



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 049-DETS IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE REMIFENTANILO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL O
HEPÁTICA QUE REQUIEREN INDUCCIÓN Y/O MANTENIMIENTO DE
LA ANESTESIA DURANTE UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Diciembre, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Silvia Bertha Arrieta Mendoza - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios – médica especialista en anestesiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de remifentanilo para pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 049-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de remifentanilo para pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica. Así, la Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, médica especialista en anestesiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martín-EsSalud, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico remifentanilo no incluido en el Petitorio Farmacológico del EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en anestesiología Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica.
Intervención	Remifentanilo 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**
Comparador	Fentanilo 0.5 mg/10 mL***
Desenlace	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Morbilidad - Tiempo de extubación - Tiempo de ventilación mecánica - Tiempo de recuperación anestésica - Estancia hospitalaria - Requerimiento de otros fármacos coadyuvantes de anestesia <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos

**Dosis según el peso para mantenimiento de anestesia y según agente anestésico concomitantes administrado:
 Con halotano: 1 µg/kg inyección en bolo o 0.25 µg/kg/min (velocidad inicial) y 0.05-1.3 (intervalo) para perfusión continua
 Con sevofurano: 1 µg/kg inyección en bolo o 0.25 µg/kg/min (velocidad inicial) y 0.05-0.9 (intervalo) para perfusión continua

Con isoflurano: 1 µg/kg inyección en bolo o 0.25 µg/kg/min (velocidad inicial) y 0.06-0.9 (intervalo) para perfusión continua

***Fentanilo en niños 2 a 11 años: 20-30 mcg/10kg; niños de 12 a 17 años seguir la dosis para adultos; Adultos: 50 a 100 mcg (inducción), 25 a 50 mcg (mantenimiento) con propofol y sevoflurano en fase de mantenimiento.

II. ASPECTOS GENERALES

La anestesia se manifiesta como un estado inconsciente, con efectos de analgesia, relajación muscular y depresión de los reflejos, el paciente no reacciona a ningún estímulo. Presenta tres fases tales como inducción, mantenimiento y recuperación, las dos primeras fases o se logra a través de la administración de diversos fármacos entre los cuales se encuentran los analgésicos opiáceos como fentanilo y remifentanilo (Soler et al., 1997). Así tenemos que la anestesia posibilita la realización de procedimientos quirúrgicos e intervencionistas. Dentro de los factores que influyen en la selección de la anestesia incluyen principalmente los requisitos quirúrgicos, la duración de la cirugía y las comorbilidades (Mille-Loera, 2016). En ese sentido, es importante mantener la homeostasis fisiológica del paciente (estabilidad hemodinámica, oxigenación, ventilación, temperatura); especialmente en el caso de pacientes pediátricos. La anestesia en la población pediátrica se puede realizar mediante un gas anestésico a través de una máscara o mediante un fármaco anestésico por vía intravenosa (Ramgolam et al., 2017). Para la población adulta la por lo general la administración se realiza por vía intravenosa.

No obstante, algunos pacientes que requieren estos procedimientos presentan patologías renales o hepáticas. A nivel renal, los pacientes pueden presentar una injuria renal aguda (IRA), caracterizada por una disminución abrupta de la función renal, o enfermedad renal crónica (ERC), la cual se caracteriza por una función renal anormal durante más de 3 meses (Dynamed, 2023). Así, se estima que el 0.36 % a 0.5 % en niños de 12 a 17 años en los Estados Unidos padecen de enfermedad renal crónica (Dynamed, 2023). En adultos la tasa es de 14 % (más de 1 de cada 7 adultos) tiene enfermedad renal crónica (CDC, 2023). Por otro lado, el hígado puede no desempeñar de manera adecuada sus funciones, tales como síntesis, desintoxicación, metabolismo y biotransformación. Con ello, se presentan una serie de síntomas como ictericia, coagulopatía, encefalopatía hepática y ascitis (Ling et al. 2022). Además, se estima que existe 2000 casos de insuficiencia hepática aguda al año en Estados Unidos (Dynamed, 2022).

Dentro de los fármacos usados para la anestesia general se encuentran los opioides intravenosos, que proporcionan analgesia y complementan la sedación. El fentanilo y el remifentanilo son opioides utilizados para la inducción de la anestesia, con diferencias importantes en sus características farmacocinéticas (Yang et al., 2021). En ese sentido, el remifentanilo al tener un metabolismo independiente de órganos, por medio de esterasas ubicadas en el plasma, los glóbulos rojos y el tejido intersticial, presenta una duración más corta en comparación con el fentanilo, cuyo metabolismo es hepático

(Yang et al., 2021). El metabolismo microsomal del fentanilo se realiza a través de reacciones que son mediadas por el citocromo P450 (CYP) de fase primaria hepática, como resultado la formación de un único metabolito principal el norfentanilo; siendo el principal catalizador el CYP3A4 implicado en la oxidación de fentanilo a norfentanilo en el hígado humano (Feierman & Lasker, 1996). Además, la farmacocinética del remifentanilo no se vea afectada por la disfunción renal (Beers et al., 2004). Así como el fentanilo tampoco se ve afectada su farmacocinética y es bien tolerado en pacientes con insuficiencia renal o que requieren diálisis (Polok et al., 2021).

