



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

MEDICAMENTOS NO CONSIDERADOS EN EL PETITORIO NACIONAL DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Equipo de Uso Racional de Medicamentos

I. DATOS DE LA SOLICITUD:

Medicamento solicitado:	Remifentanilo 2mg polvo inyectable
Institución:	Hospital Sergio E. Bernales
Condicion(es) clínica(s) asociada(s):	Pre-eclampsia. Eclampsia. Politraumatizado. Sepsis
Alternativas del PNME:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME Inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de algún medicamento, concentración o forma farmacéutica, considerada en el PNME. Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME.
Dosificación diaria:	No consigna
Vía de administración	Endovenoso
Costo diario S/.	No consigna
Otros Datos de la solicitud:	Indicación: Inducción y mantenimiento de la anestesia general.

Casos estimados	Cantidad solicitada
No consigna	540



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

INFORME TECNICO N° 11 - 2007

Remifentanilo 2mg inyectable

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ³	Fentanilo 0.05 mg/ml x 2 ml inyectable
ATC/DCI: ¹	N01AH06 Remifentanilo: Anestésico general - Opiode.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ²	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Inducción y mantenimiento de anestesia general

INTRODUCCION

- En la técnica anestésica se considera la premedicación y la inducción a la anestesia, con beneficios que incluyen sedación, amnesia, analgesia, sequedad de las secreciones orales y para contrarrestar los reflejos autonómicos no deseados. En este sentido, un analgésico potente se debe administrar en el período preoperatorio en los pacientes con dolor intenso o para alcanzar la analgesia durante y después de la cirugía; los analgésicos opioides se pueden administrar para complementar la anestesia general, habitualmente en combinación con un anestésico y un relajante muscular⁵.
- El uso pre-operatorio de analgésicos opioides, como Fentanilo y Remifentanilo, está generalmente limitado para pacientes que requieren control del dolor persistente; estos analgésicos opioides pueden ser administrados en pequeñas dosis antes o con la inducción de la anestesia, logrando una reducción en el requerimiento de dosis de otros medicamentos usados en la anestesia⁷; en este sentido, una técnica anestésica frecuentemente usada para pacientes que requieren monitorización intraoperatoria es la anestesia balanceada que combina el uso de óxido nítrico (50%) en oxígeno, pequeñas dosis de isoflurano (0.5% - 0.75%) y pequeñas dosis de Fentanilo ($1-2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)¹⁰.
- La principal preocupación con el uso de altas dosis o con la administración prolongada de opioides convencionales es que pueden resultar en su acumulación^{10,16}, llevando a una depresión respiratoria que puede persistir durante el período postoperatorio (PO)⁵, además de un lento despertar y una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI)^{10,16}; incluso consideraciones económicas han resultado en la adopción de regímenes de anestesia usando baja o medianas dosis de opioides y administradas intermitentemente para reducir el tiempo de extubación y la estancia hospitalaria. Incluso, existe evidencia de que los niveles de analgesia intraoperatoria pueden influenciar en el riesgo de infarto al miocardio PO en pacientes bajo cirugía cardíaca¹⁶. Por ello, la administración del opioide debe ser individualizada y basada en la respuesta del paciente⁴.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

FARMACOLOGIA

- Remifentanilo es un agonista opioide selectivo de los receptores μ , considerado como un analgésico de acción ultracorta para uso durante la anestesia quirúrgica^{4,6,10,22}, exhibe efectos farmacológicos opioides típicos como analgesia, depresión respiratoria, sedación, hipertono musculoesquelético y bradicardia. Los efectos agudos son completamente antagonizados por la naloxona^{4,6}.
- El perfil farmacocinético del Remifentanilo muestra un rápido inicio de acción y una rápida eliminación¹⁰; las concentraciones plasmáticas de Remifentanilo no se incrementan durante los procedimientos quirúrgicos prolongados^{6,13}; pues no se acumulan en las infusiones prolongadas o en dosis repetidas^{4,10}; por esta razón la dosis relativa de opioides puede ser incrementada en respuesta al estímulo doloroso¹³, permitiendo la posibilidad de mayor alivio y rápido despertar de la anestesia^{4,13}.
- 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^{4,10}, con un tiempo de vida media biológica efectiva de 3 a 10min^{4,10,14,18} 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^{4,6}.
- 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^{6,11}; asimismo, presenta un metabolismo extrahepático^{14,16,18,21} que le confiere seguridad en pacientes con enfermedad hepática^{4,10}.
- 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 benzodiacepinas⁶; por lo tanto, con la administración concomitante de Remifentanilo se logra reducir hasta en 75% la dosis de estos medicamentos^{4,6}, incluso se plantea que el costo adicional del Remifentanilo podría estar justificado porque reduce la dosis de otros medicamentos perioperatorios¹¹.
- La dosis de Remifentanilo, en la inducción de la anestesia mediante infusión IV es de 0.5 a 1 mcg/kg/min^{6,7} 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), como se indica⁶:



