a la depresión del sistema hemodinámico.

Efectos hemodinámicos: El remifentanilo como el resto de los opiáceos puede producir hipotensión y bradicardia moderada. Asociado al propofol o tiopental puede reducir la presión arterial de un 17 a 23%. Estos efectos no son mediados por la liberación de histamina. Proporciona una buena estabilidad hemodinámica y a altas dosis no produce liberación de histamina.

Efectos respiratorios: Produce como el resto de los opiáceos depresión respiratoria dependiente de la dosis. Es más potente que el alfentanilo después de una dosis en bolo pero es más rápida la recuperación. Velocidades de infusión de 0.1 m/kg/min permiten la respiración espontánea en pacientes despiertos y a 0.05 m/kg/min con isoflurano o menos de 0.05 m/kg/min con propofol (133 m/kg) en pacientes anestesiados.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal la eliminación del principal metabolito del remifentanilo está alargada con poca influencia clínica por la escasa potencia de este metabolito.

Insuficiencia hepática: El aclaramiento del remifentanilo no está alterado en el paciente con afectación hepática.

Colinesterasa plasmática: El metabolismo del remifentanilo no es dependiente de la colinesterasa plasmática^{1,2}.

Reacciones Adversas

Puede aparecer rigidez muscular en el 9 % de los pacientes después de la utilización del remifentanilo (similar a la del fentanilo). La utilización de un hipnótico potente o un relajante muscular la reduce al 1%.

El remifentanilo utilizado a dosis de 1 m/kg seguidos de una infusión de 0.5 a 1.0 mg/kg/min produce depresión respiratoria².

Se produce una reducción de la presión arterial del 17-23% a dosis de 1m/kg en la inducción junto con el tiopental y propofol. Utilizando el remifentanilo a dosis de 0.5-1m/kg con propofol a dosis de 100 m/kg/min la incidencia de hipotensión está en el 2-3%. Aparecen náuseas y vómitos en más del 10% de los pacientes.

Los escalofríos, bradicardia, apnea y depresión respiratoria aparecen del 1 al 10%.

Hipoxia y estreñimiento aparecen en el 0.1 a 0.9%.

Contraindicaciones

El remifentanilo está contraindicado en la administración epidural y espinal por contener glicina y en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los análogos del fentanilo o de los excipientes contenidos en la presentación. Remifentanilo está contraindicado para el uso como agente único de la inducción de anestesia².

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados del uso de remifentanilo en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos. El riesgo potencial en humano se desconoce. Por tanto, no se debe usar remifentanilo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se ha demostrado el perfil de seguridad de remifentanilo durante el parto. No hay datos concluyentes para recomendar el uso de remifentanilo durante el parto y la cesárea. En algunos ensayos clínicos no se observó afectación de los recién nacidos cuando se usó remifentanilo en cesáreas con anestesia general, pero otros autores encontraron que remifentanilo puede causar depresión respiratoria al neonato^{3,4}, que aunque fue de grado leve y corta duración ocasionalmente requirió intubación endotraqueal. Si por alguna causa justificada se decide usar remifentanilo en el parto o cesárea se deberá estar preparado para la recepción de un neonato con depresión respiratoria.

Lactancia

Se desconoce si remifentanilo se excreta en la leche materna. Por analogía con el fentanilo, del cual sí se dispone de información, se considera que es una droga bastante segura y con bajo riesgo de efectos adversos en el lactante⁵. La biodisponibilidad del remifentanilo por vía oral es muy baja, lo que aumenta el margen de seguridad. De todas maneras debido a la falta de estudios se debe administrar con precaución en madres que amamantan.

Neonatos y niños

Hasta el momento no se dispone de datos concluyentes en neonatos y niños menores de 1 año.

Indicaciones

Como adyuvante analgésico en la anestesia general ya sea con anestésicos inhalatorios o endovenosos.

Dosis

Inducción de la anestesia: El remifentanilo se tiene que administrar con un agente hipnótico, como propofol, tiopental o sevoflurano, para la inducción de la anestesia. La administración de remifentanilo después del agente hipnótico reducirá la incidencia de rigidez muscular. El remifentanilo se puede administrar a una velocidad de perfusión de 0,5 a 1 µg/kg/min, con o sin un bolo inicial de 1 µg/kg administrado durante no menos de 30 segundos². Si tiene que darse la intubación endotraqueal más de 8-10 minutos después del inicio de la perfusión de remifentanilo, entonces no es necesario el bolo.

Mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados: Tras la intubación endotraqueal, hay que disminuir la velocidad de perfusión a 0,25 µg/kg/min (rango 0,05 a 2 µg/kg/min de acuerdo con la técnica anestésica). Debido al rápido inicio y la corta duración de la acción de remifentanilo, la velocidad de administración durante la anestesia se puede ir aumentando en incrementos del 25% a 100% o disminuyendo en descensos del 25% a 50%, cada 2 a 5 minutos para alcanzar el nivel deseado de respuesta µ-opioide.

Aprobación por Agencias de Medicamentos

Está aprobado por la AEMPS², FDA⁶ y EMA⁷ como un componente analgésico del cuidado anestésico monitorizado en pacientes adultos, y para proporcionar analgesia por una duración de hasta 3 días en pacientes adultos mayores de 18 años ventilados mecánicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tecnologías alternativas

El fentanilo es el analgésico adyuvante incluido en el Formulario Terapéutico Provincial.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en Cochrane, Medline, Lilacs, Tripdatabase, y en buscadores genéricos de Internet como Google y Google Académico. Dado que en el informe previo de este Comité (2008) se recolectaron abundantes ensayos clínicos, la búsqueda se limitó ahora a meta-análisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias, análisis de costo efectividad, y ensayos clínicos publicados después de 2008.

Se complementó la información obtenida de la búsqueda bibliográfica con opinión de expertos consultados (anestesiólogos de diversas zonas sanitarias de Neuquén), especialmente acerca de la concordancia entre los esquemas y dosis utilizadas en los estudios publicados y en la práctica habitual en Neuquén.

Resultados sobre evaluación de eficacia

Un meta-análisis de buena calidad ⁸ concluye que en el intra-operatorio, el uso de remifentanilo estuvo asociado con signos clínicos de analgesia y anestesia más profunda, tales como menos respuestas a los estímulos nocivos (riesgo relativo 0,65, IC del 95% 0,48-0,87), episodios más frecuentes de bradicardia (1,46, 0,104 a 0,205), hipotensión (1,68, 1,36 a 2,07) y menos taquicardia e hipertensión (0,60, 0,46-0,78). Los episodios de despertar intraoperatorio no difirieron significativamente entre los comparadores (RR 0,45, 95% IC: 0,15, 1,33, p=0,15).

Resultados sobre evaluación de seguridad

En el mismo meta-análisis ⁸ no se encontraron diferencias entre remifentanilo y otros opiáceos en cuanto a la producción de rigidez muscular (RR 1,07, 95% CI: 0,65, 1,75), siendo este efecto adverso dependiente de la velocidad de infusión de la droga.

Después de la operación, el remifentanilo fue asociado con una recuperación más rápida en todos los puntos finales (tiempo de extubación, tiempo a la apertura ocular, tiempo en responder a una orden, tiempo en lograr ventilación adecuada). Si bien estas diferencias en los tiempos de recuperación son estadísticamente significativas, son de dudosa relevancia clínica ya que no superan los dos o tres minutos.

En el postoperatorio remifentanilo produjo menos eventos de depresión respiratoria que requirieran naloxona (RR 0,25, 0,14 a 0,47, NNT:7) pero como era de esperar por su corta vida media se asoció a más frecuente requerimientos de analgésicos (RR 1,36, 1,21-1,53). En este meta-análisis no se encontraron diferencias en la incidencia de náuseas (1,03, 0,97-1,09) o vómitos (1,06, 0,96-1,17) en el postoperatorio, pero sí de temblores (RR para el Remifentanilo (2,15, 1,73-2,69).

Resultados sobre Evaluaciones Económicas

Ante las escasas diferencias encontradas en cuanto a eficacia y seguridad cobra singular importancia el análisis de costos. Se encontraron 3 publicaciones comparando remifentanilo vs fentanilo con resultados contradictorios.

