

**INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Clorhidrato de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable
Institución que lo solicita	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Indicación solicitada:	Cirugía de tumor de cráneo Cirugía de aneurisma Embolizaciones
Número de casos anuales:	No indica
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir vacío terapéutico importante <u>Criterios complementarios</u> Metabolismo rápido permitiendo un despertar pronto necesario para neurocirugía

Medicamento solicitado:	Clorhidrato de Remifentanilo 2mg inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé"
Indicación solicitada:	Mantenimiento de la anestesia general durante intervención quirúrgica. Efectos adversos de opiáceos y analgésicos relacionados. Hepatopatías Nefropatías
Número de casos anuales:	1200 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Igual eficacia y mayor seguridad e igual o menor costo de tratamiento a la alternativa del PNUME <u>Criterios complementarios</u> No indica

Medicamento solicitado:	Clorhidrato de Remifentanilo 5mg inyectable
Institución que lo solicita	ESSALUD
Indicación solicitada:	Inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático
Número de casos anuales:	477 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir vacío importante <u>Criterios complementarios</u> No indica

Medicamento solicitado:	Clorhidrato de Remifentanilo 2mg inyectable
Institución que lo solicita	Hospital Daniel Alcides Carrión – Junín
Indicación solicitada:	Anestesia
Número de casos anuales:	2000 casos
Motivo de la solicitud	<u>Criterios fundamentales</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para



	<p> cubrir un vacío terapéutico importante. Mayor eficacia e igual o mayor seguridad, e igual o menor costo de tratamiento a la alternativa del PNUME: No indica el medicamento alternativo</p> <p><u>Criterios complementarios</u> No indica</p>
--	--

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Clorhidrato de Remifentanilo
Formulación propuesta para inclusión	Clorhidrato de Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Remifentanilo 5mg inyectable: 04 Registros Sanitarios vigentes Remifentanilo 2mg inyectable: 02 Registros Sanitarios en proceso de reinscripción
Alternativas en el PNUME²:	Fentanilo (como citrato) 50mcg/mL (0.05mg/mL) inyectable x 2mL y 10mL

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

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

P	Pacientes con enfermedad hepática o renal que serán sometidos a cirugía general
I	Remifentanilo
C	Fentanilo
O	Tiempo hasta la extubación Depresión respiratoria Tiempo de estancia hospitalaria Tiempo de estancia en UCI Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

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

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso octubre 2017.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2017.

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016; 21(4):123-5.



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

Fuentes de información:

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

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre 2017

Términos de Búsqueda: Medline/Pubmed

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed, sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<p>("kidney diseases"[All Fields] OR "kidney disease"[All Fields] OR "Kidney Diseases"[Mesh] OR "liver diseases"[All Fields] OR "liver dysfunction"[All Fields] OR "liver disease"[All Fields] OR "liver dysfunctions"[All Fields] OR "Liver Diseases"[Mesh] OR "kidney failure"[All Fields] OR "renal Failure"[All Fields] OR "kidney failures"[All Fields] OR "kidney insuficiencias"[All Fields] OR "renal failures"[All Fields] OR "renal insuficiencias"[All Fields] OR "kidney insufficiency"[All Fields] OR "renal insufficiency"[All Fields] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "liver insufficiency"[All Fields] OR "hepatic insufficiency"[All Fields] OR "Hepatic Insufficiency"[Mesh] OR "liver failure"[All Fields] OR "hepatic failure"[All Fields]) AND ("general anesthesia"[All Fields] OR "general anesthetics"[All Fields] OR "Anesthesia, General"[Mesh] OR "intravenous anesthesia"[All Fields] OR (intravenous[All Fields] AND anesthetics[All Fields]) OR "Anesthesia, Intravenous"[Mesh]) AND ("remifentanil"[All Fields] OR ("remifentanil"[Supplementary Concept] OR "remifentanil"[All Fields]) OR ("remifentanil"[Supplementary Concept] OR "remifentanil"[All Fields]) OR "GI 87084B"[All Fields] OR "GI87084B"[All Fields] OR "GI-87084B"[All Fields] OR "remifentanil hydrochloride"[All Fields] OR "Ultiva"[All Fields] OR "remifentanil"[Supplementary Concept]) AND ("fentanyl"[All Fields] OR "phentanyl"[All Fields] OR "Fentanyl"[Mesh]) : 16 resultados</p> <p>Filtros: Meta-Analysis, Systematic Reviews: 0 resultados</p>	<p>Los tres ECAs fueron excluidos debido a que no responden la pregunta clínica</p>