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

Fase de la anestesia	Dosis de Remifentanilo (mcg/kg/min)		Suplemento IV
Mantenimiento con:	Infusión IV continua	Rango de dosis de infusión	Dosis en bolo de Remifentanilo (mcg/kg)
Oxido Nitroso (66%)	0.4	0.1 – 2	1
Isoflurano (0.4 a 1.5 MAC)	0.25	0.05 - 2	1

- 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 respuesta⁷.
- En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de Remifentanilo como un agente analgésico para ser usado durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general⁶, en anestesia controlada en pacientes adultos y como un adyuvante de la anestesia general en niños mayores de 2 años y adultos; también está indicado en infusión continua en la anestesia balanceada o anestesia total intravenosa, manteniendo la analgesia durante los procedimientos quirúrgicos⁴. La información aprobada por la FDA indica que el uso de Remifentanilo, como un analgésico PO o como un componente analgésico de anestesia controlada, no ha sido estudiado en pacientes pediátricos⁶.
- Según el British National Formulary (BNF) 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 min y tienen una corta duración de acción⁷.
- En el Perú, el principio activo Remifentanilo 2mg para administración IV, se comercializa bajo la forma farmacéutica de polvo liofilizado para inyección y cuenta con 01 registro sanitario vigente. En contraste, existen 02, 02 y 06 registros sanitarios vigentes de Fentanilo 0.05mg/ml en ampollas de 2ml, 5ml y 10ml respectivamente⁸. Asimismo, se ha confirmado la disponibilidad en el mercado farmacéutico nacional de Fentanilo 0.05mg/ml en ampollas de 2ml y 10ml²⁸.

EFICACIA

- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y multicéntrico con 321 pacientes sometidos a cirugía electiva de bypass de arteria coronaria (CBAC), a los que se administró altas dosis de Remifentanilo por infusión continua con un régimen de Fentanilo, mostró que la incidencia de una respuesta anestésica inadecuada fue significativamente mas baja en el grupo con Remifentanilo (GR) comparado con los pacientes en el grupo con Fentanilo (GF) (11% vs 52%; P<0.001); durante la intubación traqueal, mas pacientes en el GR mostraron signos de inadecuada anestesia comparado con el GF (24% vs 9%; P<0.001); la respuesta a la incisión esternal en piel, estereotomía fue significativamente y clínicamente menor en el GR; la mayoría de pacientes en el GF (92%) recibieron medicación para tratar la respuesta inadecuada a la anestesia comparado con el GR (53%), y mas pacientes en el GR (82%) recibieron medicación para tratar la respuesta excesiva a la anestesia comparado con el GF (60%); el tiempo promedio en la elegibilidad para el retiro ó extubación y para la secuencia de extubación fue mas prolongado en el GR que en el GF (P<0.05), el promedio de tiempo para la extubación fue mas prolongado en el GR que en el GF (5.1 vs 4.2h; P=0.006); en los tiempos para la transferencia de la UCI o el alta hospitalaria, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (GR 17% vs

4



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

GF 20%). Una significativa y alta proporción de pacientes en el GR requirió analgesia adicional durante el período desde el fin de la cirugía hasta la extubación comparado con el GF (81% vs 69%; $P=0.02$)¹⁶.

- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo y multicéntrico con 206 niños sometidos a amigdalectomía con o sin adenoidectomía, encontró que los sujetos con Remifentanilo tuvieron un tiempo estadísticamente significativo mas corto para la extubación que los sujetos con Fentanilo ($P=0.003$), los sujetos en el GR/halotano tuvieron un tiempo, estadísticamente significativo, mas corto en la recuperación comparado con el GF/halotano ($P=0.001$); al comparar las escalas objetivas de malestar al dolor se observó que fue estadísticamente mayor en el GR/halotano versus Fentanilo/halotano al llegar a la unidad de cuidados post-anestésicos -UCPA- ($P<0.001$). Asimismo, el mas alto porcentaje de sujetos en el GF (45%) fue tratado por respuesta hipertensiva que los sujetos en el GR (26%); la distribución del tiempo desde el fin de la administración anestésica hasta que los pacientes fueron elegibles para el alta de la UCPA fue estadísticamente diferente entre los grupos ($P=0.0013$): 51min para Remifentanilo/halotano vs 53min para Fentanilo/halotano; no obstante, no hubo diferencia en la distribución de tiempos en la elegibilidad para el alta hospitalaria entre todos los grupos ($P=0.443$)¹⁴. Este estudio concluye que la infusión continua de Remifentanilo fue tan efectiva como el bolo de Fentanilo y que los pacientes pueden ser extubados traquealmente mas pronto con remifentanil, aunque esto no se traduce en un tiempo mas temprano de elegibilidad para el alta de la UCPA o del hospital; incluso, la mayor incidencia de dolor PO que fue observada en la sala de recuperación PO sugiere que es necesario mejorar el regimen analgésico profiláctico intraoperatorio para el control del dolor PO y optimizar el uso de Remifentanilo en anestesia pediátrica^{11,14}.
- Un estudio multicéntrico, aleatorizado prospectivo y doble ciego en 304 pacientes sometidos a CBAC, con Remifentanilo o Fentanilo en la técnica anestésica, mostró que no hubo diferencia significativa en los intervalos de tiempo para la extubación con menor monitoreo intensivo y alta de UCI; sin embargo, no se observó diferencia significativa en el alta hospitalaria (GR: 5.0 días vs GF: 4.9 días); las escalas de dolor en los pacientes no fueron significativamente diferentes entre GR y GF. Además, el índice enfermera/paciente fue similar entre GR y GF durante la fase inicial en UCI (1:1,1:2) y menos intenso en ambos durante la fase de monitorización (1:2 a 1:6), además el promedio del número de muestras para análisis de gases arteriales dentro de las 24 horas de inducción de la anestesia fue similar entre el GR (11) y GF (10.5). Luego, concluye que los datos indican que Remifentanilo es tan seguro y tan efectivo como el Fentanilo a bajas dosis cuando es usado como un componente opioide de una técnica anestésica balanceada para cirugía cardiaca¹⁷.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con 63 pacientes sometidos a craneotomía a los que se administró Remifentanilo o Fentanilo en la anestesia, además de Isoflurano para el mantenimiento de la anestesia, observó que los pacientes en el GF recibieron mas Isoflurano (dosis promedio en GF: 0.64 concentración mínima alveolar -MAC-hora vs GR: 0.07 MAC-hora; $P=0.04$. Donde 1MAC-hora=1.15% Isoflurano dado por 1hora). No hubo diferencia significativa en los tiempos promedios para las características de recuperación en ambos grupos (respiración espontánea, respiración adecuada, extubación, apertura de los ojos por instrucción, respuesta a instrucciones verbales); tampoco hubo diferencias significativas en la calidad de recuperación a las 8 horas después de la cirugía. Concluye que durante la inducción de la anestesia, el Remifentanilo tiene un rápido inicio del efecto y atenúa la respuesta hemodinámica a la intubación¹⁸; no hubo diferencia significativa en los pacientes que requirieron analgésicos para cefalea dentro de las 8 horas después del fin de la cirugía (GF=50% vs GR:64%; $p=0.22$); sin embargo el tiempo promedio para la primera administración del analgésico ocurrió mas temprano en el GR (GR:136min vs GF:34min; $P=0.04$)¹⁸.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos en 54 pacientes sometidas a mastectomía radical por cáncer de mama o histerectomía total por histeromioma, a las que se administró Remifentanilo o Fentanilo en la inducción de la anestesia, demostró que el número de pacientes que presentaron anestesia ligera en el GR, durante la intubación y el mantenimiento de la anestesia, fue significativamente menor que en el GF; asimismo, la presión sistólica y diastólica en el GF fue significativamente mayor que en el GR durante la intubación, incisión en la piel, mantenimiento de la anestesia y extubación; también se encontró que, después de la cirugía, los tiempos fueron comparables entre ambos grupos para la apertura de los ojos a las instrucciones (GR: 4.2min vs GF:4.1min) y para el tiempo de extubación (GR: 7min vs GF: 7.4min). La mayoría de pacientes en el GR requirieron inyección de morfina para el alivio del dolor PO comparado con el GF ($P<0.05$). Este estudio concluye que los efectos anestésicos y analgésicos de Remifentanilo ofrecen mayor ventaja que los del Fentanilo, en la reducción del estrés quirúrgico intraoperatorio, la depresión respiratoria PO y no compromete la recuperación de la anestesia; sin embargo, el dolor al salir de la cirugía fue observado con más frecuencia en el GR. También indica que más estudios son necesarios para evaluar las técnicas que mejorarían la salida y la recuperación de la analgesia en pacientes sometidos a diferentes cirugías²⁴.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado en 40 pacientes adultos sometidos a craneotomía electiva que comparó el uso de Remifentanilo vs Fentanilo, demostró que la presión arterial promedio y el gasto cardiaco difieren entre los dos grupos ($P<0.05$), observándose mayor disminución en el GR, durante la apertura de la dura madre ($P<0.001$), el total de la dosis del anestésico general fue mas bajo en el GR; además, todos los datos confirman que hubo más rápida recuperación en el GR con diferencias significativas entre los dos grupos en todos los parámetros evaluados (extubación, instrucciones, localización y orientación; $P<0.001$); en este sentido, se observó que el tiempo para extubación en el GR fue 5.5min vs 9.3min para el GF y el tiempo para la apertura de los ojos a las instrucciones para el GR fue 5.8min vs 10.2min para el GF. Luego, concluye que son necesarios más estudios para evaluar estas características, modular la relación hipnosis/analgesia y garantizar un perfil anestésico adecuado en procedimientos neuroquirúrgicos²².