Un estudio americano ⁹ realizado con 34 pacientes a las que se practicó laparoscopia ginecológica (cirugía ambulatoria) con asignación al azar a recibir remifentanilo (16 pacientes) o anestesia standard (18 pacientes) concluyó que el uso de remifentanilo resultó en un costo extra de 17,72 dólares por paciente. El estudio señala que el grupo que recibió remifentanilo tuvo menos respuesta a los estímulos dolorosos intraoperatorios pero requirió dosis mayores de antieméticos en el postoperatorio. No hubo otras diferencias significativas en cuanto a seguridad y eficacia. Las pacientes con remifentanilo necesitaron una dosis de sevoflurano 40 % menor que el grupo control para mantener el mismo nivel de anestesia, pero este ahorro de gas anestésico no compensó el costo del remifentanilo. Cabe señalar que además de tratarse de un estudio con pocos pacientes, está limitado a un tipo de cirugía ambulatoria, de corta duración. Por otro lado los autores mencionan que el costo de las drogas (excepto sevoflurano) se calculó por ampolla, es decir contando no sólo lo que se consumió efectivamente sino también el desperdicio. Esta metodología implicó un costo extra (potencialmente ahorrable) de 9 dólares por paciente, la mitad del costo extra total.

Otro estudio más reciente ¹⁰ fue llevado a cabo en Japón con 210 mujeres sometidas a cirugía de mama. Se asignaron al azar a 7 esquemas anestésicos combinando fentanilo o remifentanilo con sevoflurano, isoflurano, N₂O y propofol. El estudio concluyó que remifentanilo disminuía los costos totales perioperatorios (en todos los esquemas, incluyendo la anestesia intravenosa total con propofol). Coincidiendo con el estudio americano comentado anteriormente, el grupo que recibió remifentanilo/sevoflurano (30 pacientes) consumió un 40 % menos del anestésico inhalatorio que el grupo que recibió fentanilo/sevoflurano (30 pacientes). Sin embargo, por tratarse de cirugías más largas, el consumo de sevoflurano por paciente fue (para ambas ramas) cuatro veces mayor que en el estudio de Beers ⁹, y por lo tanto fue mayor también el ahorro de dinero. Otros detalles para señalar en el análisis de costos de este estudio japonés son el llamativo costo del fentanilo (entre 9 y 10 veces más caro que en otros países) y el hecho de que se calculó el consumo de drogas por dosis administrada.

El tercer documento es un informe de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud de Perú ¹¹ (2012), aunque estrictamente no se trata de un estudio primario sino que toma los datos de consumo promedio de drogas anestésicas reportado por Beers y aplica sobre ellos el precio de las drogas en Perú. Con esta fórmula estiman un costo extra de 6,8 dólares por cirugía con remifentanilo.

Además de lo comentado en cuanto a la metodología, la heterogeneidad de los resultados en los tres estudios se explica en parte por la variabilidad internacional de los precios (Tabla 1). Si bien los precios que se muestran en la tabla son de distintos años para cada país -por lo que estrictamente no son comparables entre sí- sirven para ejemplificar cómo la relación costo-efectividad puede variar según el contexto.

Tabla 1: Precios internacionales de algunas drogas usadas en Anestesiología. (Precios en dólares americanos, se consignan las cotizaciones de cambio de divisas)

	EEUU ^a	Japón ^b	Perú ^c	Neuquén ^d
		1 US\$=¥95	1 US\$ = 2.65 PEN	1 US\$ = 5.19 ARS
Sevoflurane	0,75/mL	0,79/mL	0,75/mL	0,80/mL
Fentanilo 0,005% (costo de 1 ampolla de 5 ml)	1,05	8,8	0,88	0,75
Remifentanilo (costo por mg)	9,35	12,6	11	1,93

Fuentes:

a Beers RA, Calimlim JR, et al. A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1420 –5

b Takeo Nakada, Daisuke Ikeda, Miyuki Yokota et al. Analysis of the cost-effectiveness of remifentanil-based general anesthesia: a survey of clinical economics under the Japanese health care system. *J Anesth* (2010)

c: Remifentanilo 2mg y 5mg, Polvo para solución inyectable. INFORME TÉCNICO N° 06-2012. Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas. Ministerio de Salud, Perú. Disponible en www.digemid.minsa.gob.pe

d Precios de compra por licitación o compra directa tomados de Subsecretaría de salud de la Provincia del Neuquén, abril 2013.