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los opioides intravenosos (IV) se usan comúnmente para proporcionar analgesia y para complementar la sedación durante la anestesia general o la anestesia monitorizada (MAC), y son los agentes más ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo en el período postoperatorio inmediato.^{4,5}

USOS PERIOPERATORIOS

Anestesia General. Los opioides intravenosos (IV) se pueden usar durante las fases de inducción, mantenimiento o emergencia de la anestesia general, durante la anestesia monitorizada (MAC) y para tratar el dolor en el período postoperatorio inmediato. La selección de agentes opioides y las consideraciones de dosificación dependen del uso específico, la velocidad de inicio y la compensación deseados, factores específicos del procedimiento (p. Ej., Grado de analgesia requerido, duración planificada de la cirugía), factores específicos del paciente (p. Ej., Edad, comorbilidades, tolerancia a los opiáceos), y si otros anestésicos o agentes adyuvantes se coadministran.^{4,5}

- **Preinducción:** Un opioide (p. Ej., Fentanilo IV de 25 a 50mcg) puede emplearse como agente de preinducción único o adyuvante para los pacientes que presentan dolor en el período preoperatorio inmediato o para los que se someten a un procedimiento de anestesia regional en el período de preinducción.^{4,5}
- **Inducción:** los opiáceos son los agentes adyuvantes utilizados más comúnmente durante la inducción de la anestesia general.^{4,5,6}

Durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal, la administración de un opioide es particularmente útil para suprimir los reflejos de las vías respiratorias que producen tos y/o broncoespasmo, así como atenuar las respuestas del sistema nervioso simpático que de lo contrario producirían taquicardia e hipertensión. La administración de opioides también reduce los requisitos de dosis para el agente de inducción hipnótico-sedante seleccionado, por ejemplo Fentanilo puede reducir el requerimiento de la dosis de inducción de propofol en un 40 a 70 por ciento. Además, la administración concomitante de opioides con un anestésico local durante la inducción minimiza el dolor causado por la inyección de otros agentes (p. Ej., Propofol, etomidato o relajantes musculares).^{5,6}

En pacientes seleccionados con función miocárdica deficiente, algunos médicos utilizan una técnica con altas dosis de opioides para la inducción de anestesia general (es decir, "inducción cardíaca") si el paciente permanece intubado con ventilación controlada durante varias horas postoperatorias. Típicamente, se usa fentanilo de 10 a 25mcg/kg o sufentanil de 1 a 3mcg/kg para esta técnica. La administración de altas dosis de opioide para inducir anestesia da como resultado una depresión miocárdica directa mínima y solo una pequeña disminución en la presión arterial, mientras se minimiza la taquicardia y/o la hipertensión durante la laringoscopia y la intubación endotraqueal. Sin embargo, altas dosis de opioides retrasa la extubación y puede causar bradicardia y rigidez de la pared torácica si se administrado como un bolo.^{5,6}

- **Mantenimiento:** Durante la fase de mantenimiento de la anestesia general, a menudo se emplea un opioide IV como un agente adyuvante durante una técnica

⁴ E. Casserly, PharmD. Perioperative uses of intravenous opioids in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁵ A.King, MD; LM Weavind, MBBCh. General anesthesia: Maintenance and emergence. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁶ A.King, MD; LM Weavind, MBBCh. General anesthesia: Induction. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

anestésica de inhalación. Los opioides reducen la dosis requerida para un anestésico inhalado (es decir, reducen la concentración alveolar mínima de un agente inhalado en los alvéolos que se requiere para evitar el movimiento en respuesta a un estímulo quirúrgico en el 50% de los pacientes).^{7,8}

Para proporcionar el componente analgésico de una técnica de anestesia intravenosa total (TIVA) comúnmente se selecciona un opioide, pero ninguno opioide es suficiente para producir anestesia si se administra como único agente debido a que los opioides no tienen un efecto hipnótico. La adición de un opioide a una técnica de TIVA permite la reducción de la dosis requerida del agente hipnótico seleccionado, acelerando así la recuperación al final del procedimiento.^{7,8}

