



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. ° 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018

### USO DE REMIFENTANILO COMO ANESTÉSICO EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE CIRUGÍA DE COLUMNA VERTEBRAL QUE REQUIERAN MONITOREO NEUROFISIOLÓGICO INTRAOPERATORIO BAJO ANESTESIA GENERAL



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

*Abril, 2018*



**IETSI** | INSTITUTO DE  
EsSalud | EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. William Javier Araujo Banchón – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Flor de María Arrese Mondoñedo – Médica Anestesióloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.
7. Gabriel Vidal Domínguez – Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran monitoreo neurofisiológico intraoperatorio bajo anestesia general. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima-Perú. 2018.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EV	Endovenoso
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food & Drugs Administration
GPC	Guía de práctica clínica
MA	Metaanálisis
MNIO	Monitoreo neurofisiológico intraoperatorio
PA	Presión arterial
PE	Potenciales evocados
PESS	Potenciales evocados somatosensoriales
PEM	Potenciales evocados motores
RS	Revisiones sistemáticas
SRS	Scoliosis Research Society
URPA	Unidad de recuperación postanestésica



## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
 A. ANTECEDENTES .....	8
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>13</b>
 A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	14
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
 A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	17
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	18
i. REVISIONES SISTEMÁTICAS O METAANÁLISIS.....	18
ii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	21
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>IX. ANEXOS .....</b>	<b>41</b>
ANEXO N° 1: Estrategia de búsqueda.....	41

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo de la cirugía de columna es corregir las anomalías estructurales de la misma; esta intervención se emplea luego de que todos los tratamientos no quirúrgicos hayan fracasado. El manejo quirúrgico de cualquiera de las anomalías estructurales conlleva a un incremento del riesgo de lesión neurológica de la médula espinal. Según la base de datos de la Sociedad de Investigación en Escoliosis (SRS, por sus siglas en inglés), se reporta que la incidencia acumulada de déficit neurológico en cirugía de escoliosis en adultos es de 1,5 %.
- Durante la intervención quirúrgica de columna vertebral con riesgo de compromiso nervioso es necesario que la indemnidad neurológica sea evaluada en tiempo real; ello permitiría disminuir la morbilidad, mejorar el manejo quirúrgico y documentar el momento en el que sucedió el daño en una cirugía complicada. En la actualidad, para valorar la indemnidad neurológica en tiempo real durante la cirugía de columna se utiliza la monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO) de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y motores (PEM). En ese contexto, existen varios factores que pueden afectar los valores de los PESS y PEM durante el acto quirúrgico, dentro de ellos los anestésicos.
- En la actualidad, el Petitorio Farmacológico del Seguro Social de Salud (EsSalud) cuenta con fentanilo como anestésico de uso en inducción o mantenimiento de la anestesia general durante la cirugía de columna. Sin embargo, se ha propuesto el uso de remifentanilo como posible opción de anestésico el cual se postula tendría menores efectos sobre los potenciales evocados (PE) y probable mejora de los tiempos en la velocidad de extubación.
- Remifentanilo es un agonista del receptor opioide  $\mu$  administrado por vía endovenosa y empleado para la inducción o mantenimiento de la anestesia. Se trata de un anestésico potente de rápida acción y corta duración, siendo el inicio de su actividad anestésica dentro del primer minuto de haber sido administrado, y una duración del efecto menor a 10 minutos.
- Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general.
- Como respuesta al objetivo de este dictamen, en la presente evaluación se realizó una búsqueda de la evidencia en las principales bases de datos de la literatura científica con el objetivo de evaluar los desenlaces de calidad del MNIO, perfil de



recuperación postanestésica y eventos adversos. Se encontraron tres ensayos clínicos y una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA), los cuales, suponen la mejor evidencia identificada para responder a la pregunta formulada. Dos de estos ensayos fueron extraídos de la RS encontrada.

- Se observó que no existe un aporte relevante en el MNIO al compararlo en los pacientes sometidos a cirugía de columna de ambos grupos, ello debido a que el equipo técnico del IETSI estimó la potencia estadística y se obtuvo valores inferiores al 80 % en la latitud y amplitud de los PESS. No se encontró evidencia que exponga las variaciones de los PEM con remifentanilo y fentanilo.
- En cuanto al perfil de recuperación postanestésica, no se evidencia relevancia clínica en el tiempo de extubación ni en el tiempo de espera para desarrollar la capacidad de seguir órdenes verbales en el grupo de pacientes anestesiados con remifentanilo comparados con el grupo que recibió fentanilo, a pesar de presentar resultados estadísticamente significativos. Tampoco hubo relevancia clínica en el tiempo de apertura de los ojos ni en el nivel cognitivo entre los grupos de interés. Esta ausencia de relevancia clínica se sustenta en que las diferencias de tiempos, a favor de remifentanilo, son modestas (10 minutos) y no influyen en desenlaces duros como lo son el tiempo de estadía hospitalaria y frecuencia de infecciones intrahospitalarias, en comparación a otras cirugías donde sí se evidencia una repercusión en estos desenlaces duros. Esto último se detalla en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 donde se evalúa remifentanilo para trasplante hepático, en el cual se reporta que la relevancia clínica a favor de remifentanilo estaba explicado por la disminución en 11 horas del tiempo extubación, lo cual conlleva a una disminución del tiempo de estadía hospitalaria. Todo lo mencionado anteriormente nos permite concluir que no existe beneficio clínico superior en la recuperación postanestésica en los pacientes anestesiados con remifentanilo comparado con los anestesiados con fentanilo.
- Con respecto a los eventos adversos, los pacientes anestesiados con remifentanilo presentan con más frecuencia náuseas, vómitos y temblores postoperatorios, en comparación con los que usaron fentanilo.
- Adicionalmente a lo mencionado previamente, se exploraron los costos relacionados al uso de remifentanilo y fentanilo. Una cirugía de columna podría durar en promedio 10 horas, tiempo en el cual una persona de 60 kg implicaría costos de remifentanilo de hasta S/ 500,00. De fentanilo, para la misma persona y misma cirugía, implicaría un costo de cirugía de S/ 61,20. Como se observa, los



