



INFORME TÉCNICO N° 06-2012

Remifentanilo 2mg y 5mg Polvo para solución inyectable

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado	: Remifentanilo 2mg y 5mg polvo para Solución inyectable
Indicación/Condición Clínica	: Inducción y mantenimiento de la anestesia general en operaciones electivas, de emergencia, cirugía ambulatoria de corta estancia y pacientes con ventilación mecánica

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

Históricamente, la anestesia fue proporcionada por un único agente, primero como un compuesto volátil (desde el siglo XIX) y más tarde por vía intravenosa (como tiopental, desde la segunda guerra mundial). La calidad de la anestesia fue obviamente, lejos de ser perfecta y la droga no podía proporcionar, durante el estímulo nocivo de la cirugía, inmovilidad y estabilidad hemodinámica, incluso en pacientes inconscientes. La anestesia "Balanceada" fue propuesta por primera vez mediante la combinación de fármacos hipnóticos con anestésicos locales para el alivio del dolor alrededor del año 1926, pero una gran mejora fue hecha en 1947 por la introducción de un analgésico opioide, meperidina, en la combinación (Bovill et al. 1984). Luego los agonistas μ puros como el fentanilo (1960), sulfentanilo (1978), alfentanilo (1984) y remifentanilo fueron autorizados como analgésicos para la inducción y mantenimiento de la anestesia general y llegaron progresivamente a ser empleados debido a su alta potencia, pocos efectos adversos y gran índice terapéutico.¹

El manejo del dolor en el paciente crítico sometido a ventilación mecánica (VM) es de vital importancia. Son bien conocidos los efectos negativos que el dolor y la ansiedad tienen sobre el comportamiento fisiológico y mental del paciente; esto se magnifica en pacientes bajo VM. El uso de sedantes y analgésicos es necesario en los pacientes críticos para propiciar el confort durante la VM y reducir el consumo de oxígeno en los pacientes con estado de choque. El dolor altera la respuesta endocrina produciendo aumento en la liberación de hormonas catabólicas como cortisol y glucagón, así como una disminución de las hormonas anabolizantes; genera ansiedad, la cual incrementa las necesidades de O₂, y desencadena una respuesta de estrés activando el sistema nervioso simpático traduciéndose en taquicardia, aumento del consumo de oxígeno a nivel miocárdico y

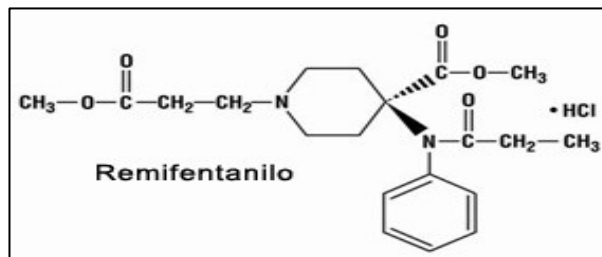
¹ Servin F. Remifentanilo and other opioids. Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008

aumento del catabolismo; contribuye a la disfunción pulmonar a través de la protección de los músculos alrededor del área del dolor, ocasionando rigidez muscular generalizada o espasmo que restringen el movimiento de la pared torácica y diafragma, por lo que la analgesia eficaz puede disminuir complicaciones pulmonares.

Un paciente con presencia de dolor se mostrará agitado y ansioso, lo que lo expondrá a riesgo de autoextubación, retiro de catéteres y sondas, cursará con mala adaptación al ventilador, repercutiendo en su condición hemodinámica.²

En los pacientes críticamente enfermos la farmacodinamia de los opiodes son frecuentemente alterados por interacciones del medicamento y/o disfunción hepática y renal. Fentanilo es uno de los opiodes más ampliamente utilizados en la UCIs para analgesia continua. Está unido a proteínas plasmáticas en un 80%, tiene un alto volumen de distribución (400L), tiene metabolitos activos, es metabolizado por el citocromo hepático P450 función mixta del sistema oxidasa (CYP3A4) y es eliminado principalmente por vía renal. En consecuencia su vida media oscila entre 3 a 25 horas dependiendo del contexto (Vida media sensible al contexto). En contraste Remifentanilo es rápidamente metabolizado por esterases no específicas del plasma y los tejidos a un compuesto no potente. Consecuentemente su tiempo de vida media se mantiene en 4 minutos incluso después de una infusión de 4 horas. Sin embargo ha habido algunos informes negativos en relación con Remifentanilo, específicamente en relación con la tolerancia y la hiperalgesia después de la interrupción de la infusión.³

FARMACOLOGIA⁴



Remifentanilo es un agonista opioide selectivo de los receptores mu, considerado como un analgésico de acción ultracorta para uso durante la anestesia quirúrgica, exhibe efectos farmacológicos opioides típicos (características farmacodinámicas) como analgesia, depresión respiratoria, sedación, hipertono musculoesquelético y bradicardia. Los efectos agudos son completamente antagonizados por la naloxona.