- **Emergencia:** durante la emergencia de la anestesia general, a menudo se emplea una pequeña dosis de opioide intravenoso (p. Ej., Fentanilo de 25 a 50mcg) para atenuar la tos y/o el broncoespasmo como resultado de respuestas reflejas de las vías respiratorias al tubo endotraqueal o a la vía aérea con máscara laríngea.^{7,8}

Cuidado anestésico monitorizado: los opiáceos a menudo se administran durante la sedación con cuidado anestésico monitorizado (sus siglas en inglés MAC) para proporcionar analgesia durante la colocación de un bloqueo anestésico por ejemplo, aliviar la incomodidad debido a una posición incómoda, o complementar un bloqueo regional durante la incisión y la posterior estimulación quirúrgica. Los opiáceos con inicio rápido y corta duración de acción (p. Ej., Fentanilo o remifentanilo) son generalmente preferidos.^{7,8}

Tratamiento del dolor postoperatorio agudo: los opiáceos intravenosos son la terapia más utilizada para tratar el dolor postoperatorio debido a su capacidad para proporcionar una analgesia rápida y potente.^{7,8}

⁷ E. Casserly, PharmD. Perioperative uses of intravenous opioids in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

⁸ A.King, MD; LM Weavind, MBBCh. General anesthesia: Maintenance and emergence. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Perioperative uses and doses of intravenous opioid agents*

Drug	Induction of general anesthesia	Maintenance of general anesthesia	Monitored anesthesia care (MAC)	Comments	Management of acute postoperative pain
Fentanyl	Bolus dose(s): 25 to 100 mcg or 0.5 to 1 mcg/kg; may be administered in divided doses. High-dose opioid induction (ie, "cardiac induction"): 10 to 25 mcg/kg.	Bolus dose(s): 25 to 50 mcg as needed. Maintenance infusion to supplement TIVA: 1 to 2 mcg/kg per hour. ⁹	Bolus doses: 25 to 50 mcg.	High-dose fentanyl is not commonly used for anesthetic induction, but may be selected for patients with severe myocardial dysfunction. Continuous infusions are not commonly used if extubation is planned at the end of the procedure because emergence may be delayed due to a long context-sensitive half time.	Bolus doses: 25 to 50 mcg every five minutes until patient is comfortable.
Remifentanyl	Remifentanyl intubation technique without an NMBA: 3 to 5 mcg/kg administered with an induction dose of propofol and ephedrine 10 mg.	Maintenance infusion to supplement inhalation anesthesia or TIVA: 0.05 to 0.3 mcg/kg per minute. (Some clinicians administer a loading dose, typically 0.5 to 1 mcg/kg over 60 to 90 seconds.)	Before placement of regional block: <ul style="list-style-type: none"> ■ 90 seconds before: 1 mcg/kg. ■ 5 minutes before: 0.5 mcg/kg per minute. Maintenance dose: Infusion at 0.05 to 0.3 mcg/kg per minute.	A different opioid or another analgesic agent or technique should be initiated before the remifentanyl infusion is discontinued to ensure adequate postoperative analgesia.	

Beneficios: Los beneficios del uso perioperatorio de opiáceos intravenosos (IV) incluyen analgesia efectiva, efecto sinérgico que ocurre con la coadministración de agentes adyuvantes o anestésicos de otras clases farmacológicas (ej. Hipnóticos- sedantes tales como propofol, benzodiacepinas, anestésicos de inhalación), permitiendo la reducción de la dosis de estos agentes, atenuación de las respuestas autónomas a estímulos nocivos que de lo contrario daría lugar a taquicardia e hipertensión, disminución de los reflejos de tos durante la manipulación de las vías respiratorias y reducción de dolor causado por la inyección del hipnótico – sedante o relajante muscular.^{9,10}

Efectos adversos: Los efectos adversos potenciales de los opioides incluyen la exacerbación de los efectos hipotensivos de otros agentes anestésicos (p. Ej., Propofol, anestésicos inhalatorios), depresión y/o apnea respiratoria, aumento de la presión intracraneal (si la hipoventilación produce hipercapnia), bradicardia, pared torácica y rigidez del músculo esquelético, aparición tardía postoperatoria, náuseas y vómitos, prurito, retención urinaria y potencial de tolerancia aguda e hiperalgesia inducida por opioides.^{9,10}