costos de cirugía con remifentanilo podría llegar a ser ocho veces mayor al fentanilo, sin existir beneficio clínico superior.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología del uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran monitoreo neurofisiológico intraoperatorio (MNIO) bajo anestesia general. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico anesthesiologo Enrique Antonio Lamboglia Bedregal; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Prestacional Almenara, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso del producto farmacéutico remifentanilo no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

#### Red Prestacional Almenara:

P	Pacientes con problemas degenerativos, congénitos, traumáticos y tumorales sometidos a cirugía de columna vertebral que requieren anestesia general endovenosa con monitoreo neurofuncional en el intraoperatorio
I	Remifentanilo 0,5 mg/ml Solución inyectable Dosis: Remifentanilo a dosis de analgesia 0,1 a 0,5 ug/kg/min o diana de 0,8 a 1 ng/ml
C	Fentanilo citrato ampolla 50 ug/ml Dosis: 2-3 ug/kg/h
O	El remifentanilo como único opioide metabolizado por esterases plasmáticas, administrado en infusión continua a dosis fácilmente titulable, permite durante la fase del monitoreo neurofuncional intraoperatorio, manteniendo adecuado plano anestésico y analgesia permitiendo una lectura sin sesgos de los potenciales evocados sensoriales y motores, evitando riesgo de lesiones neurológicas irreversibles por la cirugía. Es el opioide de elección en perfusión continua, ya que exhibe el menor efecto depresor de todos ellos para el monitoreo neurofuncional intraoperatorio. Reducción del tiempo en el traslado del paciente de sala de operaciones a Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA)

Con el propósito de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el equipo de médicos especialistas, entre ellos el médico especialista en medicina interna Gabriel Vidal Domínguez, el médico anestesiólogo Enrique Antonio Lamboglia Bedregal y la médica anestesióloga Flor De María Arrese Mondoñedo; y los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran monitoreo neurofisiológico intraoperatorio bajo anestesia general
<b>I</b>	Remifentanilo
<b>C</b>	Fentanilo
<b>O</b>	Calidad del monitoreo neurofisiológico intraoperatorio. Perfil de recuperación postanestésica Eventos adversos

## B. ASPECTOS GENERALES

El objetivo terapéutico de la cirugía de columna es corregir las anomalías estructurales de la misma; ésta se emplea luego de que todos los tratamientos no quirúrgicos hayan fracasado (Castillo, D, & Cisneros Dreinhoffer, 1993; Red Española de Investigadores en Dolencias de la Espalda, 2016). Entre estas anomalías estructurales se tienen a la escoliosis, hiper cifosis, hiperlordosis, espondiliosis, espondilolistesis, inestabilidad vertebral, luxación de coxis, entre otras (Castillo et al., 1993; F. M. Kovacs et al., 2012; Francisco M. Kovacs, Seco, Royuela, Reixach, & Abraira, 2012; Red Española de Investigadores en Dolencias de la Espalda, 2016).

El manejo quirúrgico de cualquiera de estas anomalías estructurales conllevarían a un incremento del riesgo de lesión neurológica de la médula espinal; y, como ejemplo, esto es reportado por la Sociedad de Investigación en Escoliosis (SRS, por sus siglas en inglés), la cual manifiesta que la incidencia acumulada de déficit neurológico en adultos en cirugía de escoliosis es de 1,5 % (Sansur et al., 2011). Otros estudios reportan que las complicaciones neurológicas en cirugía lumbosacra pueden ser del 1 al 33 % (Pajewski, Arlet, & Phillips, 2007).

Durante una intervención quirúrgica de columna vertebral con riesgo de compromiso nervioso es necesario que la indemnidad neurológica sea evaluada en tiempo real; ello permite disminuir la morbilidad, mejorar el manejo quirúrgico, documentar el momento en el que sucedió el daño en una cirugía complicada, de tal forma que el cirujano pueda