El perfil farmacocinético del Remifentanilo muestra un rápido inicio de acción y una rápida eliminación; las concentraciones plasmáticas de Remifentanilo no se incrementan durante los procedimientos quirúrgicos prolongados; pues no se acumulan en las infusiones prolongadas o en dosis repetidas; por esta razón la dosis relativa de opioides puede ser

² Nayelly Valverde Careaga y col. Manejo de dolor en paciente con sedación y ventilación mecánica. Archivos de Medicina de Urgencia de México. Vol. 3, Núm. 1 – pp:6-11. Enero-Abril 2011

³ Spies C. et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med (2011) 37:469–476

⁴ Informe técnico N° 11-2007 Remifentanilo. Publicado en la página web de DIGEMID.MINSA



incrementada en respuesta al estímulo doloroso, permitiendo la posibilidad de mayor alivio y rápido despertar de la anestesia.

Luego de la administración intravenosa (IV) de Remifentanilo, se observa el inicio de la respuesta máxima de la analgesia en 1 a 3 min. Una vez administrado, el Remifentanilo se une en 70% a las proteínas plasmáticas, es metabolizado rápidamente por esterasas inespecíficas en sangre y tejidos; y el 90% de la dosis IV aparece en orina como metabolitos para ser eliminados. Adicionalmente, el tiempo de vida media para alcanzar el equilibrio entre los efectos del medicamento y la concentración arterial, para Remifentanilo, es aproximadamente 1min, el cual es significativamente menor comparado con el Fentanilo (6min). El efecto máximo del Remifentanilo ha sido observado 1.5min después de una dosis IV en bolo, con un tiempo de vida media biológica efectiva de 3 a 10min y un tiempo de vida media terminal de 10 a 20min; asimismo se observa que la concentración sanguínea disminuye 50% en 3 a 6 min después de 1min de infusión, esta disminución es independiente de la duración de su administración; además, para revertir los efectos del Remifentanilo es más efectiva la discontinuación de la infusión de Remifentanilo que la administración de naloxona.

El Remifentanilo cuenta con fácil ajuste de dosis, una vida media corta independientemente de la duración de la infusión y por ello, puede exhibir un inicio suave de los efectos opioides con una rápida recuperación en 5 a 10min; asimismo, presenta un metabolismo extrahepático que le confiere seguridad en pacientes con enfermedad hepática.

A diferencia de otros análogos del Fentanilo, cuando el Remifentanilo es usado como un componente de una técnica anestésica, la duración de su acción está determinada por la dosis, también resulta ser sinérgico con la actividad del tiopental, anestésicos inhalados y benzodiazepinas; por lo tanto, con la administración concomitante de Remifentanilo se logra reducir hasta en 75% la dosis de estos medicamentos, incluso se plantea que el costo adicional del Remifentanilo podría estar justificado porque reduce la dosis de otros medicamentos perioperatorios.

La dosis de Remifentanilo, en la inducción de la anestesia mediante infusión IV es de 0.5 a 1 mcg/kg/min con un agente hipnótico o volátil; durante el mantenimiento de la anestesia, después de la intubación endotraqueal, la infusión de Remifentanilo debe ser disminuida de acuerdo a las dosis recomendadas (en adultos con estado físico ASA I, II o III).

Adicionalmente, la dosis de mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados, en adultos y niños mayores de 12 años, por infusión IV es 0.05 a 2mcg/kg/min, de acuerdo a la técnica anestésica; en complemento de la anestesia ligera con dosis IV cada 2-5min. La dosis en el mantenimiento de la anestesia con respiración espontánea, en adultos y niños mayores de 12 años, por infusión IV, se inicia con 40ng/kg/min, siendo el rango usual de 25-100ng/kg/min; además, durante el mantenimiento de la anestesia en niños de 1-12 años, por infusión IV, la dosis es 0.05 a 1.3 mcg/kg/min; todas estas dosis serán ajustadas de acuerdo a la respuesta.