Dosis de opioides: se basan en el peso corporal ideal y se ajustan al efecto analgésico deseado. Las dosis se reducen con la administración concomitante de agentes anestésicos de otras clases farmacológicas, edad avanzada o función renal o hepática alterada, o anomalías hemodinámicas debidas a hipovolemia, vasodilatación o disfunción miocárdica.^{9,10}

⁹ E. Casserly, PharmD. Perioperative uses of intravenous opioids in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹⁰ A.King, MD; LM Weavind, MBBCh. General anesthesia: Maintenance and emergence. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Los usos específicos, la dosificación, las ventajas, las desventajas, las interacciones medicamentosas y la farmacocinética de los opioides utilizados durante el período perioperatorio son diferentes para cada agente.^{11,12}

Los autores de esta publicación refieren que por lo general, emplean un opioide de acción corta (p. Ej., Fentanilo) para la dosificación en bolo durante la anestesia general o MAC. Remifentanilo es más adecuado para la infusión continua durante una técnica de anestesia intravenosa total (TIVA), particularmente cuando la intensidad de la estimulación quirúrgica variará durante el procedimiento. Para la analgesia postoperatoria, normalmente administran un opioide de acción prolongada (p. Ej., Morfina o hidromorfona) aproximadamente 20 a 30 minutos antes de la extubación traqueal anticipada, con reducción de dosis si se administran conjuntamente agentes o técnicas analgésicas no opioides.^{11,12}

Los pacientes que usan opioides de manera crónica pueden desarrollar tolerancia, síntomas de abstinencia y/o hiperalgesia inducida por opioides, lo que puede requerir el uso de dosis más altas de opioides o agentes o técnicas alternativas para proporcionar analgesia en el período perioperatorio.^{11,12}

Los pacientes con intoxicación aguda con opioides pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos opioides y tolerancia a los opiáceos, así como dificultades para controlar el dolor postoperatorio. El tratamiento analgésico perioperatorio con técnicas y agentes no opioides es empleado cuando sea posible.^{11,12}

ANESTESIA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O RENAL

Un número creciente de pacientes que requieren cirugía presentan una enfermedad hepática o renal. El manejo de estos pacientes exige a los anestesiólogos un conocimiento profundo de las consecuencias de la disfunción hepática, disfunción renal, los efectos en otros órganos, el riesgo de la cirugía y el impacto de la anestesia.

Los opioides se han usado con éxito en pacientes con enfermedad hepática. Sin embargo, se deben considerar ciertas consecuencias farmacológicas, como el retraso en la eliminación del fármaco y la vida media continuada. El fentanilo se considera el opioide de elección en estos pacientes, ya que cuando se usa en dosis relativamente moderadas, no disminuye el suministro de oxígeno y sangre al hígado, ni impide los aumentos en los requerimientos de oxígeno hepático.¹³

De importancia resultan también los cambios farmacocinéticos derivados de la insuficiencia renal crónica. La coexistencia de disfunción hepática condiciona el retardo en la eliminación de varias drogas y un efecto de primer paso disminuido. La hipoproteinemia facilita el incremento de la fracción libre de las drogas y por tanto su biodisponibilidad. También las variaciones del pH plasmático pueden influir en la relación fármaco-receptor, y acortar o incrementar la duración de los efectos de los medicamentos. Algo similar ocurre con los desequilibrios iónicos. Asimismo, la pérdida del mecanismo excretor renal resulta en elevación del tiempo de vida media de fármacos con esta vía de eliminación¹⁴.

¹¹ E. Casserly, PharmD. Perioperative uses of intravenous opioids in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

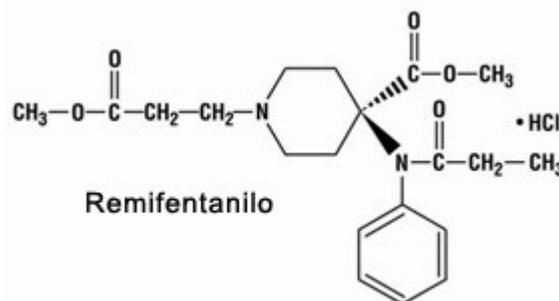
¹² A.King, MD; LM Weavind, MBBCh. General anesthesia: Maintenance and emergence. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

¹³ Rahimzadeh, P. et al. Anaesthesia for patients with liver disease. Hepat Mon. 2014 July; 14(7): e19881.