tomar medidas para reducirla o revertirla (Neuloh, Simon, & Schramm, 2007; Pajewski et al., 2007, 2007). En la actualidad, para valorar la indemnidad neurológica en tiempo real durante la cirugía de columna se utiliza la monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNIO) de los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) y potenciales evocados motores (PEM) (Sala, Dvorak, & Faccioli, 2007). Los primeros brindan información de la integridad de las vías sensitivas (Avellanal-Salas et al., 2004), mientras que los segundos, la integridad de las vías motoras (Deletis, Isgum, & Amassian, 2001). Hay muchos factores que afectan los valores de los PESS y PEM durante el acto quirúrgico. Entre ellos se encuentran la temperatura corporal del paciente, la hipotensión arterial, la hipoxia y, fundamentalmente, el uso de anestésico (Chabal, Jacobson, & Little, 1988; Nuwer, 1986).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con fentanilo como anestésico de uso en inducción o mantenimiento de la anestesia durante la cirugía de columna (IETSI, 2017). Sin embargo, surge el producto farmacéutico remifentanilo como una posible opción de anestésico, el cual se postula tendría menores efectos sobre los potenciales evocados (PE) (Asouhidou et al., 2010; Monsalves, Vargas, Campos, & Reyna, 2009) y potencial mejora de los tiempos en la velocidad de extubación (Samra, Dy, Welch, Lovely, & Graziano, 2001).

Por lo expuesto, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar el uso de remifentanilo, comparado con fentanilo, como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Se ha publicado el Dictamen Preliminar de Tecnología Sanitaria N.° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del uso de remifentanilo para la inducción y mantenimiento de la anestesia durante trasplante hepático. En dicho dictamen se describe esta sección a detalle. (IETSI-EsSalud, 2017).

El remifentanilo es un agonista del receptor opioide con acción analgésica potente de acción rápida y corta duración (James et al., 1991). En 1996 la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés) de los Estados Unidos aprobó su uso como agente analgésico durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general en pacientes hospitalizados o ambulatorios, como analgésico en el periodo postoperatorio inmediato en pacientes adultos bajo la supervisión en la URPA y como componente analgésico de la anestesia monitoreada en pacientes adultos. La dosis de remifentanilo depende del momento de la cirugía en la que se encuentre y del grupo etario (FDA, 2016).

En adultos y en niños, la dosis de remifentanilo durante la inducción de la anestesia es 0,5 – 1 µg/kg/min (FDA, 2016). En la etapa de mantenimiento en adultos, la dosis de remifentanilo es de 0,4 µg/kg/min si está acompañado de óxido nitroso. En el caso de usar isoflurano o propofol, la dosis es de 0,25 µg/kg/min (FDA, 2016). En la etapa de mantenimiento en los niños, la dosis de remifentanilo es de 0,25 µg/kg/min si está acompañado de halotano, de sevoflurano o de isoflurano (FDA, 2016).

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado a remifentanilo como Ultiva® y como Remifentanilo (DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, s. f.). En la **tabla 1** se brinda información del registro farmacológico y costos del remifentanilo:

**Tabla 1. Registro farmacológico y costos del remifentanilo**

Denominación común internacional	Denominación comercial	Registro sanitario	Laboratorio	Forma farmacéutica	Presentación	Precio unitario (S/)
Remifentanilo	Ultiva	E19190	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.	Polvo liofilizado para solución inyectable	1 mg	No existe precio de referencia
		E19191	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.	Polvo liofilizado para solución inyectable	2 mg	70,68 – 106,96
		E19192	GLAXOSMITHKLINE PERU S.A.	Polvo liofilizado para solución inyectable	5 mg	135,59 – 250,00
	Remifentanilo	EG6430	FARMAINDUSTRIA S.A	Polvo liofilizado para solución inyectable	5 mg	135,59 – 250,00
		EE00896	SANDERSON S.A. (PERU)	Polvo liofilizado para solución inyectable	5 mg	135,59 – 250,00
		EE02356	J&M ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA S.A.C.	Polvo liofilizado para solución inyectable	5 mg	135,59 – 250,00

Fuente: Dirección General de Medicamentos y Drogas. Elaboración Propia

Una cirugía de cifoescoliosis podría durar en promedio 10 horas, tiempo en el cual una persona de 60 kg usaría aproximadamente hasta dos ampollas de remifentanilo de 5 mg.

Ello implicaría costos de cirugía de hasta S/ 500,00 por paciente (DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, s. f.). De fentanilo, para la misma persona y misma cirugía, se estarían empleando aproximadamente tres ampollas de 50 µg/ml. Ello implicaría un costo de cirugía de S/ 61,20 por paciente (DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, s. f.).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con respecto al uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general. Esta búsqueda incluyó los siguientes metabuscadores y bases de datos hasta el 26 de enero del 2018:

- National Library of Medicine (Medline/PubMed)
- Traslating Research into Practice (TRIP Database)
- Cochrane Library
- LILACS/Biblioteca Virtual de Salud
- Ovid (Medline and Versión R)
- Centre for Reviews and Dissemination Database (CRD Database)

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies Database (CADTH)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

La búsqueda se complementó revisando los ensayos clínicos dentro de las RS identificadas, como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo. También se revisó la información de etiqueta de los medicamentos, información disponible por entes reguladores y normativas de autorización comercial como la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la DIGEMID.

En el Anexo N° 1 se presentan las estrategias de búsqueda empleadas para los distintos buscadores y bases de datos.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para poder realizar una búsqueda de la evidencia que permitiera evaluar el uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general, se utilizó la pregunta PICO validada. Se utilizaron distintos términos de búsqueda, tanto lenguaje libre como términos MeSH<sup>1</sup>. A continuación, se presentan los términos de búsqueda empleados para los distintos buscadores y bases de datos:

<sup>1</sup> Del inglés Medical Subject Headings, se trata de un vocabulario controlado utilizado para la indexación de artículos en PubMed.