Remifentanilo es aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)⁵, la European Medicines Agency (EMA)⁶, la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS)⁷ y la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH)⁸ para ser utilizado como analgésico durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general en pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Además está aprobado por la FDA como un componente analgésico del cuidado anestésico monitorizado en pacientes adultos, por la AEMPS y la EMA 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. Sin embargo, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias (CADTH), no autoriza su uso en ventilación anestésica espontánea, en la vigilancia anestésica monitorizada, en neurocirugía, en cirugía cardíaca o en anestesia de pacientes pediátricos y como analgésico en el periodo postoperatorio inmediato, debido a los datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Según el British National Formulary (BNF)⁹ el Remifentanilo está indicado como complemento de la anestesia general en la inducción y analgesia durante el mantenimiento de la anestesia; también indica que Fentanilo y Remifentanilo son particularmente utilizados en analgesia intraoperatoria porque actúan dentro de 1 a 2 minutos y tienen una corta duración de acción.

Remifentanilo no se encuentra considerada en la 17ava Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.¹⁰

2.1 EFICACIA

INDUCCION Y MANTEMIENTO DE LA ANESTESIA GENERAL

- Komatsu, et al. 2007.¹¹ Realizaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados que compararon remifentanilo y otros opioides de acción corta (fentanilo, alfentanilo y sufentanilo) para la anestesia general. En el intraoperatorio remifentanilo fue asociado con signos clínicos de analgesia profunda y anestesia, como menor respuesta a los estímulos nocivos (riesgo relativo: 0,65, IC 95% 0.48 a 0.87) mas episodios frecuentes de bradicardia (1,46, 1,04-2,05), más hipotensión (1.68, 1.36-2.07) y menos hipertensión (0.60, 0.46-0.78). En el posoperatorio, remifentanilo fue asociado con rápida recuperación (Diferencia en el tiempo de extubación de -2.03 IC95%, -2.92 a -1.14 min.), menor depresión respiratoria que requiera naloxona (0.25, 0.14-0.47) y más frecuencia de requerimiento analgésico (1.36, 1.21-1.53). Remifentanilo fue asociado con más

⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation And Research. Label ULTIVA® Accesado el 18/01/2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

⁶ European Medicines Agency (EMA).Accesado el 18/01/2012. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>

⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica del producto ULTIVA® Accesado el 18/01/2012.Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

⁸ ULTIVA® Product Monograph.

⁹ British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Enero del 2012

¹⁰ WHO. Model List of Essential Medicines. 17th list, March 2011.

¹¹ 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, pages 1266-1280.



escalofríos, pero no hubo diferencia en la incidencia de náuseas o vómitos postoperatorios. Los autores concluyeron que remifentanilo no parece ofrecer ninguna ventaja en grandes intervenciones, pero puede ser útil en pacientes seleccionados, por ejemplo cuando la depresión respiratoria postoperatoria es una preocupación.