¹⁴ Trujillo, J.E. et al. Paciente quirúrgico con insuficiencia renal crónica. Rev Cubana Cir v.37. 1998

Pharmacokinetics for IV opioids used in the perioperative setting

Drug	Drug class	Speed of onset (minutes)	Context-sensitive half time*	Duration of action and elimination half life	Metabolism and clearance	Drug-drug interactions	Comments
Fentanyl	Phenylpiperidine opioid	4 to 6 minutes	May be prolonged and continues to increase as duration of infusion increases (for example, after infusion for 200 minutes, approximately 200 more minutes are necessary to achieve a 50% decrease in effect site concentration).	Duration of action (after a bolus dose): 30 to 45 minutes. Elimination half life: 3 to 6 hours.	Metabolized in liver by cytochrome CYP3A4 to norfentanyl (an inactive metabolite). Metabolite excreted by kidney with clearance 8 mL/kg per minute.	Synergistic effects if coadministered with other anesthetic agents. Caution with coadministered serotonergic agents due to increased risk of serotonin syndrome. Caution with CYP3A4 inhibitors (eg, diltiazem, ritonavir, voriconazole), which may increase plasma levels of fentanyl.	Longest duration of action in the phenylpiperidine family. Pharmacokinetics unaffected by renal or hepatic insufficiency.
Remifentanyl	Phenylpiperidine opioid	1 to 2 minutes	Approximately 5 minutes. Duration of action is not affected by duration of infusion.	Duration of action: 3 to 10 minutes. Elimination half life: 10 to 20 minutes.	Metabolized by nonspecific esterases in plasma, red blood cells, and interstitial tissue to remifentanyl acid (an inactive metabolite). Metabolite excreted by kidney with clearance of 40 mL/kg per minute.	Synergistic effects if coadministered with other anesthetic agents.	Fastest onset and shortest duration of action compared with other opioids. Higher incidence of hypotension compared with other opioids. Need for alternative analgesic agent or technique during emergence and the postoperative period if pain is anticipated. In selected circumstances, may be used for a remifentanyl intubation technique.

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR^{15,16}
REMIFENTANILO


¹⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ULTIVA ® (Remifentanyl hydrochloride) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ULTIVA ® (Remifentanilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

a. FARMACODINAMIA

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

b. FARMACOCINÉTICA

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

Distribución

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

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

Titulación a efecto

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

Excreción

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

c. POBLACIONES ESPECIALES

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

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

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

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

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

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

d. POSOLOGÍA

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

Adultos

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

Tabla 1. Guía para la posología en adultos

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

Administración mediante perfusión controlada hacia un ojetivo (TCI)

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

Población pediátrica

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

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

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

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

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

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

En **Best Practice**¹⁷ o **DYNAMED**¹⁸ no se encontró información que respondiera la pregunta clínica de interés. En **UpToDate**, se encontraron 02 publicaciones relacionadas a la pregunta clínica que se describe a continuación:

UpToDate. Anesthesia for the patient with liver disease (2017)¹⁹. Indica que el metabolismo de los opiodes se reduce en pacientes con enfermedad hepática, y los intervalos de dosificación deben aumentarse para evitar la acumulación de fármacos. La eliminación de un único bolo opiode intravenoso se ve menos afectada que una infusión continua debido a la redistribución del bolo a los sitios de almacenamiento. Por ejemplo:

Fentanilo: la eliminación de una dosis en bolo de fentanilo no se altera apreciablemente en pacientes con enfermedad hepática. Aunque pueden ocurrir efectos prolongados con la administración o infusión repetida.

Morfina: la eliminación de la morfina puede retrasarse entre un 35% y 60% en pacientes con cirrosis. La morfina debe valorarse para que tenga efecto, con la dosis y la frecuencia reducidas en un 50% en pacientes con enfermedad hepática severa.