El remifentanilo, actúa como agonista selectivo de los receptores μ -opioides, aumentando el umbral del dolor, alterando la recepción del dolor e inhibiendo las vías ascendentes del dolor. Asimismo, se une al sistema nervioso central para producir depresión respiratoria, miosis y euforia. Por otro lado, la unión de los opioides a los receptores μ en el sistema nervioso periférico produce efectos adicionales como la supresión de la tos (receptores bronquiales) y el estreñimiento inducido por opioides (Bürkle et al., 1996). Los pacientes que requieren anestesia general necesitan la adición de un analgésico opioide para la inducción y mantenimiento de la anestesia. Para la administración pediátrica intravenosa de remifentanilo se debe utilizar una bomba de infusión continua. Remifentanilo se presenta como polvo para concentrado para solución para perfusión. Este medicamento fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en el 2016.

En el Perú, el remifentanilo está aprobado para su comercialización por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), que será motivo de evaluación en el presente documento. El detalle de los registros en DIGEMID se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Listado de registros para remifentanilo en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia	Costo
REMIFENT ANILO 5 mg	EE02356	J&M ESPECIALIDAD FARMACEUTICA S.A.C.	Vial x 5 mL	24/11/2025	S/ 131.25 ^a
REMIFENT ANILO 5 mg	EE07235	GRUPO EMPRESARIAL MENDOZA FARMACEUTICA S.S.A.C.- GENEFA S.A.C.	Vial x 5 mL	24/04/2024	-
REMYDAN 5 mg	EE09829	DROGUERIA DANY S.A.C.	Vial x 5 mL	16/06/2028	-

UTIVEX 5 mg	EN05199	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	Vial x 5 mL	06/03/2027	S/ 131.25 ^a
----------------	---------	-------------------------------	-------------	------------	------------------------

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Producto Farmacéutico (DIGEMID) realizada el 27 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>.

Consulta realizada el 27 de octubre 2023 en el portal de DIGEMID-Observatorio de Precio: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>. Los medicamentos de los que no se muestran los precios fue debido a que no se encuentran disponibles en el Observatorio de Precios de Medicamentos.

Precio de compra institucional: S/ 82.90 (última adquisición Dic-2021, obtenido de la plataforma Systems, Applications and Products in data Processing SAP).

En el caso de EsSalud, los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática reciben fentanilo. No obstante, según los médicos especialistas de la institución, el uso de remifentanilo puede proporcionar mejores resultados clínicos a los pacientes. El solicitante sostiene que esta opción permitiría un menor tiempo de extubación, así como, un menor requerimiento de fármacos coadyuvantes para la anestesia.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de remifentanilo 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión para pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de remifentanilo 5 mg polvo para concentrado para solución para perfusión para pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante la atención quirúrgica. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The Guidelines International Network (GIN), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y Haute Autorité de Santé (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC

en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de analgesia y anestesia, tales como la American Society of Anesthesiologists. Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform*.

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las Tablas 1 - 3 del Material suplementario.