PACIENTES VENTILADOS MECANICAMENTE

- Tan J.A. et al. 2009.¹² Realizaron un metaanálisis donde examinaron los beneficios de usar remifentanilo como un agente sedante en pacientes críticamente enfermos. Fueron seleccionados un total de 11 ensayos controlados randomizados en 1607 pacientes adultos, donde 7 estudios compararon remifentanilo con otro opioide (sulfentanilo, fentanilo o morfina) y 4 estudios compararon remifentanilo con un hipnótico (propofol o midazolam). Los resultados del metaanálisis mostraron que Remifentanilo no se asoció con una reducción significativa en el riesgo de agitación (RR 1.08 (95% IC 0.64 – 1.82); p = 0.77), en la duración total de ventilación mecánica (Diferencias de Media ponderada (DMP) 0 días (95% IC – 0.18 a 0.17); p = 0.96), en la mortalidad (RR 1.01 (95% IC 0.67–1.52); p = 0.96), en el uso de agentes sedantes de rescate (RR 1.22 (95% IC 0.94–1.60); p = 0.14) ni en la duración de la estancia en la UCI (DMP –0.46 días (95% IC –0.92 a 0.01); p = 0.05) cuando se comparó con un agente hipnótico u opioide alternativo. Hubo la sugerencia de que remifentanilo fue asociado con una ligera menor duración de la estancia en la UCI cuando este fue comparado con solo un hipnótico (DMP - 0.65 días (IC95% -1.12 a -0.18): p=0.007). Esta diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa cuando los dos estratos del estudio fueron comparados estadísticamente (diferencia entre los dos estimados en la duración de la estancia en la UCI =0.35 días (IC 95% -0.55 a 1.25); z=0.76; p=0.45). Remifentanilo fue asociado con una reducción en el tiempo de extubación después del cese de la sedación (DMP -2.04h (IC 95% -0.39 a -3.69 h);p=0.02. Hubo, sin embargo, heterogeneidad significativa entre los estudios. Utilizando el tiempo para la extubación como punto final, el gráfico de embudo sugiere la presencia de sesgo de publicación, favoreciendo a remifentanilo en los estudios con pequeño tamaño muestral. Después del ajuste del sesgo de publicación, el uso de remifentanilo no fue asociado con una reducción significativa en el tiempo para la extubación después del cese de sedación (-1.57h IC 95% -3.55 a 0.41). Los autores mencionan que la propiedad farmacocinética de remifentanilo podría explicar porque el uso de remifentanilo podría resultar en un menor tiempo de extubación, en comparación con una gente opiáceo alternativo o hipnótico. Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela por varias razones. En primer lugar, hubo una heterogeneidad significativa en este resultado entre los ensayos combinados. En segundo lugar, este beneficio no fue asociado con una mejora significativa en los resultados centrado en el paciente tales como la agitación, la duración total de ventilación mecánica, la estancia en la UCI y mortalidad. En tercer lugar, la compañía farmacéutica que fabrica remifentanilo financió 7 de los estudios combinados y el gráfico de embudo (funnel plot) indica que este beneficio podría deberse a un sesgo de publicación. Después del ajuste en el sesgo de publicación este beneficio ya no fue estadísticamente significativo.

¹² Tan J.A. et al. Use of remifentanil as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Anaesthesia*, 2009,64, pages 1342-1352



A pesar de la favorable propiedad farmacocinética de remifentanilo los autores no pudieron demostrar el potencial beneficio de remifentanilo. Hay algunas explicaciones. En primer lugar, la muestra de este metaanálisis fue pequeña y puede ser de poca potencia para demostrar los beneficios de remifentanilo. En segundo lugar, una proporción significativa de los pacientes (>50%) quienes fueron tratados con remifentanilo fueron también tratados con un agente sedante de rescate en muchos de los estudios agrupados lo que reduce los beneficios potenciales de remifentanilo. En tercer lugar, la mayoría de los estudios realizados hasta ahora han excluido a pacientes con falla orgánica significativa. Finalmente la calidad metodológica de los estudios no fue alta, solo 4 estudios tuvieron un adecuado ocultamiento de la asignación, 6 estudios fueron doble ciego y la interrupción de la sedación diaria fue usada solo en un estudio. Los autores concluyeron que la evidencia actual no apoya el uso rutinario de remifentanilo como agente sedante en pacientes adultos críticamente enfermos. Se necesitan de ensayos controlados randomizados de mayor tamaño que incluyan la interrupción de la administración diaria de un sedante, para evaluar si remifentanilo con o sin otro agente hipnótico de acción corta es costo-efectivo en pacientes adultos críticamente enfermos con múltiple falla orgánica.