Precios y estimación de impacto presupuestario

Precios Licitación Marzo de 2013 Provincia del Neuquén

Fentanilo ampolla x 0,05 mg/ml ampollas x 5 ml..... \$3,90

Remifentanilo ampolla x 5mg (genérico)\$50,00

Sevoflurano frascos x 250 ml.....\$1040,00

Propofol 10mg/ml x 20 ml.....\$12,50

Para estimar los costos de la intervención en nuestro medio aplicaremos una metodología similar a la utilizada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud de Perú, pero tomando los datos de consumo de anestésicos del estudio de Nakada¹⁰. Esta decisión se fundamenta en:

- tiene un número de pacientes mayor que el estudio de Beers⁹
- analiza un tipo de cirugías más representativo (generalizabilidad)
- el ahorro relativo de sevoflurano (40%) es igual que el reportado por Beers
- nos permite analizar los costos aún cuando no se use sevoflurano (anestesia intravenosa total con propofol)
- informa los intervalos de confianza, lo que permite imaginar distintos escenarios.

De esta manera se calculan los costos estimados para cirugías con sevoflurano y remifentanilo en nuestro medio (Tabla 2).

	Consumo por cirugía ^a		Costo por unidad ^b	Costo por cirugía (en \$ARS)	
	Media ± 2 DS			Media (IC 95%)	
Anestésicos	Sevo/Fenta	Sevo/Remi		Sevo/Fenta	Sevo/Remi
Sevoflurano (mL)	56,6 ± 16,6	33,4 ± 12,7	4,16/mL	235,04 (166 a 304)	138,94 (86 a 191,8)
Fentanilo (µg)	323 ± 50	153 ± 77	0,016/ µg	5,04 (4,36 a 6)	2,39 (1,22 a 3,68)
Remifentanilo (mg)	NA	2,09 ± 0,83	10/mg	NA	20,90 (12,6 a 29,2)
Costo total				240,08(170,4 a 310)	162,23 (99,8 a 224,7)

Tabla 2: Costo estimado por cirugía para Neuquén 2013 comparando los esquemas Sevoflurano/fentanilo vs Sevoflurano/Remifentanilo. Referencias: NA: no aplicable; a: tomado de Nakada¹⁰; b: Precios en \$ARS de compra por licitación o compra directa tomados de Subsecretaría de Salud de la Provincia del Neuquén, abril 2013.

Realizamos el mismo análisis para las anestésicas endovenosas totales, observándose que el esquema propofol/remifentanilo tiene un costo medio por cirugía menor que el esquema propofol/fentanilo (Tabla 3).

	Consumo por cirugía ^a		Costo por unidad ^b	Costo por cirugía (en \$ARS)	
	Media ± 2DS			Media (IC 95%)	
Anestésicos	Propo/Fenta	Propo/Remi		Propofol/Fenta	Propofol/Remi
Propofol (mg)	1142,8±414,2	662,57±156,5	0,0625/mg	71,43 (45,54 a 97,31)	41,41 (31,63 a 51,2)
Fentanilo (µg)	382 ± 81	123 ± 65	0,016/ µg	5,96 (4,81 a 7,40)	1,92 (0,93 a 3)
Remifentanilo (mg)	NA	1,89 ± 0,66	10/mg		18,9 (12,3 a 25,5)
Costo total				77,38 (50,35 a 104,7)	62,23 (44,86 a 79,7)

Tabla 3: Costo estimado por cirugía para Neuquén 2013 comparando los esquemas Propofol/fentanilo vs Propofol/Remifentanilo. Referencias: NA: no aplicable; a: tomado de Nakada¹⁰; b: Precios en \$ARS de compra por licitación o compra directa tomados de Subsecretaría de Salud de la Provincia del Neuquén, abril 2013.

Discusión

Desde el punto de vista de efectividad el remifentanilo no presenta grandes ventajas con respecto al fentanilo, aunque pareciera lograr un grado de anestesia-analgesia más profundo, como lo demuestra el menor RR de presentar signos de inadecuada analgesia en el intraoperatorio (RR de respuesta a la incisión de piel 0.44; 0.33–0.58). Estos resultados coinciden en general con los hallazgos de la evaluación previa de este Comité (2008).