- Un estudio comparativo y aleatorizado en 103 pacientes sometidos a cirugía intracraneana, a los que se administró Remifentanilo ó Fentanilo durante la inducción de la anestesia; además de isoflurano, oxido nitroso y opioides para el mantenimiento de la anestesia, no observó diferencias entre los grupos de estudio para la frecuencia de respuesta a la intubación (hemodinámica, movimiento y lagrimeo) y encontró que el tiempo para seguir las instrucciones verbales fue 5min en el GR y 9min en el GF (RR=2.29 95% IC:1.39 -3.79 $P=0.001$) y la extubación traqueal fue mas rápida para el GR, con un tiempo de 5min en el GR y 6min en el GF (RR=1.67 IC 95%: 1.04-2.68; $P=0.04$); el porcentaje de pacientes con una escala de recuperación normal (que estaban alertas, orientados, dispuestos a seguir instrucciones, con función motora sin cambios y no estaban agitados) a los 10min después de terminar la cirugía, fue mayor para el GR (45% vs 18%; $P=0.005$); de acuerdo a esto los pacientes en el GR tuvieron 3.65 veces la posibilidad de alcanzar la escala normal de recuperación a los 10min (95% IC: 1.37-9.73; $P=0.01$); no obstante luego de 20min de terminada la cirugía, no hubo diferencia significativa entre los grupos ($P=0.42$). Asimismo, se uso mas isoflurano en el grupo de Fentanilo (4.22 vs 1.93 MAC.horas). Luego, concluyó que la anestesia basada en Remifentanilo demostró proveer una hemodinámica estable y similar durante las fase de la inducción, mantenimiento y fase de recuperación de la anestesia cuando se comparó con la anestesia basada en Fentanilo; también el Remifentanilo no altera el índice de recuperación para el 50% de los pacientes, reduce la probabilidad de una lenta recuperación y disminuye significativamente la cantidad de anestésico concomitante usado, como el isoflurano¹³.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Un estudio prospectivo, aleatorizado en 60 niños de 2 a 6 años sometidos a cirugía dental con anestesia general que recibieron infusión de Remifentanilo o Fentanilo después de la inducción de la anestesia; observó que el GR causó una disminución más significativa en el promedio de presión arterial y en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) antes de la intubación traqueal que con el GF ($P < 0.001$); durante la laringoscopia y por dos minutos seguidos de intubación traqueal, el VFSC se incrementó en el GR ($P < 0.05$), mientras que permanecía estable en el GF. Este estudio sugirió que el Fentanilo es más efectivo que el Remifentanilo al prevenir el incremento en VFSC con laringoscopia e intubación traqueal inmediata en niños bajo anestesia, también observó que Fentanilo provee un perfil hemodinámico más estable antes de la laringoscopia e intubación traqueal comparado con el Remifentanilo²⁰.
- Un estudio aleatorizado con 41 pacientes bajo cirugía electiva de columna vertebral con monitorización intraoperatoria de potenciales evocados, en el cual la anestesia fue inducida con tiopental y fue mantenida con Fentanilo, óxido nítrico e isoflurano versus anestesia inducida por tiopental y mantenida con Remifentanilo e isoflurano, observó que hubieron diferencias significativas entre los GR vs GF en el intervalo de tiempo desde el fin de la anestesia hasta la extubación (15.3 ± 12.8 vs 5.3 ± 2.3 min; $P < 0.0001$) y en la habilidad de seguir las instrucciones verbales (14.6 ± 11.9 vs 4.5 ± 2.4 min; $P < 0.0001$) pues el GR demostró una recuperación más temprana. Este estudio concluye que la infusión con Remifentanilo ofrece la ventaja de una recuperación más rápida de la anestesia y menos variabilidad en la morfología de los potenciales evocados, sin embargo esta ventaja necesita ser balanceada contra el incremento del costo y la vigilancia controlada del alivio del dolor PO que pueden requerir los pacientes en el grupo de Remifentanilo¹⁰.
- Remifentanilo fue investigado en 7 ensayos controlados con 929 pacientes sometidos a cirugía general junto con óxido nítrico e Isoflurano, encontrando que Remifentanilo puede ser ajustado a altos niveles de efectos opioides y rápidamente titulado hasta optimizar la analgesia intraoperatoria sin disminución o prolongación de la recuperación; incluso, comparado con el Fentanilo, las dosis relativamente altas de Remifentanilo resultan en pocas respuestas a estímulos intraoperatorios y una frecuencia más alta de hipotensión (16% vs 5% de otros opioides)⁶. Cuando Remifentanilo fue administrado con isoflurano o tiopental, para la inducción de la anestesia en 1562 pacientes redujo los requerimientos de tiopental para la pérdida de la conciencia; se observó que comparado con el Fentanilo, las dosis relativamente altas de Remifentanilo resultan en poca respuesta a la intubación; sin embargo, la hipotensión ocurrió en 5% de pacientes con Remifentanilo comparado con 2% de pacientes que están recibiendo opioides⁶.
- El rápido inicio y la duración muy corta de la acción del Remifentanilo ofrece ventajas sobre otros opioides usados en anestesia quirúrgica, algunas de estas ventajas incluyen fácil medida de los efectos intraoperatorios, escasez de acumulación durante la inyección de bolos repetidos o infusión prolongada, una más rápida reducción en la concentración del sitio del efecto después de terminar la infusión (resultando en una probable reducción de los efectos adversos PO, incluyendo depresión respiratoria) y no dependencia del metabolismo hepático⁴. Considerando que la recuperación prolongada no es una preocupación con el uso del Remifentanilo durante procedimientos quirúrgicos largos⁴.
- Remifentanilo debe ser más útil en procedimientos quirúrgicos cortos ambulatorios y diagnósticos, en la UCI cuando es requerida una analgesia aguda pero breve. Sin embargo, el Remifentanilo tiene algunas desventajas; este debe ser administrado por infusión IV por cada procedimiento que requiera un período sustancial de analgesia. Esta analgesia rápidamente disminuye después de la discontinuación de la infusión, requiriendo inmediatamente el uso de analgésicos PO; además son