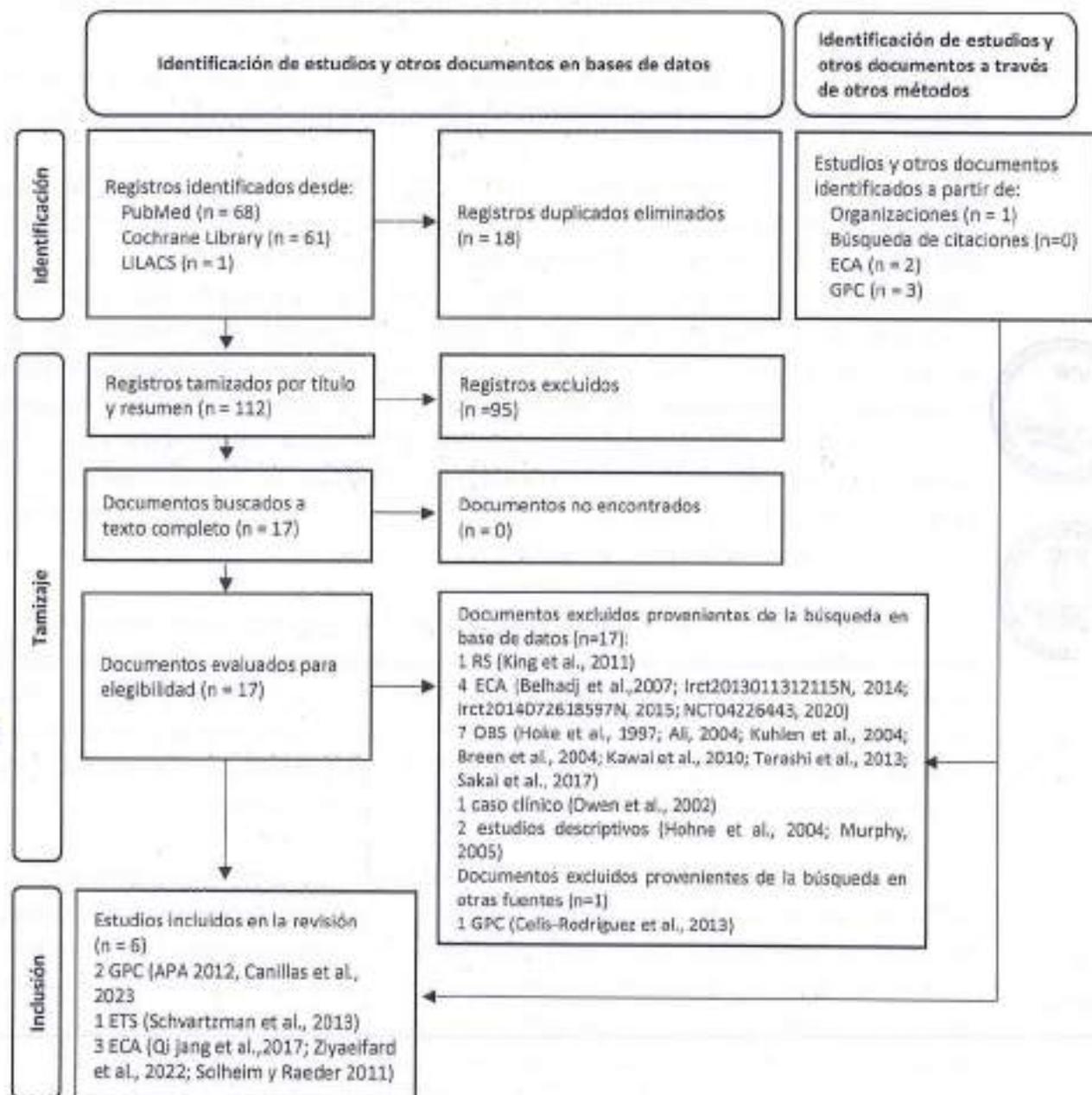
La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes pediátrico y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante la atención quirúrgica. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

En una primera fase, los estudios que resultaron tras la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisa y se llega a un acuerdo entre los evaluadores y se determina si el estudio será incluido. Posteriormente, se revisó el texto completo para la selección de los estudios. La secuencia para la selección de estudios se presenta en la Figura 1.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para las GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para las RS y Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; OBS: observacional; APA: Association of Paediatric Anaesthetists.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 8 de octubre de 2023. Además, se identificaron dos GPC en organizaciones, una de las cuales contenía recomendaciones acerca de la tecnología sanitaria en evaluación para la población objetivo (Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2012; Canillas et al., 2023). Asimismo, se realizaron otras búsquedas en la web tomando como referencia la intervención y los términos ETS o ECA, así se incluyó una ETS que evaluó la tecnología sanitaria y parte de la población de interés (Schvartzman et al., 2013). No se incluyó ninguna RS con metaanálisis (MA). Así también, se incluyó tres ECA (Qi Jang et al., 2017; Solheim y Raeder 2011 y Ziyaeifard et al., 2022), siendo las dos primeras búsquedas en la web independientes a la búsqueda bibliográfica principal.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica. Tras una búsqueda sistemática de literatura, no se identificaron GPC, ETS, revisión sistemática (RS) o ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que respondieran completamente a la pregunta PICO de interés para la presente ETS.

Se evaluaron dos GPC que abordan el uso de remifentanilo para pacientes pediátricos y/o adultos durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia en cirugías. El grupo encargado de elaborar la GPC de la APA (sigla del inglés Association of Paediatric Anaesthetists) de Gran Bretaña e Irlanda recomienda el empleo de opioides intravenosos tanto en infusión continua, analgesia controlada por enfermería o analgesia controlada por paciente, para cirugías mayores (Association of Paediatric Anaesthetists, 2012). Esta recomendación fue de grado A¹ citando como evidencia a cuatro estudios (Bray et al., 1996, Peters et al., 1999; Monitto et al., 2000; van Dijk et al., 2002), sin embargo, estos estudios no mencionan a remifentanilo sino otros opioides. Si bien la GPC no recomienda específicamente el uso de remifentanilo por encima de otro opioide en el manejo de la anestesia en cirugías mayores en la población pediátrica, se recomienda el uso de opioides administrados a través de vía intravenosa, mas no por vía inhalatoria. La gradación de la evidencia de la GPC se realizó siguiendo los lineamientos de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Además, esta GPC menciona que el remifentanilo se metaboliza por esterases, lo que conlleva a tener una vida media independiente de la dosis, duración de la perfusión y edad del niño. No obstante, la GPC no aborda específicamente a pacientes con insuficiencia renal o