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

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

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

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

Fentanilo:

- En general, es una buena opción para los pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis cuando el tratamiento de opiáceos está indicado.
- Es una opción útil en pacientes con insuficiencia renal en el contexto de la cirrosis.
- No se requiere ajuste de dosis para una sola dosis.
- Con la dosificación repetida, reducir la dosis y la frecuencia en aproximadamente un 25 a 50%.
- Iniciar el parche transdérmico a la mitad de la dosis habitual.

Remifentanilo:

- No es necesario el ajuste de dosis.

¹⁷ Best Practice. [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/welcome.html>

¹⁸ DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁹ RH.Steadman, MD; VW Xia, MD. Anesthesia for the patient with liver disease. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

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

	Altered response and pharmacokinetics	Management suggestions
Opioid analgesics (see important note)*		
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metabolized by CYP3A4 to inactive (nontoxic) metabolites. ▪ Parent drug can accumulate after repeated dosing or when administered as a continuous infusion due to tissue and protein binding. ▪ Less histamine release than other opiates. ▪ Less hemodynamic disturbance than other opiates. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Generally a good choice for patients with CLD or cirrhosis when opiate treatment indicated. ▪ Useful option in patients with renal failure in setting of cirrhosis. ▪ No dose adjustment needed for single dose. ▪ With repeated dosing, reduce dose and frequency by approximately 25 to 50%. ▪ Initiate transdermal patch at half usual dose.
Remifentanil	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cleared by non-specific plasma esterases to inactive metabolites. ▪ Does not accumulate in hepatic or renal insufficiency. ▪ Prompt reversal of analgesia and sedation upon discontinuation. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No adjustment needed.

UpToDate. Anesthesia for the patient on dialysis. (2017)²⁰ con respecto al uso de opiodes indican que realizan cuidadosamente la titulación de los opiodes de acuerdo con las necesidades individuales del paciente para evitar altas concentraciones imprevistas y la depresión respiratoria resultante. Aunque las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas a los narcóticos de acción corta (p. Ej., Fentanil, remifentanilo y sufentanil) no se ven afectadas por la Enfermedad Renal en Etapa Terminal (sus siglas en inglés ESRD), existe variabilidad interindividual en estos pacientes. Además, la alcalinización aguda con hemodiálisis puede aumentar la distribución de opiodes a través de la barrera hematoencefálica en fluido cerebroespinal.

Fentanilo y sufentanil: usamos fentanilo y sufentanil en pacientes con ESRD sometidos a varios tipos de cirugía. Sin embargo, es necesario vigilar a estos pacientes para detectar la depresión respiratoria.

Fentanilo se metaboliza predominantemente en el hígado a norfentanilo, un metabolito inactivo. El fentanilo tiene una fase de redistribución corta y una fracción libre sin cambios. Se ha utilizado en pacientes con insuficiencia renal sin efectos adversos, aunque hay informes de acumulación del fármaco original.

El sufentanilo es aproximadamente de 5 a 10 veces más potente que su fármaco original, el fentanilo. Aunque no se han encontrado diferencias significativas en la vida media y el aclaramiento de sufentanilo entre pacientes con insuficiencia renal crónica y controles sanos, existe una mayor variabilidad en pacientes con insuficiencia renal.

²⁰ Campbell, JP; Cosins JM. Et al. Anesthesia for the patient on dialysis. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

Remifentanilo: Se usa por vía infusión en pacientes con ESRD en procedimientos quirúrgicos apropiados, sin ajuste de dosis. El remifentanilo se descompone rápidamente por esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas. Dado que estas esterasas son abundantes, remifentanilo no se acumula independientemente de la duración de la administración. Tiene una compensación de acción predecible (es decir, tiene una vida media sensible al contexto constante).

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (INTERNACIONALES)

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²¹, The European Society of Anaesthesiology (ESA)²² y The American Society of Anaesthesiology²³

No se encontró información que respondiera la pregunta clínica de interés.