- Spies et al. 2011¹³. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego multicéntrico compararon la calidad de analgesia proporcionada por un régimen de analgesia en base a remifentanilo con el régimen en base a fentanilo en pacientes adultos que requieren ventilación mecánica (VM) por más de 24 horas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea una infusión de remifentanilo o una infusión de fentanilo por un máximo de 30 días. La sedación se dio mediante propofol (y/o midazolam si era necesario). El resultado principal fue la proporción de los pacientes en cada grupo obteniendo una puntuación de analgesia objetivo en un rango (Escala Visual Análoga ≤ 3 y/o Escala del comportamiento del dolor ≤ 6). Los resultados secundarios incluyeron la duración de la ventilación mecánica, complicaciones interrecurrentes y duración de la estancia en la UCI y en el hospital. No hubo diferencia significativa con respecto a la proporción de pacientes en cada grupo obteniendo el rango de las puntuaciones de analgesia (50% de 28 pacientes con remifentanilo vs 63% de 32 pacientes con fentanilo $p=0.44$). En el análisis intermedio realizaron un nuevo cálculo en base a la proporción observada de los primeros 60 pacientes planeados en el protocolo del estudio. El 50% de pacientes con remifentanilo ($n=28$) y 63% de pacientes con fentanilo ($n=32$) mantuvieron las puntuaciones de analgesia objetivo en todos los tiempos. Sobre la base de estas nuevas proporciones, se consideró un error tipo I del 5% (dos caras) y el 80% de potencia, el calculó que 530 pacientes (160 para el análisis intermedio) serían necesarios para demostrar un efecto significativo. Es por eso que el Comité Independiente de Base de Datos (CIBD) decidió que el estudio no debía continuar. Con respecto a la media de la duración de la ventilación (135 h versus 165 h, $p=0.80$), la duración de la estancia hospitalaria y morbilidad no hubo diferencias significativas entre los grupos. En base a los resultados el uso de un régimen de analgesia con remifentanilo en pacientes críticamente enfermos no fue superior con respecto al logro y mantenimiento de la analgesia en comparación a la analgesia con fentanilo.

¹³ Spies C. et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients. Intensive care Med (2011) 37: 469-476



- **Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo.**¹⁴ 2007. Recomiendan para el manejo del dolor en pacientes ventilados mecánicamente el uso de opioides como analgésicos de elección, siendo de primera línea el fentanilo y la morfina. La morfina, ya sea como sulfato o clorhidrato, constituye el agente analgésico de elección para los pacientes ventilados. Sus ventajas son su potencia analgésica, el bajo coste y el efecto euforizante. La morfina debe administrarse por vía endovenosa, comenzando con una dosis de carga y luego con una infusión venosa continua. La dosis de carga recomendada es de 0,05 mg/kg administrada en 5 a 15 minutos. La mayoría de los adultos requieren una infusión continua que oscila desde 2-3 mg por hora, hasta 4 a 6 mg por hora en algunos pacientes. Es frecuente que, durante la infusión continua de morfina, se requieran uno o más bolos con las mismas dosis que la carga inicial para lograr un efecto analgésico adecuado. En el caso de optar por un esquema de administración en bolos, éste debería programarse en dosis repetidas, cada tres horas, tratando de graduar las dosis sobre la base de la respuesta terapéutica.

El fentanilo es el agente analgésico de elección para los pacientes ventilados con inestabilidad hemodinámica o para los pacientes que manifiesten síntomas de liberación histamínica o alergia con el uso de la morfina. No causa liberación de histamina, hecho que puede explicar su menor efecto sobre la presión arterial y el músculo liso bronquial. Tiene una vida media relativamente corta (de 30 a 60 minutos) debido a una rápida distribución. Sin embargo, su administración prolongada lleva a su acumulación en los compartimentos periféricos y al aumento de su vida media (vida media contextual) hasta 16 horas. Debe administrarse en infusión continua de 1 a 2 µg/kg por hora, tras una o más dosis de carga de 1 a 2 µg/kg. El uso rutinario no es recomendable en todos los pacientes, debido a que su efecto analgésico es similar al de la morfina, tiende a acumularse por la prolongación de su vida media y su costo suele ser mayor.

Se recomienda no utilizar el remifentanilo como potencial analgésico de elección frente a los opioides clásicos (morfina, fentanilo) en la analgesia prolongada de la VM. El remifentanilo es un opioide sintético que, por ser metabolizado rápidamente por esterasas plasmáticas, prácticamente no se acumula. Tampoco lo hace en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Estas propiedades hacen que la recuperación de su efecto se produzca en pocos minutos, aún después de infusiones prolongadas. Dependiendo de la dosis, produce efectos depresores centrales como otros opioides. Se precisan ensayos clínicos controlados para valorar su eficacia en la sedación prolongada. Puede utilizarse en el proceso de destete del ventilador.