¹ Evidencia grado A: basada en al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++ (meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo) y directamente aplicable a la población objetivo; o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de evidencia que consiste principalmente en estudios calificados como 1+ (meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo), directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran la coherencia general de los resultados.

hepática ni a pacientes adultos, tal como lo requiere la pregunta PICO. Este documento cumple con un diseño metodológico adecuado según los dominios tres y seis del instrumento AGREE II² (Brouwers et al., 2010), aunque se menciona que algunos de los miembros que participaron en la elaboración de la guía habían recibido apoyo financiero no describe las medidas tomadas para mitigarlos.

La GPC de Canillas et al. publicada en 2023, menciona que estudios en voluntarios sanos muestran que el flujo hepático puede verse disminuido (35-42 %) después de la inducción en la anestesia general y enfatiza que el objetivo de la anestesia es mantener un flujo hepático adecuado (Canillas et al., 2023). En ese sentido, la GPC indica que las fenilpiridinas (incluyendo a fentanilo y remifentanilo) son fármacos utilizados durante la anestesia, además que su metabolismo no se ve alterado en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, pero puede causar encefalopatía hepática particularmente en pacientes con insuficiencia hepática grave. Esta GPC no emite recomendación alguna para la PICO del presente dictamen y no aborda pacientes con insuficiencia renal. Aunque, como información, si menciona el uso seguro de remifentanilo en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, al presentar un metabolismo exclusivo por esterasas plasmáticas.

En resumen, de las GPC incluidas, sólo la GPC de APA brinda una recomendación, sobre opioides, para cirugías mayores en población pediátrica. Sin embargo, se evidencia una falta de especificidad sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Se evaluó una ETS elaborada por el Comité Provincial de Medicamentos de la Provincia de Neuquén (Schvartzman et al., 2013), que tuvo como objetivo evaluar el uso de remifentanilo en pacientes que serán sometidos a anestesia general. El informe concluyó que los esquemas de anestesia general que incluyen remifentanilo ofrecen los mismos o levemente mejores niveles de eficacia y seguridad que el fentanilo a un costo perioperatorio total igual o probablemente menor. Para llegar a esta conclusión consideraron el metaanálisis de Komatsu et al. que incluye una población adulta (18 o más años) que concluye que el remifentanilo, en el intraoperatorio, se asocia con signos de analgesia y anestesia más profunda (RR 0.65, IC 95 %: 0.48-0.87). Además, en relación a la seguridad, los autores de la ETS mencionan que, en el metaanálisis incluido, no se encontraron diferencias en la producción de rigidez muscular entre remifentanilo y otros opiáceos (RR 1.07, IC 95 %: 0.65-1.75). Finalmente, se realizó una evaluación económica, teniendo en cuenta datos de consumo medio de sevoflurano o propofol en combinación con fentanilo y remifentanilo requeridos en cirugías, así pues, en el mejor escenario con el remifentanilo se podría ahorrar por cirugía \$210 y \$60 cuando se administra junto con sevoflutarano o con propofol respectivamente. En el peor escenario para remifentanilo se incrementaría el costo por cirugía en \$54 y \$30 con

² La herramienta AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía

sevoflurano o con propofol respectivamente (sin considerar que alícuotas del mismo frasco se pueda usar para varios pacientes). Con estos resultados, los elaboradores de la ETS consideran que la incorporación de remifentanilo no incrementaría e incluso es previsible que disminuya los costos totales por cirugía.

Se incluyeron tres ECA que evaluaron el uso de remifentanilo en diferentes contextos clínicos. El ECA de Solheim et al. tuvo como objetivo demostrar si el remifentanilo producía una inducción de la anestesia significativamente más rápida en la población pediátrica (Solheim et al., 2011). La población del estudio eran pacientes pediátricos con ASA I, de 1 a 6 años, los cuales estaban programados para realizarles cirugía electiva de hernia, retención testicular o hidrocele (n=40). El estudio incluyó un grupo experimental que recibió remifentanilo 1 µg/kg IV en bolo, luego 0.5 µg/kg/min inicialmente (n=20) y grupo control que recibió fentanilo 2 µg/kg IV para la inducción de la anestesia y fentanilo 1 µg/kg durante la cirugía (n=20). Los resultados mostraron que la frecuencia cardiaca para el grupo experimental fue de 97±21 lpm (latidos por minuto) en comparación de 119±22 lpm para el grupo control (p=0.003). Por otro lado, la presión arterial sistólica para el grupo experimental fue de 83±7.9 mmHg y para el grupo control fue de 95±8.1 mmHg (p=0.001). Asimismo, se reportó que el tiempo de despertar después del término de la cirugía fue de 50±27 min para el grupo experimental en comparación de 63±27 min para el grupo control (p=0.09). El tiempo para respiración espontánea después del término de la cirugía fue de 3.6±4.6 min para el grupo experimental y de 0.94±3.9 min para el grupo control (p=0.06). El ECA de Solheim et al. tuvo como limitaciones la falta de información sobre el método de aleatorización y ocultamiento de la asignación, lo que le confiere un alto nivel de riesgo de sesgo. Así como tampoco indica si la población en estudio tenía insuficiencia hepática o renal.