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

necesarios los protocolos para discontinuación de infusiones de bajas dosis como analgesia exclusiva PO. Asimismo, la incidencia de efectos adversos del Remifentanilo (náusea y vómitos), relacionado a otros opioides, necesita evaluación adicional; además queda para determinarse, si el Remifentanilo puede acortar significativamente el tiempo de recuperación ó alta comparado con otros opioides⁴.

SEGURIDAD

- Los efectos adversos del Remifentanilo son dosis dependientes y similares a otros opioides- μ ⁶, siendo las náuseas los más frecuentes. Los efectos adversos serios son bradipirritmia, hipotensión y depresión respiratoria⁴, esta última responde a un modelo dosis-relativo⁶.

- En ensayos clínicos controlados donde 2770 pacientes adultos fueron expuestos a Remifentanilo en inducción y mantenimiento de la anestesia, se observó con mas frecuencia los siguientes eventos adversos, en comparación con otros opioides como el fentanilo⁶:

Evento adverso	Remifentanilo	Fentanil
Hipotensión	19%	6%
Rigidez muscular	11%	8%
Bradicardia	7%	5%

- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo y multicéntrico con 206 pacientes sometidos a amigdalectomía con o sin adenoideotomía, demostró que no hubo diferencias entre los grupos con el registro de disritmias intraoperatorias, hipoxia ó vómitos postoperatorios (POV) relacionados al medicamento; además, un mayor porcentaje de sujetos en el GR (15%) fueron tratados por taquicardia comparado con el GF (9%); asimismo, no hubo diferencia en la incidencia de hipertensión, taquicardia o respuesta autonómica entre los pacientes del GR (35%) y pacientes del GF (47%) durante la incisión de la amígdala (P=0.188)¹⁴.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico con 63 pacientes sometidos a craneotomía a los que se administró Remifentanilo o Fentanilo en la anestesia, mostró que la frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos; aunque la hipotensión fue el evento mas común; el gasto cardiaco fue similar durante el período de mantenimiento para ambos grupos; también se observó bradicardia en frecuencia similar en ambos grupos. La incidencia del uso de naloxona fue menor en el GR; al mismo tiempo en la recuperación la hipertensión y el dolor quirúrgico fueron mas frecuentemente observados en el GR; las náuseas y vómitos fueron similares en ambos grupos dentro de las 24horas (GR:57% y 37%; GF:50% y 30%, respectivamente)¹⁸.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos y multicéntrico con 321 pacientes sometidos a CBAC, a los que se administró altas dosis de Remifentanilo por infusión continua comparado con un régimen de Fentanilo, mostró que las reacciones adversas mas frecuentes en ambos grupos son náuseas y vómitos, pero no hubo diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos en ambos grupos (GR 80% vs GF 76%; P=0.34), aunque hubo mayor incidencia en el GR con respecto a escalofríos (P<0.049) e hipertensión (P<0.001); además, significativamente mas eventos adversos relacionados al medicamento fueron reportados en el GR (44% vs GF 31%; P=0.016)¹⁶.
- Un estudio multicéntrico, aleatorizado prospectivo y doble ciego en 304 pacientes sometidos a CBAC con Remifentanilo o Fentanilo en la técnica anestésica, mostró que no hubo diferencias significativas en la morbilidad y mortalidad PO en estos pacientes en el GR y GF, aunque el GF presentó mayor confusión que el GR (6% vs 0.7%) y el GR presentó mas dolor muscular (5% vs 0.7%), diferencias que fueron significativas (P=0.01 y P=0.02, respectivamente)¹⁷.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Un estudio prospectivo, doble ciego y aleatorizado con 81 niños sometidos a cirugía de estrabismo electivo, bajo anestesia general, a los que se administró Remifentanilo ó Fentanilo, donde los episodios de POV fueron evaluados por 25 horas; observó que el número de pacientes que experimentaron POV no difiere significativamente entre los grupos (49% vs 48%); sin embargo, en el GR los episodios de POV fueron significativamente menos frecuentes (0.95 vs 2.2 episodios); en contraste, en el GR se observa una excesiva declinación de la escala del dolor en el tiempo comparado con el GF (2.6 vs 1.9 a los 15min), asimismo el GF fue asociado con escalas de dolor mas bajas durante los primeros 30min de recuperación (2.0 vs 4.7). Este estudio concluye que la anestesia balanceada con Remifentanilo comparado con Fentanilo mostró menos frecuencia de POV; no obstante, la analgesia PO fue mejor con el fentanilo¹⁵.
- Un estudio aleatorizado, simple ciego en 75 pacientes ambulatorios sometidos a laparoscopia ginecológica, a los que se les administró Fentanilo vs Remifentanilo, observó que la respuesta hiperdinámica cardiovascular a la intubación traqueal ocurrió significativamente con menos frecuencia en el GR 1mcg/kg en bolo (24%) versus el GF (72%); además, 10 – 15% de los pacientes del GR experimentaron hipotensión durante la inducción y bajas en la presión arterial durante el período de mantenimiento (27-30%)²².
- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos en 54 pacientes sometidas a mastectomía radical o histerectomía total y otro estudio comparativo aleatorizado en 103 pacientes sometidos a cirugía intracraneala; a los que se administró Remifentanilo o Fentanilo durante la inducción de la anestesia, mostró que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en términos de efectos adversos^{13,24}.
- Remifentanilo se debe usar con precaución en pacientes con bradirritmias cardiacas, incremento de presión intracraneal, obesidad y daño respiratorio pre-existente⁴; además no debe ser usado como un agente único en la inducción de la anestesia general porque puede proveer una inadecuada anestesia, esta asociado con una alta incidencia de apnea, rigidez muscular, taquicardia y puede ser asociado con una inaceptable incidencia de recuerdos^{4,6}.
- Los signos vitales y oxigenación deben ser continuamente monitorizados durante la administración de Remifentanilo⁶. Incluso, la infusión continua de Remifentanilo debe ser administrada solo a través de un aparato de infusión y la administración IV en bolo de Remifentanilo debe ser usada solo durante el mantenimiento de la anestesia general⁶.
- Remifentanilo está contraindicado en hipersensibilidad a análogos del Fentanilo y no debe ser usada para administración epidural o intratecal pues las formulaciones de Remifentanilo con glicina pueden causar neurotoxicidad^{4,6}.
- El Remifentanilo está considerado en la categoría C para embarazo, ya que algunos estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embrionales) y no hay estudios controlados en mujeres o no están disponibles; por ello, este medicamento deben ser administrado solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto^{4,6}. La seguridad de Remifentanilo durante el parto no ha sido demostrada aún; ya que la depresión respiratoria y otros efectos opioides pueden ocurrir en el recién nacido cuya madre ha recibido Remifentanilo antes del parto⁶.
- En USA el Remifentanilo se encuentra en la lista II de sustancias controladas, aquella que pueden producir dependencia y que tienen un potencial de abuso⁶; de la misma forma, en el Perú el