- Intraoperative Neurophysiological Monitoring
- Intraoperative Neurophysiologic Monitoring
- Intraoperative Neurophysiologic Monitorings
- INM
- Evoked Potentials, Somatosensory
- Somatosensory Evoked Potential
- Somatosensory Evoked Potentials
- SSEP
- Evoked Potentials, Motor
- Motor Evoked Potential
- Motor Evoked Potentials
- MEP
- Kyphosis
- Scoliosis
- Scolioses
- Spinal Cord
- Spinal Cords
- Medulla Spinalis
- Medulla Spinali
- Thoracic Cord
- Thoracic Cords
- Spine surgery
- Remifentanil
- 3-(4-methoxycarbonyl-4-((1-oxopropyl)phenylamino)-1-piperidine)propanoic acid methyl ester
- remifentanil monohydrochloride
- GI 87084B
- GI87084B
- GI-87084B
- remifentanil hydrochloride
- Ultiva
- Fentanyl
- Phentanyl
- Fentanest
- Fentanyl Citrate
- R-4263
- R 4263
- R4263
- Sublimaze
- Transmucosal Oral Fentanyl Citrate
- Duragesic
- Durogesic
- Fentora
- Clinical Trial
- Controlled Clinical Trial
- Guideline
- Meta-Analysis
- Practice Guideline
- Randomized Controlled Trial
- Systematic
- Biomedical Technology Assessments
- Biomedical Technology Assessment
- Health Technology Assessment
- Health Technology Assessments
- Technology Assessment
- Technology Assessments

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

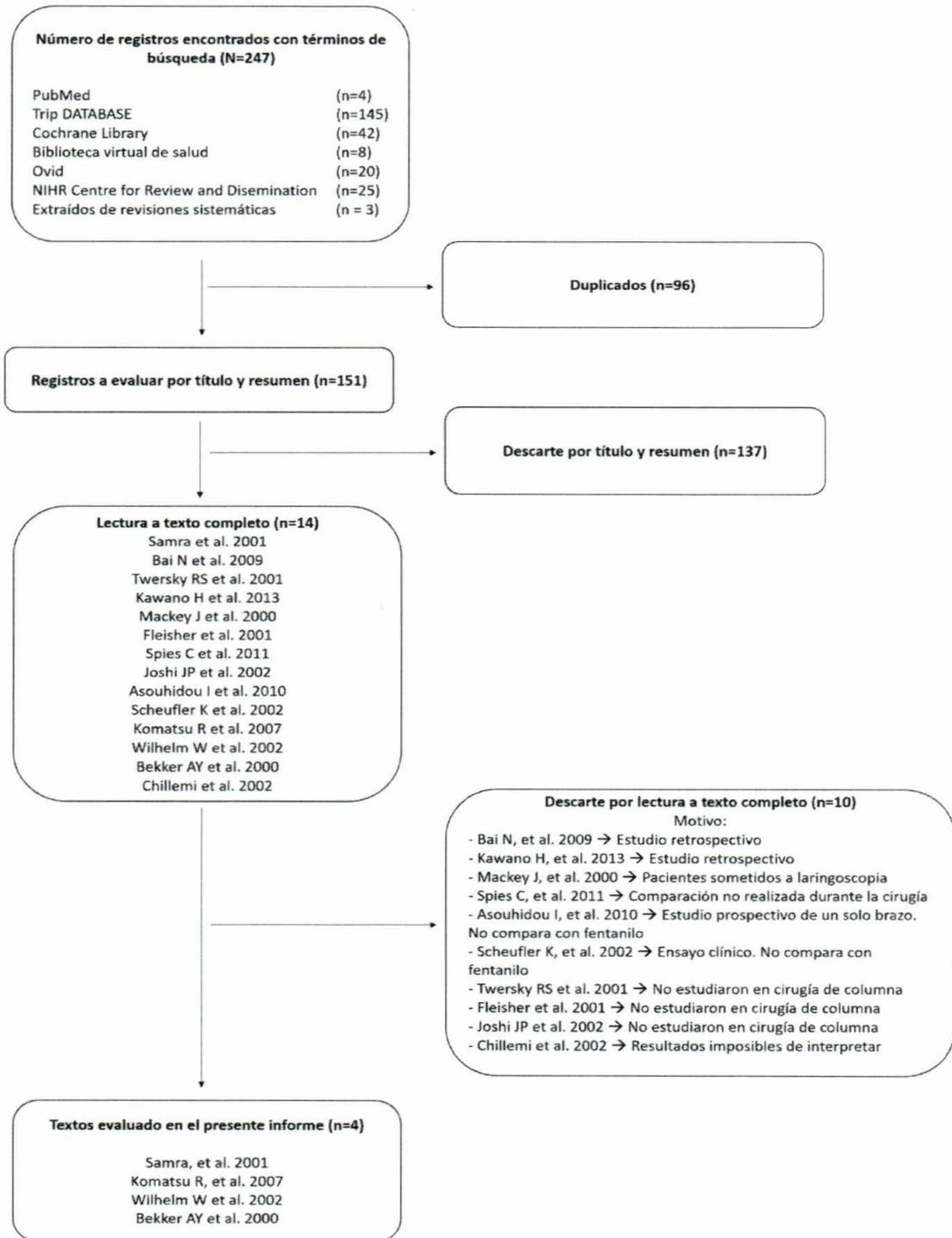
En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. En el caso que las RS, identificadas en la presente evaluación, no sólo incluyeran ECA de fase III se optó por

extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III encontrados en dicha RS. Por último, con respecto a las GPC, se incluyeron todas aquellas que tenga o no gradación de sus recomendaciones, esto con el objetivo de mostrar todo aquel documento que es considerado como referencia en la práctica asistencial.