Por otro lado, el siguiente ECA, aunque no comparó el remifentanilo con el fentanilo, incluyó a pacientes sometidos a resección hepática por cáncer de hígado. Qi Jiang et al. publicaron un ECA (n=60), con dos grupos, uno que recibió remifentanilo/propofol (n=30) y otro que recibió isoflurano/propofol (n=30), que tuvo por objetivo evaluar los efectos de remifentanilo en la hemodinamia, función hepática y la expresión de ICAM-1³ (Qi Jiang et al., 2017). La población tuvo las siguientes características: la media de la edad de los participantes fue de 54.12±4.77 años y la mayor parte fue del sexo masculino (53.3 %). Los resultados indicaron que el tiempo de recuperación⁴ fue menor en el grupo experimental (5.42±2.64 min para el grupo del remifentanilo y 8.81±3.51 min para el grupo control; p<0.05) en 7 días de seguimiento. Además, evidenciaron que el tiempo de apertura ocular fue menor en el grupo experimental (11.66±3.92 min para el grupo del remifentanilo y 19.53±4.69 min para el grupo control; p<0.05). Asimismo, se evaluó el tiempo de extubación, el cual fue de 13.73±4.38 min para el grupo experimental y 21.27±5.83 min para el grupo control (p<0.05), lo que indica un menor

³ ICAM-1: molécula de adhesión intercelular, la cual su expresión se ve incrementada en presencia de moléculas pro-inflamatorias, como la IL-1, TNF-α, IFN-γ, y por lipopolisacáridos.

⁴ Tiempo de recuperación: Tiempo desde la retirada de la anestesia hasta la respiración espontánea

tiempo de extubación en el grupo del remifentanilo. Sin embargo, en el análisis crítico se identificaron ciertas limitaciones como la falta de mención del nivel de insuficiencia hepática de los participantes, no indican valores exactos de los valores de p, la falta de comparación directa de remifentanilo con el fentanilo, y la falta de información sobre el cegamiento y aleatorización, así como no se realizó una estimación del tamaño de muestra.

Finalmente, se incluyó el ECA de Ziyaeifard et al. (n=56), que tuvo como objetivo evaluar la diferencia en los valores de nitrógeno ureico y creatinina en el periodo postoperatorio (Ziyaeifard et al., 2022). La población en el estudio tenía las siguientes características: pacientes adultos entre 18 a 70 años de edad, con niveles de creatinina mayores a 1.5 mg/dL, sometidos a cirugía por primera vez. Se evaluaron tres grupos de participantes: el primero recibió remifentanilo, propofol y cisatracurio mediante infusión controlada por objetivo para el mantenimiento de la anestesia (n=22); el segundo, el grupo control, recibió remifentanilo, propofol y cisatracurio con administración estándar para el mantenimiento de la anestesia (n=15); y el tercero, también grupo control, recibió fentanilo, midazolam y atracurio para el mantenimiento de la anestesia (n=19). Se informaron el tiempo real de intubación de 11 horas; 12 horas y 14 horas para cada grupo respectivamente, sin diferencias estadísticas (p=0.315). Además, el tiempo para viabilidad para extubación de 10 horas; 10 horas y 12 horas para cada grupo respectivamente, sin observarse diferencias significativas (p=0.982). También, se informó los niveles de nitrógeno ureico y creatinina fueron menores en el grupo de remifentanilo, propofol y cisatracurio en infusión controlada por objetivo, en comparación de los otros dos grupos para el tercer día de seguimiento (p=0.027 para el nitrógeno ureico y p=0.025 para los niveles de creatinina). Finalmente, se mencionó que hubo menos alteraciones en el ritmo cardiaco en el periodo postoperatorio en el grupo de la intervención, sin detallar valores para lo indicado. Aunque este ECA no indicó si los pacientes del estudio presentaban insuficiencia renal (solo menciona pacientes con niveles de creatinina superior a 1.5 mg/dL), se incluyó un subgrupo de pacientes que presentan como comorbilidad a una «enfermedad renal» (aprox. 60 %). Además, presenta un sesgo de selección y detección poco claro ya que no especifica como se realizó el ocultamiento de la asignación, así como el cegamiento de los evaluadores.