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

Remifentanilo al igual que el Fentanilo, está considerado en la Lista IIA de estupefacientes sujetos a fiscalización, es decir que su prescripción deberá realizarse en los recetarios especiales que distribuye ó autoriza la DIGEMID, dichas recetas serán retenidas una vez atendidas, informando el empleo de los mismos en los balances trimestrales¹⁹.

COSTO

- El Remifentanilo 2mg es más costoso que el Fentanilo 5ml; por lo demás el Fentanilo es fácil de administrar y es el opioide que se usa con mas frecuencia en anestesia general para cirugía ambulatoria^{11,21}. Incluso, algunos estudios han sugerido que la técnica anestésica de Fentanilo/isoflurano puede registrar la misma indicación de extubación a mucho mas bajo costo anestésico. El supuesto avance de Remifentanilo al lograr una extubación más rápida necesita ser evaluado, para determinar si el uso de Remifentanilo puede producir suficiente ahorro en los costos hospitalarios como para justificar su mayor costo de adquisición^{21,25}.
- Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en 34 pacientes bajo cirugía ginecológica ambulatoria a los que se le administró como adyuvante de la anestesia general Remifentanilo vs Fentanilo, mostró que la incidencia de eventos adversos intraoperatorios fue similar, luego en la segunda etapa de recuperación se observó que las náuseas según la escala VAS fueron mas altas en el GR (0.2 vs 0.6; P=0.017). La escala VAS del dolor desde la aparición hasta el alta, el consumo de Fentanilo PO y el tiempo del primer analgésico solicitado fueron similares en ambos grupos; se observó la respuesta a las instrucciones verbales a los 8min en el GF vs 5min en el GR y el alta a casa a los 93min (GF) vs 76min (GR). No hubo diferencia entre las veces de recuperación alcanzada y referencia de satisfacción de los pacientes, enfermera y anestesiólogo de acuerdo a los resultados encuestados. Considerando el costo de Remifentanilo (\$18.69) vs fentanil intraoperatorio (\$0.30), que el costo del anestésico general fue menor (\$4.07 por paciente) y que hubo mayor costo en el tratamiento antiemético (\$3.27) en el GR; el costo de los medicamentos perioperatorios fue significativamente mayor (\$17.74 por paciente) en el GR. Entonces se concluyó que el Remifentanilo no es un medicamento costo efectivo comparado con el Fentanilo; cuando el Remifentanilo es usado como un adyuvante de la anestesia general para procedimientos ginecológicos laparoscópicos e histeroscópicos, se observó que el potencial ahorro derivado de los resultados medidos y el dosaje de medicamentos perioperatorios no compensaron el costo añadido del Remifentanilo comparado con el fentanilo¹¹.
- Un estudio aleatorizado en 90 pacientes sometidos a cirugía cardiaca a los que se administró anestesia basada en Fentanilo o Remifentanilo, donde fueron similares los tiempos para ventilación (167 vs 234min; P>0.05), de estancia en UCI (18.8 vs 21.5horas; P>0.05) y de estancia hospitalaria (5 vs 5 días; P>0.05), respectivamente; además, se encontró diferencia significativa en el costo de los anestésicos, el cual fue mayor en el GR (\$140.54) comparado con el GF (\$43.33) (P≤0.01) y en el costo de opioides que fue menor en el GF (\$1.29) vs GR (\$78.35) (P<0.001); pero los costos hospitalarios fueron similares en los grupos (GR: \$6286 vs GF:\$7841) (P>0.05). Por ello, se concluyó que los opioides más costosos pero de acción mas corta como el Remifentanilo producen igual extubación rápida, similar estancia y similar costo que Fentanilo, indicando que cualquiera de estos opioides pueden utilizarse en cirugía cardiaca, pues no se encontraron diferencias en los resultados y tuvieron costos directos similares²¹.
- Un estudio ha evaluado los costos y resultados del régimen de Remifentanilo comparado con regimenes de Fentanilo para cirugía cardiaca mediante en un ensayo doble ciego, aleatorizado con 77 pacientes a los que se administró Remifentanilo versus Fentanilo 12mcg/kg (GFL) y 24mcg/kg