2.2 SEGURIDAD

- Mizrac A. 2010¹⁵ Realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de remifentanilo y fentanilo como agentes analgésicos en la función hepática postoperatoria durante la anestesia total intravenosa (ATIV) en pacientes ambulatorios. Los resultados en la duración de la anestesia y el

¹⁴ Celis-Rodríguez E., Besso J., Birchenall C., Cal M.Á. de la, Carrillo R., Castorena G. et al . Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgésia en el paciente adulto críticamente enfermo. Med. Intensiva [revista en la Internet]. 2007 Nov [citado 2012 Feb 01] ; 31(8): 428-471. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50210-56912007000800003&lng=es.

¹⁵ Remifentanil and fentanyl Use and the liver Function tests. Journal of Clinical and Analytical medicine. 2010

requerimiento de anestésicos fueron similares entre los grupos. Aunque los efectos adversos no fueron significativos, durante el estudio, dos pacientes en el grupo F y dos en el grupo R experimentaron náuseas y vómitos. Contrario a fentanilo, remifentanilo mostró una recuperación efectiva y rápida de la anestesia. Concluyen que remifentanilo y fentanilo durante la ATIV con propofol causaron insuficiencia hepática leve sin serios efectos adversos.

- Remifentanilo se debe usar con precaución en pacientes con bradirritmias cardíacas, incremento de presión intracraneal, obesidad y daño respiratorio pre-existente; además no debe ser usado como un agente único en la inducción de la anestesia general porque puede proveer una inadecuada anestesia, está asociado con una alta incidencia de apnea, rigidez muscular, taquicardia y puede ser asociado con una inaceptable incidencia de recuerdos.^{5,6,7,8}
- **En embarazo y lactancia.** No hay estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas. Remifentanilo deberá utilizarse durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto. Se desconoce si remifentanilo se excreta en leche humana. No obstante, como los análogos de fentanilo se excretan en leche humana y como se ha detectado la presencia de material relacionado con remifentanilo en leche de rata tras administración de remifentanilo, se advertirá a las madres en periodo de lactancia que dejen de amamantar durante las 24 horas siguientes a la administración de remifentanilo.^{5,6,7,8}
- **Parto y alumbramiento.** No se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante un parto o cesárea. Se sabe que remifentanilo cruza la barrera placentaria y los análogos de fentanilo pueden causar depresión respiratoria en el niño.^{5,6,7,8}

2.3 COSTO /DISPONIBILIDAD

- Engoren M et al. 2001.¹⁶ Realizaron un estudio randomizado controlado (análisis de costo-efectividad) que se llevó a cabo en un solo centro. El objetivo del estudio fue comparar los efectos de tres diferentes técnicas opioides para la cirugía cardíaca en el dolor postoperatorio, tiempo para la extubación, tiempo en la UCI, tiempo en el hospital y costo. Los pacientes que recibieron sufentanilo durante la cirugía requirieron menos morfina (6mg Rango Inter Cuartil- RIC 9-16) en la UCI que los que recibieron fentanilo (8mg RIC: 8-12) o remifenatnilo (12mg RIC:9-16; $p < 0.001$). Los pacientes que recibieron remifentanilo fueron más probables de recibir fenilefrina en bolo durante la cirugía que los pacientes en los otros dos grupos (83% vs 55% para el grupo fentanilo y 43% para el grupo sufentanilo; $p < 0.01$) También hubo más probabilidad de recibir dosis de nitroglicerina en la UCI (41% vs 21% para fentanilo y 14% para sufentanilo; $p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en el tiempo de extubación, estancia en la UCI y en el hospital. El estudio no encontró diferencias significativas en los resultados de fentanilo, sufentanilo y remifentanilo en anestesia cardíaca. Los costos de opiáceos fueron las más altas ($p < 0,001$), en el grupo de remifentanilo (\$ 78.35, IQR: 48,04 a 104,14) y menor en el grupo fentanilo (\$ 1,29, RIC: 1,29 a 1,29), y entre los dos el grupo de sufentanil (\$ 15, RIC: 15.00 - 15.00). Los costos de anestesia también fueron los más altos, ($p < 0,01$), en el grupo de

¹⁶ Engoren M. A comparison of fentanyl, sufentanil, and remifentanil for fast-track cardiac anesthesia. 2001



remifentanilo (\$ 140.54, IQR: 113,54 a 179,29) y menor en el grupo fentanilo (43,33 dólares, RIC: 39,36 a 56,48), y entre los dos el grupo de sufentanil (\$ 51.41, RIC: 48,72 a 57,14). Sin embargo, el total de los costos variables directos fueron similares entre los tres grupos ($p = 0,3$). Los costos promedio fueron de \$ 6.286 (RIC: 4546 - 7819) para el remifentanil, \$ 7.841 (RIC: 4957 - 9482) para el fentanilo y 5.943 dólares (RIC: 4394 - 8658) para sufentanil. En base a los resultados los autores no recomiendan el uso de remifentanilo o sufentanilo debido a su alto costo de adquisición.