En resumen, el remifentanilo para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal o hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante la atención quirúrgica, presenta evidencia limitada y los estudios evaluados presentan deficiencias metodológicas, tales como sesgos de selección y realización.

En pacientes con insuficiencia hepática, la elección adecuada del agente analgésico para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia en intervenciones quirúrgicas es de gran importancia. Así, la administración de fentanilo durante procedimientos quirúrgicos en estos pacientes, debe ser ajustada, al metabolizarse exclusivamente en el hígado (Tsukano et al., 2022). La insuficiencia hepática implica una capacidad reducida del

hígado para metabolizar algunos fármacos, lo que podría dar lugar a una acumulación no deseada de fentanilo, aumentar el riesgo de eventos adversos, mayores complicaciones y mayor uso de recursos. Por el contrario, el remifentanilo sería una alternativa más ventajosa en intervenciones quirúrgicas de estos pacientes, dado que su metabolismo o inactivación es través de esterasas tisulares y glóbulos rojos provocando que tenga una acción corta, independientemente del grado de compromiso de la función hepática (Vaja & Sisley, 2010). Asimismo, el IETSI evaluó remifentanilo y fentanilo en niños y adultos con indicación de trasplante hepático y concluyó que remifentanilo ofrece cierto beneficio sobre algunos desenlaces de relevancia clínica, resaltando la vía de su metabolismo extrahepático y que además podría generar un ahorro a la institución por la disminución en la dosis de otros componentes en los procedimientos de anestesia (IETSI-EsSalud, 2017). Con lo antes mencionado y tomando en consideración la farmacocinética de ambos fármacos, es esperable que la administración intraoperatoria de remifentanilo en pacientes con insuficiencia hepática brinde un mejor perfil de seguridad y sea considerado como una mejor alternativa para la población objetivo con una función hepática comprometida.

En el caso de pacientes con insuficiencia renal, la elección entre fentanilo y remifentanilo implica consideraciones específicas. Según lo descrito en las fichas técnicas de la DIGEMID (DIGEMID, 2022; DIGEMID, 2023), tanto remifentanilo y fentanilo no están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. Las fichas técnicas mencionan que fentanilo (DIGEMID, 2023; DIGEMID 2021; DIGEMID 2020) debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia renal debido a la excreción renal de fentanilo y sus metabolitos, por lo cual se debe reducir la dosis según sea necesario y controlar los signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión. En tal sentido, la dosis de fentanilo inyectable se debe individualizar de acuerdo con edad, peso corporal, estado físico, estado patológico subyacente, utilización de otros fármacos y tipo de intervención quirúrgica y de anestesia (DIGEMID 2023; DIGEMID 2021; DIGEMID 2020). Asimismo, el fentanilo en dosis bajas es adecuado para procedimientos quirúrgicos cortos, ya que no tiene un metabolito activo y se excreta o elimina por vía renal, sin embargo, en dosis altas se acumula (Vaja & Sisley, 2010). Asimismo, el remifentanilo tiene una rápida distribución y vida media de eliminación, su eliminación es independiente de la función renal (Navapurkar et al., 1998). Sin embargo, el metabolito del remifentanilo es eliminado principalmente por los riñones, posee 1/4.600 de la potencia del remifentanilo. Dado que el remifentanilo es metabolizado en los tejidos periféricos a un metabolito cuya potencia es mucho menor como opioide, la administración de remifentanilo puede tener ventajas en pacientes con enfermedad renal (Hoke et al., 1997). Aunque ambos fármacos son alternativas viables al no presentar contraindicaciones de uso en la población objetivo del presente dictamen, la evidencia incluida no sugiere que alguna de las tecnologías sea preferida sobre la otra o de beneficio superior para pacientes con insuficiencia renal que requieren una intervención quirúrgica.