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año del Deber Ciudadano"

(GFM); encontró una diferencia significativa en el tiempo promedio para extubación traqueal: GFL 6.5h, GR 7.3h y GFM 9.7h ($P=0.025$); observando una estancia hospitalaria para el GFL: 8.6 días, GFM: 6.2 días y GR: 5.3 días (GR vs GFM: $P=0.39$; GR vs GFL: $P=0.004$). Remifentanilo fue asociado con una reducción de la dosis del anestésico general; aunque, estos pacientes tuvieron un índice frecuente de hipotensión ($P<0.01$); además, Remifentanilo no reduce significativamente la duración de la intubación traqueal después de CBAC, se observó que el Remifentanilo tuvo mas costo de adquisición pero no incrementó el total de costos hospitalarios asociados con la cirugía cardiaca; tal como se muestra con una diferencia significativa en el costo de los medicamentos usados en el GR: \$467, GFL: \$117 y GFM: \$128 ($P<0.0005$); en contraste, no se observó diferencia significativa en los costos totales de la cirugía con el GR: \$14499, GFL: \$15374 y GFM: \$14310 ($P=0.61$)²⁵.

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de Remifentanilo se considera el costo tratamiento/cirugía en pacientes adultos ambulatorios sometidos a cirugía ginecológica laparoscópica ó histeroscopia¹¹, por ello, en la siguiente tabla se resume las cantidades y costo de los medicamentos utilizados en la inducción y mantenimiento de la anestesia general comparado con los medicamentos considerados en el PNME:

Medicamento inyectable	Dosis total x anestesia ¹¹	Costo/unidad S/.	Costo x ml (S/.)	Costo total en GR (S/.)	Costo total en GF (S/.)
Remifentanilo 2mg iny x 2ml	1,016	64,50 ⁹	32,25	32,77	-
Fentanilo 0.05mg/ml x 2ml*	0,141	5,60 ²⁶	2,8	7,90	-
Fentanilo 0.05mg/ml x 2ml*	0,227	5,60 ²⁶	2,8	-	12,71
Isoflurano sol 100ml**	6,7	122,00 ²⁶	1,22	8,17	-
Isoflurano sol 100ml**	12	122,00 ²⁶	1,22	-	14,64
Costo total de medicamentos usados en cada técnica anestésica (S/.)				48,84	27,35

* Se considera la administración de dosis de Fentanilo intraoperatorio y postoperatorio.

** El consumo de anestésico está con base a un flujo de gas fresco de 2 l/min.

- De acuerdo a este análisis, se observa que el costo por paciente, de la anestesia general con Remifentanilo representa 1,8 veces el costo de la anestesia con Fentanilo. Además, en este análisis no se ha considerado el costo de la terapia analgésica y antiemética adicional, empleada en el período PO; costos que según indican algunos estudios, serían significativamente mayores en el GR que en el GF; como resultado se incrementaría más aún el costo total de los medicamentos utilizados en el GR durante el perioperatorio.

III. CONCLUSIONES

- 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 de la anestesia.
- 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



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

acumula en el organismo, cualidad que permite un rápido despertar de la anestesia. Esencialmente el Remifentanilo 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.