- Reddy P. et al. 2002.¹⁷ Realizaron un estudio de cohorte prospectivo (análisis de costo-efectividad) que se llevó a cabo en solo centro. El objetivo del estudio fue evaluar el tiempo de extubación (TE), la duración de la estancia hospitalaria y los costos hospitalarios de remifentanilo, en comparación con fentanilo en pacientes sometidos a cirugía coronaria. El análisis de efectividad mostró que remifentanilo fue más efectivo que fentanilo en términos de TE y el número de pacientes extubados. La duración de la estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos. Los costos totales fueron \$15,616 en el grupo fentanilo y \$15,272 en el grupo remifentanilo. Los autores concluyeron que remifentanilo fue efectivo en mejorar el TE. La duración de hospitalización y los costos fueron similares en comparación con fentanilo.
- En base a los datos obtenidos de un estudio se compara los costos de tratamiento/cirugía en pacientes adultos ambulatorios sometidos a cirugía ginecológica, laparoscópica o histeroscópica.¹⁸

Medicamento inyectable	Dosis total x anestesia ¹⁸	Costo/Unidad ¹⁹ S/.	Costo/ml S/.	Costo total GR (S/.)	Costo total GF (S/.)
Remifentanilo 2 mg/2ml	1.016	58.10	29.05	29.52	
Fentanilo 0.05mg/ml x 10 ml	0.141	4.70	0.47	1.33	
Fentanilo 0.05mg/ml x 10 ml	0.227	4.70	0.47		2.14
Sevoflurano sol 250ml	6.7	500	2	13.4	
Sevoflurano sol 250 ml	12	500	2		24
Costo total del medicamento utilizado (S)				44.25	26.14

- De acuerdo a este análisis, se observa que la diferencia del costo por paciente con remifentanilo es S/.18.11 más que con fentanilo. En 1000 pacientes esta diferencia sería S/18,110. El Costo de remifentanilo 5mg/ml x 2 ml es S/126.83

¹⁷ Reddy P, Feret B M, Kulicki L, Donahue S, Quercia R A. Cost analysis of fentanyl and remifentanil in coronary artery bypass graft surgery without cardiopulmonary bypass. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2002 27(2):127-132

¹⁸ Beers R., 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 -1425

¹⁹ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Consultado el 31/01/12



2.4 REGISTROS

En el Perú, el principio activo Remifentanilo 2mg y 5 mg para administración IV, se comercializa bajo la forma farmacéutica de polvo liofilizado para inyección y cuenta con 01 registro sanitario vigente cada uno.²⁰

III. CONCLUSIÓN

1. En la anestesia general se emplea un analgésico potente, el cual debe administrarse en el período preoperatorio, para alcanzar la analgesia durante y después de la cirugía; además la administración de un analgésico opioide logra reducir el requerimiento de dosis de los otros medicamentos utilizados en la anestesia. En este sentido, los opioides selectivos de los receptores mu, como el Fentanilo y el Remifentanilo, están indicados como complemento de la anestesia general en la inducción y el mantenimiento.
2. El Remifentanilo es un analgésico de acción ultracorta, que muestra un rápido inicio de acción, un metabolismo extrahepático, una vida media corta con una rápida eliminación, por lo que no se acumula en el organismo y permite un rápido despertar de la anestesia. Exhibe efectos opioides típicos como analgesia, depresión respiratoria, sedación y bradicardia; asimismo, los pacientes tratados con Remifentanilo requieren menores dosis de anestésico general, pero también requieren una terapia analgésica adicional comparada con los pacientes que usaron Fentanilo.
3. Remifentanilo está autorizado por las agencias regulatorias de alta vigilancia (FDA, EMA, AEMPS y CADTH) para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes hospitalizados y ambulatorios. También está autorizada por la FDA, EMA y AEMPS 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. Sin embargo, la Agencia Canadiense no autoriza su uso para esta indicación.
4. Según la revisión sistemática la anestesia ó analgesia con Remifentanilo muestra ser tan efectiva como la anestesia con Fentanilo, aunque la ventaja para los pacientes con Remifentanilo es que presentan menor tiempo para la extubación y para la recuperación de la anestesia, comparado con los pacientes a los que se administró Fentanilo; sin embargo, estos resultados no se han traducido en un menor tiempo de estancia en la unidad de cuidados post-anestésicos ni tampoco en la estancia hospitalaria. Remifentanilo también fue asociado con menor depresión respiratoria pero, más frecuencia de requerimiento analgésico.
En el metaanálisis donde examinaron los beneficios de usar remifentanilo como un agente sedante en pacientes críticamente enfermos los resultados mostraron que Remifentanilo no redujo el riesgo de agitación, la duración total de ventilación mecánica, la mortalidad, el uso de agentes sedantes de rescate ni la duración de la estancia en la UCI cuando se comparó con un agente hipnótico u opioide