De este modo, para tomar una decisión sobre el uso de la tecnología sanitaria solicitada se toma en consideración que: i) para pacientes con insuficiencia renal, actualmente en EsSalud se dispone de fentanilo en la inducción y mantenimiento de la anestesia en cirugías, el cual está indicado tanto para pacientes adultos como pediátricos, a partir de los 2 años, sin estar contraindicado en este grupo de pacientes; ii) las GPC actuales no ofrecen recomendaciones específicas para la elección entre remifentanilo y fentanilo en pacientes con insuficiencia hepática y renal. Una de las GPC evaluadas recomienda el uso de opioides por vía intravenosa durante y después de cirugías mayores para pacientes pediátricos, sin especificar si la población tiene insuficiencia hepática o renal. Otra GPC no emite ninguna recomendación, sólo menciona a pacientes con falla hepática, no especificando grupo etario. En ese sentido teniendo, en consideración que remifentanilo es metabolizado por esterasas sanguíneas (farmacocinética), los pacientes con insuficiencia hepática no se verían afectados; iii) la ETS incluida concluyó que los esquemas de anestesia general que emplean remifentanilo ofrecen niveles prácticamente iguales de seguridad y eficacia en comparación con el fentanilo para pacientes a partir de un año, con algún potencial beneficio marginal, además que el costo de usar remifentanilo en lugar de fentanilo parece ser igual o probablemente menor; iv) a pesar de la ausencia de evidencia proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad de remifentanilo en la población de interés, los resultados provenientes de un ECA indican que el remifentanilo presenta beneficios en comparación con el fentanilo y otros anestésicos en lo que se refiere al tiempo para despertar y tiempo de recuperación, tiempo de extubación para pacientes adultos con insuficiencia hepática; v) se espera que el remifentanilo tenga un beneficio en pacientes con insuficiencia hepática relacionado a su metabolismo; para los pacientes con insuficiencia renal la evidencia incluida en la investigación, no tiene preferencia por alguna de tecnología, ni muestra algún beneficio superior,

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de remifentanilo para el tratamiento en pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuidad de aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y a la evidencia que pueda surgir en el tiempo.

Asimismo, no se aprueba el uso de remifentanilo en pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia renal que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (2012). Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Paediatric anaesthesia, 22 Suppl 1, 1–79. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03838.x>

Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology, 64(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>

Beers, R., & Camporesi, E. (2004). Remifentanil update: clinical science and utility. CNS drugs, 18(15), 1085–1104. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418150-00004>

Bürkle, H., Dunbar, S., & Van Aken, H. (1996). Remifentanil: a novel, short-acting, mu-opioid. Anesthesia and analgesia, 83(3), 646–651. <https://doi.org/10.1097/00000539-199609000-00038>

Canillas, L., Pelegrina, A., Álvarez, J., Colominas-González, E., Salar, A., Aguilera, L., Burdio, F., et al. (2023). Clinical Guideline on Perioperative Management of Patients with Advanced Chronic Liver Disease. Life, 13(1), 132. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/life1301013>

CDC. (2023, septiembre 28). Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/ckd-national-facts.html>

DynaMed. (2022). Acute Liver Failure — DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/acute-liver-failure#GUID-EBA8E9C7-0A8E-45C6-AD85-B0805C4908C7>

DynaMed. (2023). Chronic Kidney Disease — DynaMed. <https://www.dynamed.com/condition/chronic-kidney-disease-ckd-in-children#GUID-FC613B26-0F30-443A-9F51-194575B86630>

Feierman, D. E., & Lasker, J. M. (1996). Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. Drug Metabolism and Disposition, 24(9), 932–939.

DIGEMID. (2022). Ficha Técnica Remifentanilo. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EN05199_FT_V01.pdf

DIGEMID. (2023). Ficha Técnica Fentanilo. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE11252_FT_V01.pdf



DIGEMID, (2021). Ficha Técnica Fentanilo.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE10339_FT_V01.pdf

DIGEMID, (2020). Ficha Técnica Fentanilo.
https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE08990_FT_V01.pdf

Hoke, F. J., Shlugman, D., Dershwitz, M., Michalowski, P., Malthouse-Dufore, S., Connors, P. M., Martel, D., Rosow, C. E., Muir, K. T., Rubin, N., & Glass, P. S. A. (1997). Pharmacokinetics Anesthesiologists, and Pharmacodynamics of Remifentanil in Persons with Renal Failure Compared with Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 87(3), 533-541. <https://doi.org/10.1097/00000542-199709000-00012>

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

Jiang, Q., Song, X., Chen, Z., Wang, C., & Luo, H. (2017). Effects of remifentanil on hemodynamics, liver function and ICAM-1 expression in liver cancer patients undergoing surgery. *Oncology letters*, 14(1), 872-876. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6247>

Ling, S., Jiang, G., Que, Q., Xu, S., Chen, J., & Xu, X. (2022). Liver transplantation in patients with liver failure: Twenty years of experience from China. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(9), 2110-2116. <https://doi.org/10.1111/liv.15288>

Navapurkar, V. U., Archer, S., Gupta, S. K., Muir, K. T., Frazer, N., & Park, G. R. (1998). Metabolism of remifentanil during liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*, 81(6), 881-886. <https://doi.org/10.1093/bja/81.6.881>

Mille-Loera, D. J. E. (2006). Manejo anestésico del paciente sometido a procedimientos intervencionistas.

Polok KJ, Nowak-Kózka I, Fronczek J, Szczeklik W. Concentrations of fentanyl before and after initiation of continuous venovenous haemodialysis in septic patients with acute kidney injury: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2021 Jun 1;38(6):669-671. doi: 10.1097/EJA.0000000000001392. PMID: 33967260.