## IV. RESULTADOS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE EVIDENCIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica sobre el uso de remifentanilo como anestésico en pacientes adultos con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, RS/MA y ECA fase III).



### Guías de práctica clínica

- No se identificaron guías de práctica clínica



### Revisiones sistemáticas o metaanálisis

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Komatsu et al., 2007) "*Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review*".



### Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Samra et al., 2001) "*Remifentanil- and fentanyl-based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials*".
- (Wilhelm et al., 2002) "*Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate*".
- (Bekker et al., 2000) "*The Recovery of Cognitive Function After Remifentanil-Nitrous Oxide Anesthesia Is Faster than After an Isoflurane-Nitrous Oxide-Fentanyl Combination in Elderly Patients*".

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- (Twersky, Jamerson, Warner, Fleisher, & Hogue, 2001) "*Hemodynamics and emergence profile of remifentanil versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients*". No se incluyó ya que no estudia a los pacientes con cirugía de columna.
- (Fleisher et al., 2001) "*Does functional ability in the postoperative period differ between remifentanil- and fentanyl-based anesthesia?*". No se incluyó porque no estudia a los pacientes con cirugía de columna.
- (Joshi, Warner, Twersky, & Fleisher, 2002) "*A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study*". No se incluyó porque no estudia a los pacientes con cirugía de columna.

- (Bai, Guo, Cheng, Wang, & Yang, 2009) "*Remifentanil and fentanyl combined with propofol administered by target controlled infusion in neurosurgery*". No se incluyó porque se trata de un estudio retrospectivo que compara la anestesia de remifentanilo con fentanilo en pacientes con cirugía de cabeza.
- (Kawano et al., 2013) "*Comparison of intraoperative blood loss during spinal surgery using either remifentanil or fentanyl as an adjuvant to general anesthesia*". No se incluyó porque se trata de un estudio retrospectivo.
- (Mackey et al., 2000) "*Effectiveness of remifentanil versus traditional fentanyl-based anesthetic in high-risk outpatient surgery*". No se incluyó este estudio porque se trata de pacientes sometidos a laringoscopia de microsuspenión.
- (Spies et al., 2011) "*A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients*". No se incluyó este estudio porque se hizo la comparación sometidos a terapia en cuidados intensivos.
- (Asouhidou et al., 2010) "*Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanil during spinal operations; a prospective clinical study*". Estudio adjunto a la pregunta PICO y sugerido por el especialista. No se incluyó este estudio porque evalúa al remifentanilo sin compararlo con el fentanilo.
- (Scheufler & Zentner, 2002) "*Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data*". No se incluyó este estudio porque evalúa al remifentanilo sin compararlo con el fentanilo en la población de humanos.
- (Chillemi, Sinardi, Marino, Mantarro, & Campisi, 2002) "*The use of remifentanil for bloodless surgical field during vertebral disc resection*". No se incluyó este estudio porque sus resultados brindan valores p no puntuales, lo cual no permiten interpretar resultados.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. REVISIONES SISTEMÁTICAS O METAANÁLISIS

No se identificaron RS o MA que evaluaran la comparación directa del uso de remifentanilo versus fentanilo en pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral, tal como lo expone la pregunta PICO del presente dictamen. Por ello, se presenta a continuación una RS con MA relacionada al uso de remifentanilo en comparación con diferentes opioides (fentanilo, sulfentanilo, alfentanilo) y sin hacer distinción entre los procedimientos quirúrgicos.

**Komatsu R, et al., (2007) – "Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review" (Komatsu et al., 2007)**

El objetivo de esta RS fue cuantificar los efectos generales y proporcionar la mejor evidencia disponible para evaluar la eficacia y la seguridad intraoperatoria y postoperatoria del remifentanilo en comparación con otros opioides que se utilizan como suplementos analgésicos durante la anestesia general. Se considera esta revisión ya que en varios de sus estudios se incluyen comparaciones entre el remifentanilo con el fentanilo respecto a los eventos adversos que producen cada uno.

En cuanto a los detalles del estudio, investigadores de Japón, Estados Unidos y Turquía realizaron una búsqueda de la evidencia en MEDLINE, ISI y *Cochrane Library*. Se utilizaron los términos de búsqueda "remifentanil", "fentanil", "alfentanil" y "sulfentanil". Se agregó una búsqueda manual a través de la lista de referencias de todos los resultados encontrados en la búsqueda sistemática, hasta que no fuera posible identificar más, obteniéndose 232 resultados. Se seleccionaron los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Al final, fueron incluidos 85 artículos en la revisión. Los investigadores de esta RS evaluaron la calidad de la evidencia utilizando la escala de Jadad et al. (Jadad et al., 1996). Se observa que las comparaciones también fueron realizadas con otros anestésicos diferentes al fentanilo.