En cuanto a seguridad ofrece algunas ventajas derivadas de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Su corta vida media favorece una rápida respuesta a los cambios en el flujo de administración y un cese más rápido de su efecto. En el postoperatorio inmediato los tiempos de recuperación fueron más cortos (aunque no consideramos que sea clínicamente relevante) y produjo menos episodios de depresión respiratoria por efecto residual. La incidencia de otros efectos adversos (rigidez, náuseas, vómitos) es similar al fentanilo, aunque remifentanilo produce el doble de temblores durante la recuperación.

Como no se dispone de análisis de costo efectividad en nuestro medio, efectuamos un cálculo estimativo tomando los datos de consumo medio de drogas por cirugía reportados en un trabajo extranjero¹⁰. Teniendo en cuenta los intervalos de confianza en los consumos de anestésicos (Tablas 2 y 3), en el mejor escenario posible para remifentanilo, este fármaco podría ahorrar \$210 por cirugía cuando se usa junto con sevoflurano; y \$60 por cirugía usado con propofol.

En el peor escenario para remifentanilo su uso implicaría un aumento de costo de \$54 por cirugía con sevoflurano y de \$30 usado con propofol. Aquí cabría discutir si este costo extra -que podría darse en un pequeño número de cirugías- podría justificarse en virtud de las leves ventajas nombradas en cuanto a seguridad y eficacia.

Es importante observar que este cálculo de costos fue hecho en base a dosis efectivamente administradas. Esto implica que para que sus resultados puedan obtenerse en la práctica cotidiana deberá minimizarse el desperdicio de droga usando alícuotas del mismo frasco-ampolla para varios pacientes.

Del análisis precedente concluimos que a los precios actuales de los anestésicos en nuestro medio y en las condiciones de uso mencionadas, la incorporación del remifentanilo no incrementaría e incluso es esperable que disminuya los costos totales por cirugía.

Conclusiones

Los esquemas de anestesia general que emplean Remifentanilo en lugar de Fentanilo ofrecen los mismos o levemente mejores niveles de seguridad y eficacia a un costo perioperatorio total igual o probablemente menor.

Recomendaciones

Se recomienda la incorporación de Remifentanilo al FTP como adyuvante analgésico en la inducción o mantenimiento de la anestesia general.

Fuerza de la recomendación: Débil

Referencias Bibliográficas

1. Hartmunt Burkle, MD, Stuart Dunbart, MD, and Hugo Van Aken, MD, PhD. Remifentanil: A Nobel, Short-Acting, m-Opioid. *Anaesth Analg* 1996; 83:646-51.
2. Remifentanilo, Ficha Técnica. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, España 2010. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
3. Draisci G, Valente A, Suppa E, Frassanito L, Pinto R, et al. Remifentanil for cesarean section under general anesthesia: effects on maternal stress hormone secretion and neonatal well-being: a randomized trial. *Int J Obstet Anesth*. 2008 Apr;17(2):130-6.
4. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong AS, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery: a randomized, double-blind, controlled trial. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):14-20.
5. Información sobre compatibilidad de medicamentos y otros productos con la lactancia materna elaborada por el Hospital Marina Alta (Alicante, España) Disponible en www.e-lactancia.org/. Actualizada marzo 2013
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation And Research. Label ULTIVA® Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>
7. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
8. Komatsu R, Turan A M, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke O C, Apfel C C. Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007; 62(12): 1266-1280
9. Beers RA, Calimlim JR, et al. A comparison of the cost-effectiveness of remifentanil versus fentanyl as an adjuvant to general anesthesia for outpatient gynecologic surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1420 –5
10. Takeo Nakada, Daisuke Ikeda, Miyuki Yokota et al. Analysis of the cost-effectiveness of remifentanil-based general anesthesia: a survey of clinical economics under the Japanese health care system. *J Anesth* (2010) 24:832–837
11. Remifentanilo 2mg y 5mg, Polvo para solución inyectable. INFORME TÉCNICO N° 06-2012. Dirección General de Medicamentos, insumos y drogas. Ministerio de Salud, Perú. Disponible en www.digemid.minsa.gob.pe

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, Sergio Schvartzman, declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuals con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuados	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con	Casos y controles o estudios con patrón de	Sin análisis de sensibilidad

		baja calidad§§)		patrón de referencia de baja calidad	referencia de baja calidad	
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o “primeros principios”

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>