Ramgolam, A., Hall, G. L., Zhang, G., Hegarty, M., & von Ungern-Sternberg, B. S. (2018). Deep or awake removal of laryngeal mask airway in children at risk of respiratory adverse events undergoing tonsillectomy-a randomised controlled trial. *British journal of anaesthesia*, 120(3), 571-580. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.094>

Schwartzman, S. D., Lamfre, L., & Piccol, D. D. (2013). Remifentanilo en anestesia general.

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/834040/informe_remifentanilo.pdf

Solheim A, Raeder J. Remifentanil versus fentanyl for propofol-based anaesthesia in ambulatory surgery in children. *Ambulatory Surgery*. 2011;17:1-4.

Tsukano, Y., Sugita, M., Hirata, N., & Yamamoto, T. (2022). Future liver remnant volume is associated with postoperative fentanyl consumption following open donor hepatectomy: A retrospective multivariate analysis. *Journal of Anesthesia*, 36(6), 731-739. <https://doi.org/10.1007/s00540-022-03110-2>

Vaja, R., McNicol, L., & Sisley, I. (2010). Anaesthesia for patients with liver disease. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 10(1), 15-19. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkp040>

Yang, S., Zhao, H., Wang, H., Zhang, H., & An, Y. (2021). Comparison between remifentanil and other opioids in adult critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 100(38), e27275. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027275>

Ziyaeifard, M., Aghdali, N., Rahimzadeh, P., Azarfarin, R., Ahmadi, N., Bakhshande Abkenar, H., & Tarahomi, M. (2022). Effects of the Target-Controlled Infusion of Propofol and Remifentanil on BUN and Creatinine Levels in Patients With Renal Impairment Undergoing Open-Heart Surgeries. *Iranian Heart Journal*, 23(3), 97-107.

IX. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir remifentanilo debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes pediátricos y adultos con insuficiencia hepática que requieren inducción y/o mantenimiento de la anestesia durante una intervención quirúrgica.
Grupo etario	Pediátricos (a partir de 1 año) y adultos.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Única vez (durante la intervención quirúrgica).
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†	Se debe cumplir con los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente pediátrico y adulto con insuficiencia hepática. - Registro en historia clínica de intervención quirúrgica que será sometido el paciente. - Ausencia de contraindicaciones[§] de uso de remifentanilo según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID*.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento† con el Anexo N.º 07	<ul style="list-style-type: none"> - Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante*. - Notificación de sospecha de reacción adversa efectos adversos registrada en el ESSI (item de notificación de RAM[§]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[§] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento[¶]	<ul style="list-style-type: none"> - Según información de etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de anestesiología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

¶DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

§Las contraindicaciones para el uso de remifentanilo señaladas en la ficha técnica aprobada por DIGEMID son: i) Como en la composición de remifentanilo hay glicina, está contraindicada la administración mediante inyección epidural e intratecal, ii) pacientes con hipersensibilidad al principio activo, a otros análogos de fentanilo o a alguno de los excipientes; v) como único medicamento para la inducción en anestesia. Para más detalle revisar en extenso la ficha técnica de remifentanilo aprobada por DIGEMID.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EN05199_FT_V01.pdf

§RAM: reacción adversa a medicamentos.

§El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 08 de octubre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Renal Insufficiency[Mesh] OR Renal Insufficien*[tiab] OR Kidney Insufficien*[tiab] OR Renal Failure[tiab] OR Kidney Failure[tiab] OR Hepatic Insufficiency[Mesh] OR Hepatic Insufficien*[tiab] OR Hepatic Failure[tiab] OR Liver Failure[tiab]) AND (Remifentanil[Mesh] OR Remifentanil[tiab] OR Ultiva[tiab])	68

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 08 de octubre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MH Renal Insufficiency	196
	#2 (Renal NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	7001
	#3 (Kidney NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	79
	#4 (Renal NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	7646
	#5 (Kidney NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	16504
	#6 MH Hepatic Insufficiency	51
	#7 (Hepatic NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	228
	#8 (Hepatic NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	622
	#9 (Liver NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	2578
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	28155
	#11 MH Remifentanil	115
	#12 Remifentanil:ti,ab,kw	5918
	#13 Ultiva:ti,ab,kw	105
	#14 #11 OR #12 OR #13	5960
	#15 #10 AND #14	51

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 08 de octubre 2023	Resultado
Estrategia	#1 (MH Renal Insufficiency OR MH Hepatic Insufficiency OR ((Renal OR Kidney OR Riñon OR Rim OR Hepatic\$ OR Liver OR Hgado OR Figado) AND (Insufficien\$ OR Insuficien\$ OR Falla OR Failure OR Falha))) AND (MH Remifentanil OR Remifentanil OR Ultiva) [Words]	2