En cuando a las características de los estudios, esta RS consideró como criterios de inclusión a todos los ECA que comparaban remifentanilo con fentanilo, alfentanilo o sulfentanilo; a los estudios cuyos pacientes recibieron anestesia general con intubación traqueal o una vía aérea con máscara laríngea; y a los ECA cuyos datos tengan resultados dicotómicos, o media y desviación estándar para los desenlaces investigados. Se consideró como criterios de exclusión a los ECA en donde el remifentanilo haya sido usado para sedación durante la anestesia monitoreada o como analgésico adyuvante junto con la técnica de anestesia local sin anestesia general; y los estudios en los cuales el remifentanilo haya sido usado para sedación y analgesia en la unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a la metodología de intervención, los 85 ECA fueron subdivididos en grupos según el tipo de anestésico utilizado. De tal forma que se buscó la comparación del remifentanilo con cada uno de los grupos de opioides, dependiendo el evento adverso que se quería evaluar. Todos los datos se combinaron mediante el modelo de efectos aleatorios y se evaluó la heterogeneidad con el análisis del Chi<sup>2</sup>, considerando como homogéneo a todo I<sup>2</sup> < 50 %.



Los desenlaces de interés del estudio fueron los eventos adversos. Estos se subdividieron en eventos adversos intraoperatorios y postoperatorios. Los intraoperatorios fueron conciencia intraoperatoria con recuerdo, rigidez muscular, hipertensión, hipotensión, taquicardia, bradicardia, respuesta somática, respuesta autonómica, uso de vasopresores, uso anticolinérgicos y uso de antihipertensivos. Los postoperatorios fueron uso de analgésicos de rescate, náuseas y vómitos, temblores, depresión respiratoria, uso de naloxona, tiempo hasta la extubación, tiempo hasta obedecer órdenes verbales, inicio de ventilación espontánea y ventilación adecuada.

### Eventos adversos

Para la comparación específica entre remifentanilo y fentanilo se describieron los desenlaces de conciencia intraoperatoria con recuerdo, uso de analgésicos de rescate, náuseas, temblores y uso de naloxona. Como se detalla en la **tabla 2**.

**Tabla 2. Eventos adversos reportados por Komatsu R et al.**

	ECA (#)	Remifentanilo (n/N)	Fentanilo (n/N)	RR	IC 95 %	I <sup>2</sup> (%)	Valor p
Conciencia intraoperatoria con recuerdo (n=7675)	8	0/3841	4/3834	0,32	0,07; 1,53	0	<b>p = 0,15</b>
Uso postoperatorio de analgésicos (n=687)	11	183/333	140/354	1,30	1,07; 1,59	46,3	<b>p = 0,009</b>
Náuseas postoperatorias (n=7874)	11	1246/3926	1195/3948	1,05	0,99; 1,12	0	<b>p = 0,11</b>
Temblores postoperatorios (n=4970)	5	178/2475	84/2495	2,13	1,65; 2,74	0	<b>p = 0,00001</b>
Uso de naloxona postoperatoria (n=387)	6	1/190	53/197	0,10	0,03; 0,37	12,3	<b>p = 0,0005</b>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado. RR: Riesgo Relativo. IC: Intervalo de confianza. I<sup>2</sup>: Estadístico de heterogeneidad.  
 Fuente: Adaptado de Komatsu R et al. (2007) y elaboración propia.

El limitante de esta RS es que los eventos adversos reportados son producto de estudios que no necesariamente evaluaron cirugía de columna vertebral. De los 85 ECA, 45 fueron ECA que comparaban remifentanilo con fentanilo y sólo tres trataban de pacientes sometidos a cirugía de columna (Bekker et al., 2000; Chillemi et al., 2002; Wilhelm et al.,

2002). Es de notar que si bien esta RS se publicó hace más de 10 años (en el 2007), en la revisión realizada por el equipo técnico del IETSI, no se identificaron publicaciones de ECA posteriores a esta RS en lo que respecta específicamente a la población de interés (cirugía de columna) del presente dictamen.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS



**Wilhelm W et al., (2002) - “Comparison of the effects of remifentanil or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate” (Wilhelm et al., 2002)**



El objetivo del estudio fue comparar los efectos de la infusión de remifentanilo versus una dosis en bolo de fentanilo sobre las características de la inducción de dosis comparables de propofol, tiopental o etomidato. Se trata del único estudio que realiza la comparación directa entre remifentanilo y fentanilo en la población PICO de interés, sin embargo, esta comparación sólo es en la inducción de la anestesia. Se consideró este ECA debido a que uno de los desenlaces evaluados es calidad de la inducción, desenlace cuya forma de medición involucra variables que indirectamente podrían estar relacionadas con los eventos adversos, siendo estos últimos uno de los desenlaces de interés para el presente dictamen. Este ECA es uno de los estudios incluidos en la RS discutida anteriormente.



Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego que fue patrocinado por fondos departamentales. Fue realizado por investigadores del Departamento de Anestesiología y Cuidados de Medicina Intensiva de la Universidad de Saarland en Alemania; los cuales seleccionaron 72 pacientes programados para cirugía vertebral, y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los 72 pacientes fueron asignados, antes de la cirugía, de forma aleatoria (casting de lotes en cajas cerradas) a uno de los seis brazos de experimentación, cada uno con 12 pacientes: remifentanilo + propofol, remifentanilo + tiopental, remifentanilo + etomidato, fentanilo + propofol, fentanilo + tiopental y remifentanilo + etomidato. El equipo técnico del IETSI da a notar que se trata de un estudio doble ciego con seis grupos a comparar entre sí. Es necesario tener en cuenta que estas comparaciones se dieron sólo entre los grupos que usaban el mismo hipnótico (remifentanilo + propofol versus fentanilo + propofol, remifentanilo + tiopental versus fentanilo + tiopental, remifentanilo + etomidato versus fentanilo + etomidato).

En cuanto a las características de los participantes, se consideraron como criterios de inclusión a los pacientes con ASA I-III y a los programados para cirugía vertebral. Se consideró como criterios de exclusión a los que tengan historial de cualquier enfermedad cardiovascular o enfermedad incapacitante del sistema nervioso, hipersensibilidad a los opiáceos o abuso de sustancias, tratamiento preexistente con opiáceos o cualquier

medicamento psicoactivo, y antecedente de intubación difícil o signos clínicos de manejo de vía aérea difícil (puntuación de Mallampati<sup>2</sup> de 3, cuello corto, dificultad de la apertura de la boca o flexibilidad cervical. No hubo pacientes eliminados durante el estudio, por ello, el análisis estadístico realizado fue por intención a tratar.

Respecto a los grupos de estudio, el grupo de intervención fue el grupo en el que se usó remifentanilo (0,5 µg/kg) con propofol (50 mg), tiopental (125 mg) o etomidato (7,5 mg). Por otro lado, el grupo control fue aquel en el que se usó fentanilo (1,5 µg/kg) con propofol (50 mg), tiopental (125 mg) o etomidato (7,5 mg). Se observa que se usó la misma dosificación de hipnóticos entre los grupos a comparar. Todos los pacientes recibieron 5 mg de diazepam como preinducción la noche anterior y, ya en sala de operaciones, en la etapa de inducción se les administró los medicamentos a comparar e hipnóticos, de acuerdo a las indicaciones entre los grupos descritas líneas arriba. En la etapa postinducción se administró pancuronio como relajante muscular para proceder con la intubación traqueal. Se observa que los grupos a comparar tuvieron el mismo tipo de medicamentos (anestésicos e hipnóticos) y dosis administradas, ello permite apreciar una homogeneidad entre los grupos de comparación.

Los desenlaces de interés del estudio fueron el tiempo de inducción y calidad de la inducción. El tiempo de inducción es una variable que no será descrita ya que no forma parte de los desenlaces de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. La calidad de la inducción, tal como previamente se mencionó, es un desenlace cuya forma de medición involucra variables que indirectamente podrían estar relacionadas con los eventos adversos, siendo estos últimos uno de los desenlaces de interés para el presente dictamen. La calidad de inducción se midió a través de una escala en grados de 4 puntos, adaptada del estudio de Dundee and Riding (Dundee, Riding, Barron, & Nicholl, 1961). El grado 1 indica una inducción sin efectos secundarios ni complicaciones; el grado 2 indica un efecto secundario o complicaciones que no interfieren con el curso de la anestesia y no es necesaria una intervención anestésica; el grado 3 indica dos efectos secundarios o complicaciones que no interfieren con el curso de la anestesia y no es necesaria una intervención anestésica, o un efecto secundario o complicación que interfieren con el curso de la anestesia y hace necesaria una intervención anestésica; el grado 4 indica dos efectos secundarios o complicaciones independientemente de su interferencia con la anestesia, o dos efectos secundarios o complicaciones que interfieren con el curso de la anestesia y hacen necesaria una intervención anestésica, o un efecto secundario o complicación que interfiere gravemente con las condiciones de inducción anestésica que el investigador consideró totalmente insatisfactorias. Para cualquier grado, la ocurrencia

<sup>2</sup> En anestesiología, la clasificación de Mallampati es utilizada para predecir la facilidad de intubación. Se determina analizando la anatomía de la cavidad oral en apertura. La puntuación 1 indica la total visibilidad de las amígdalas, úvula y paladar blanco; la puntuación 2 indica la visibilidad del paladar duro, blando y la porción superior de las amígdalas y úvula; la puntuación 3 indica la visibilidad de del paladar duro, blando y base de la úvula, la puntuación 4 indica sólo visibilidad del paladar duro.

de efectos secundarios o complicaciones durante la inducción anestésica están definidas como la presencia de tos, hipo, movimiento espontáneo, rigidez torácica o laringoespasmio. La interferencia con el curso de la anestesia está explicada por la presencia de una ventilación difícil o una desaturación arterial. La necesidad de intervención anestésica está definida por medio de una interrupción de la ventilación de la mascarilla facial, reposicionamiento de la máscara facial y la necesidad de profundizar la anestesia con una o más dosis en bolo adicionales del agente hipnótico, aunque el paciente esté inconsciente.

### Calidad del MNIO

No se evaluó este desenlace en el ECA.

### Perfil de recuperación postanestésica

No se evaluó este desenlace en el ECA.

### Eventos adversos

El estudio no hace mención explícita de las variables que miden los eventos adversos, sin embargo, a través de la evaluación de la calidad de la inducción es posible dar respuesta a este desenlace. Los resultados de calidad de la inducción, a través de la escala de grados de 4 puntos, se exponen a continuación en la tabla 3.