The Canadian Anesthesiologists' Society (CAS)²⁴ proporcionó información de una guía revisada este año cuyas recomendaciones están destinadas a proporcionar pautas básicas para la práctica anestésica. Es decir, proporcionan un marco para una atención razonable y aceptable del paciente.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)²⁵ proporcionó información de una guía que incluía remifenatnilo en sedación consciente que no responde la pregunta clínica de interés.

c. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA (NACIONALES)

La Guía de Procedimiento Asistencial para la realización de la Anestesia General del Hospital Cayetano Heredia (2013)²⁶. Realiza las siguientes recomendaciones:

La inducción anestésica puede realizarse empleando:

- Un agente endovenoso como el Tiopental, Propofol, Ketamina, Midazolam
- Agentes anestésicos inhalados, como el halotano o sevoflurano
- Analgésicos opioides como el fentanilo o remifentanilo.
- Relajantes neuromusculares si es necesario como el Vecuronio, Rocuronio, Atracurio, Cisatracurio o Succinilcolina.

Mantenimiento de la anestesia

El anestesiólogo logrará sus objetivos eligiendo fármacos, vías de administración, líquidos intravenosos y generalmente, tipos de ventilación a presión positiva que permitan el ajuste escalonado de la depresión anestésica frente a la estimulación quirúrgica, con la menor interferencia posible con la función orgánica. Puede emplearse:

²¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.nice.org.uk/>

²² European Society of Anaesthesiology (ESA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.esahq.org/>

²³ American Society of Anaesthesiology (ASA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.asahq.org/>

²⁴ Canadian Anesthesiologists' Society (CAS). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.cas.ca/English/Home.aspx>

²⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <https://www.cadth.ca/>

²⁶ Guía de Procedimientos Asistenciales del Departamento de Anestesiología y Centro quirúrgico del Hospital Nacional Cayetano Heredia – Guía de Procedimiento Asistencial para la realización de la Anestesia General. Resolución Directoral N° 035-2014-HNCD/DG. Enero. 2014.

- Agentes anestésicos inhalatorios: Isoflurano, Halotano, Sevoflurano, Desflurano.
- Agentes anestésicos intravenosos: Propofol, Ketamina, Midazolam.
- Analgésicos opioides: Fentanilo, Remifentanilo
- Amnésicos: Midazolam
- Relajantes musculares: Vecuronio, Rocuronio, Atracurio; Cisatracurio, Atracurio.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

No se encontraron revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que respondan la pregunta clínica.

En **UpToDate** se señala las siguientes reacciones adversas:²⁷

> 10%

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

1% a 10%:

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

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. COSTOS

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

Remifentanilo 2mg inyectable: S/ 45.00²⁸

Remifentanilo 5mg inyectable: S/ 87.00²⁹

Fentanilo 50mcg/mL inyectable x 10mL: S/.1.47³⁰

²⁷ Remifentanil UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

²⁸ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

²⁹ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

**X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO****a. AGENCIAS REGULADORAS**

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	Food And Drugs Administration (FDA) ³¹	European Medicines Agency (EMA) ³²	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ³³
REMIFENTANILO inyectable 2mg y 5mg	<ul style="list-style-type: none"> • Como agente analgésico para su uso durante la inducción y el mantenimiento de la anestesia general para procedimientos hospitalarios y ambulatorios. • Para la continuación como analgésico en el periodo postoperatorio inmediato en pacientes adultos bajo la supervisión directa de un anestesiólogo en una unidad de cuidados anestésicos postoperatorio o de cuidados intensivos. • Como componente analgésico de cuidado anestésico monitorizado en pacientes adultos. 	No registra	<ul style="list-style-type: none"> • Como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia genera. • Para proporcionar analgesia en pacientes de cuidados intensivos con ventilación mecánica de al menos 18 años de edad.

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) adultos³⁴ En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentra incluido el medicamento remifentanilo 2mg y 5mg inyectable.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)³⁵ no se encuentra incluido el medicamento remifentanilo 2mg y 5mg inyectable.

³⁰ Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>

³¹ U.S. Food and Drug Administration (FDA). ULTIVA ® (Remifentanil hydrochloride) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

³² European Medicines Agency (EMA). [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

³³ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ULTIVA ® (Remifentanilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2017]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es>

³⁴ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: Octubre 2017]; URL disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

³⁵ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de consulta: Octubre 2017



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Año del Buen Servicio al Ciudadano”

XI. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia insuficiente de la literatura científica respecto al medicamento Remifentanilo 2mg y 5mg inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo como adyuvante analgésico de la anestesia general en pacientes con enfermedad hepática o renal.