- La anestesia 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; esta diferencia es estadísticamente significativa, pero tiene un dudoso impacto, ya que en la mayoría de estudios clínicos realizados, se observa que la diferencia temporal en la recuperación de la anestesia no es mayor de 8 minutos. Lo anterior se confirma al observar que estos resultados no se han traducido en un menor tiempo de estancia en la unidad de cuidados post-anestésicos y tampoco en la estancia hospitalaria.
- No se encontraron diferencias significativas en las reacciones adversas con Remifentanilo y Fentanilo; sin embargo, algunos estudios indican que existe mayor frecuencia de hipotensión, bradicardia, náuseas y vómitos con el uso de Remifentanilo comparado con el Fentanilo. Cabe resaltar que el Remifentanilo no debe ser usado como único agente en la inducción de la anestesia general, asimismo durante la administración de Remifentanilo se deben vigilar los signos vitales y la oxigenación.
- El Remifentanilo 2mg para administración por vía intravenosa, no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente; actualmente tiene solamente un registro sanitario en vigencia.
- Los estudios farmacoeconómicos indican que el Remifentanilo no es un medicamento costo efectivo comparado con el Fentanilo, pues el potencial ahorro derivado de los resultados y el dosaje de los medicamentos perioperatorios no compensaron el costo añadido por la adquisición del Remifentanilo, incluso no se observó diferencia significativa en los costos de la cirugía y los costos hospitalarios. De igual forma, en el análisis para determinar si el beneficio terapéutico justifica el costo adicional en el uso de Remifentanilo, se observa que el costo de la anestesia con Remifentanilo sería superior al costo de la anestesia con Fentanilo.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Remifentanilo 2mg inyectable, **no se encuentra justificada** para la inducción y mantenimiento de la anestesia, ya que existe otra alternativa más costo efectiva considerada en el PNME.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

1. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14. Medicamentos esenciales 14th edición (marzo de 2005).
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Drugdex Evaluations. Micromedex® Healthcare Series. Remifentanil. Fentanyl. en <http://www.thomsonhc.com> Accesado Marzo 2007.
5. Formulario Modelo de la OMS. 2004.
6. Food and Drug Administration. Remifentanil. Accesado en Marzo 2007 en <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>

12



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

7. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Accesado Marzo del 2007.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado-b.asp>. Accesado en Marzo 2007.
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. INEN. En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>
10. Samra S., et al. Remifentanil- and Fentanyl-Based Anesthesia for Intraoperative Monitoring of Somatosensory Evoked Potentials. *Anesth Analg* 2001;92:1510–1515.
11. 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.
12. Prys-Roberts C., et al. Comparison of remifentanil versus regional anaesthesia in children anaesthetised with isoflurane/nitrous oxide. *Anaesthesia* 2000;55:870-876.
13. Balakrishnan G., et al. A Comparison of Remifentanil and Fentanyl in Patients Undergoing Surgery for Intracranial Mass Lesions. *Anesth Analg* 2000;91:163–169.
14. Davis, P., et al. A Randomized, Double-Blinded Study of Remifentanil Versus Fentanyl for Tonsillectomy and Adenoidectomy Surgery in Pediatric Ambulatory Surgical Patients. *Anesth Analg* 2000;90:863–871.
15. Eltzschig H., et al. The Effect of Remifentanil or Fentanyl on Postoperative Vomiting and Pain in Children Undergoing Strabismus Surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1173–1177.
16. Mollhoff, T., et al. Comparative efficacy and safety of remifentanil and fentanyl in “fast track” coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind study. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87(5): 718-726.
17. Cheng D., et al. The Efficacy and Resource Utilization of Remifentanil and Fentanyl in Fast-Track Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Prospective Randomized, Double-Blinded Controlled, Multi-Center Trial. *Anesth Analg* 2001;92:1094–1102.
18. Guy J., et al. Comparison of Remifentanil and Fentanyl in Patients Undergoing Craniotomy for Supratentorial Space-occupying Lesions. *Anesthesiology* 1997; 86(3): 514-524.
19. Decreto Supremo N° 023-2001-SA: Reglamento de Estupefacientes Psicotropicos Sujetas a Fiscalización Sanitaria. Accesado en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/normatividad/DS02301.HTM>.
20. Abdallah C., et al. Fentanyl is more effective than remifentanil at preventing increases in cerebral blood flow velocity during intubation in children. *Canadian Journal of Anesthesia* 2002;49(10):1070–1075.
21. Engoren M., et al. A Comparison of Fentanyl, Sufentanil, and Remifentanil for Fast-Track Cardiac Anesthesia. *Anesth Analg* 2001;93:859–64.
22. Song D., et al. Use of Remifentanil During Anesthetic Induction: A Comparison With Fentanyl in the Ambulatory Setting. *Anesth Analg* 1999;88:734–6.
23. Del Gaudio A., et al. Remifentanil vs fentanyl with a target controlled propofol infusion in patients undergoing craniotomy for supratentorial lesions. *Minerva Anestesiologica* 2006;72(5): 309-319.
24. Guo X., et al. Comparison of remifentanil and fentanyl in patients undergoing modified radical mastectomy or total hysterectomy. *Chinese Medical Journal* 2003;116(9):1386-1390.
25. Myles P., et al. Remifentanil, Fentanyl, and Cardiac Surgery: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Trial of Costs and Outcomes. *Anesthesia Analgesia* 2002;95:805–12.
26. Villarejo M., et al. Programa de Actualización Continua para Anestesia-1. Federación Mexicana de Anestesiología. Intersistemas 1999.
27. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios - al 31 de enero del 2007. Hospital Nacional Cayetano Heredia. En <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/acceso/Precios/Observatorio%20de%20Precios/OPM.xls>
28. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID – DAUM. Memorandum N°002-2007-DIGEMID-DAUM-ACCESO/MINSA.

Lima, 30 de marzo de 2007.

SVL/RRT/rrt