²⁰ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. Sistema Integrado de Información- SI DIGEMID. Por <http://digemid.minsa.gob.pe>. Accesado en Enero 2012



alternativo, pero fue asociado con una reducción en el tiempo de extubación después del cese de la sedación, al realizar el ajuste de sesgo de publicación este beneficio ya no fue estadísticamente significativo lo que explica que hubo heterogeneidad significativa en este resultado entre los ensayos combinados, además de que 7 de los 11 estudios del metaanálisis fue financiado por la compañía farmacéutica que fabrica remifentanilo. Finalmente la calidad metodológica de los estudios no fue alta, solo 4 estudios tuvieron un adecuado ocultamiento de la asignación, 6 estudios fueron doble ciego y la interrupción de la sedación diaria fue usada solo en un estudio.

Al realizar la búsqueda de estudios controlados randomizados se identificó que en general presentan limitaciones, una de ellas es el tamaño muestral y se necesitan de ensayos controlados randomizados de mayor tamaño para determinar el verdadero beneficio de remifentanilo.

5. La guía de práctica clínica para el manejo de la sedo-analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo recomienda para el manejo del dolor en pacientes ventilados mecánicamente el uso de opioides como analgésicos de elección, siendo de primera línea el fentanilo y la morfina.
6. En cuanto a las reacciones adversas la revisión sistemática y un estudio indican que existe mayor frecuencia de hipotensión y bradicardia con el uso de remifentanilo, además de escalofríos que reporta la revisión sistemática y rigidez muscular que reporta el estudio, pero no hubo diferencia en la incidencia de náuseas o vómitos postoperatorios entre remifentanilo y fentanilo. No está indicado durante el embarazo y la lactancia, y no se dispone de un número de datos suficiente para recomendar el uso de remifentanilo durante el parto o cesárea.
7. Los estudios de costo efectividad en pacientes sometidos a cirugía coronaria demostraron que remifentanilo no es costo-efectivo con respecto a fentanilo: En un estudio los costos totales fueron similares en ambos grupos \$15,616 en el grupo fentanilo y \$15,272 en el grupo remifentanilo, en el otro estudio los costos promedio fueron más altos en el grupo de remifentanilo \$7,841 y menor \$6,286 en el grupo de fentanilo. Los autores de un estudio concluyeron que remifentanilo fue efectivo en mejorar el TE, en el otro estudio no hubo diferencias en el TE entre remifentanilo y fentanilo, pero la duración de hospitalización y los costos fueron similares en comparación con fentanilo en ambos estudios. Por otro lado, en el análisis de costos para el país, se observa que la diferencia del costo por paciente con remifentanilo es S/. 18.11 más que con fentanilo. En 1000 pacientes esta diferencia sería S/18,110
8. El Remifentanilo de 2mg y 5mg para administración por vía intravenosa, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales vigente y cuentan con un solo registro sanitario cada uno, lo que representa una situación de monopolio.
9. En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable, no se encuentra justificada para Inducción y mantenimiento de la



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ"
"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra Diversidad"

anestesia general en operaciones electivas, de emergencia, cirugía ambulatoria de corta estancia y pacientes con ventilación mecánica, ya que existen alternativas más costo efectivas consideradas en el PNUME.

Lima 27 de Abril del 2012

MCN/SVL/JGM/jgm