**Tabla 3. Grado de la calidad de la inducción entre los grupos de tratamiento**

Medicamentos	Remifentanilo (n=12)	Fentanilo (n=12)	Valor p*
Grado 1 + 2 (%)			
Propofol	100	42	p < 0,001
Tiopental	92	58	p < 0,001
Etomidato	67	42	p < 0,001

\*Los valores p reportados por los autores no fueron valores específicos

Fuente: Adaptado de Wilhelm W et al. (2002) y elaboración propia.

La mayor proporción de pacientes manejados con remifentanilo presentó grados de calidad de inducción de 1 y 2 puntos con cada uno de los hipnóticos administrados, en comparación con los que recibieron fentanilo; siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p < 0,001). Esto quiere decir que hubo un mayor porcentaje de efectos secundarios y complicaciones de grado 3 y 4 en el grupo de pacientes tratados con fentanilo.

El equipo técnico del IETSI evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane (Higgins et al., 2011). Estuvo poco claro si existió una aleatorización de los pacientes a medicar, sin embargo, el resto de características de la herramienta Cochrane reportaron

bajo riesgo de sesgo, lo cual permite concluir que el estudio tiene una validez que permite responder a las características de la calidad de inducción en los grupos de comparación, la cual fue mejor en el grupo tratado con remifentanilo.

**Bekker AY et al., (2000) - “The Recovery of Cognitive Function After Remifentanil-Nitrous Oxide Anesthesia Is Faster than After an Isoflurane-Nitrous Oxide-Fentanyl Combination in Elderly Patients” (Bekker et al., 2000)**



El objetivo del estudio fue comparar el tiempo de recuperación de la función cognitiva después de una secuencia relajante de remifentanilo + óxido nitroso versus isoflurano + óxido nitroso + fentanilo en pacientes ancianos sometidos a cirugía espinal; así como el impacto en la hemodinámica intraoperatoria, el dolor postoperatorio y requisito antiemético. Se trata del único estudio que realiza la comparación directa entre remifentanilo y fentanilo en la población adulta mayor. Este ECA responde a dos desenlaces de interés del presente dictamen: perfil de recuperación postoperatoria y eventos adversos. También se trata de unos de los ECA incluidos en la RS discutida anteriormente.



Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con uso del simple ciego y doble ciego, dependiendo el tipo de variable a evaluar. Los autores no mencionan si hubo o no financiamiento en la realización del estudio. Fue realizado por investigadores del Departamento de Anestesiología de la *New York University Medical Center* y *New York Methodist Hospital* en Estados Unidos; los cuales seleccionaron 60 pacientes programados para laminectomía lumbar, y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los 60 pacientes fueron asignados, antes de la cirugía, de forma aleatoria a uno de los dos brazos de experimentación: isoflurano + fentanilo y remifentanilo. El equipo técnico del IETSI da a notar que se trata de un estudio con doble forma de enmascaramiento, dependiendo de la variable de interés a estudiar.



En cuanto a las características de los participantes, se consideraron como criterios de inclusión a los pacientes con ASA II o III, a los mayores o iguales a 65 años y a los programados para laminectomía lumbar. Se consideró como criterios de exclusión a los pacientes con enfermedad úlcero péptica activa y hemorragia gastrointestinal reciente. No hubo pacientes eliminados durante el estudio, por ello, el análisis estadístico realizado fue por intención a tratar.

Respecto a los grupos de estudio, el grupo de intervención fue el grupo en el que se usó remifentanilo (1 ml/kg). Por otro lado, el grupo control fue aquel en el que se usó fentanilo (2 mg/kg). En la pre inducción, los pacientes recibieron 5 ml/kg de lactato de Ringer, luego, la inducción fue generada con tiopental EV. A todos los pacientes le administraron succinicolina y lidocaína para el proceso de la intubación. El mantenimiento difirió en

medicamentos entre ambos grupos y, sin importar el grupo de estudio, en caso de hipertensión y taquicardia se administró labetalol e hidralazina. En caso de hipotensión se administró lactato de Ringer, efedrina o fenilefrina. A los 30 minutos de terminar la cirugía, todos fueron medicados con ketorolaco IM para el control del dolor postoperatorio. El equipo técnico del IETSI observa que la inducción y el mantenimiento de cada grupo de estudio difieren en los tipos de medicamentos administrados.

Los desenlaces de interés del estudio fueron tiempo de recuperación de la función cognitiva, dolor postoperatorio y requisitos antieméticos. La función cognitiva es un desenlace evaluado por doble ciego, cuya forma de medición fue a través del minimal test; el dolor postoperatorio fue evaluado clínicamente y los requisitos antieméticos de acuerdo a la necesidad de usar proclorperazina y ondansetrón. Estos dos últimos desenlaces dieron resultados en simple ciego.

### Calidad del MNIO

No se evaluó este desenlace en el ECA.

### Perfil de recuperación postanestésica

El estudio no hace mención explícita de las variables que miden la recuperación postanestésica, sin embargo, es posible responder a esta variable a través del tiempo de respiración espontánea, tiempo de apertura de los ojos, tiempo de extubación, tiempo de verbalización y minimal test. Los resultados de ambos desenlaces, en cada grupo de estudio, se exponen a continuación en la tabla 4.

**Tabla 4. Perfil de recuperación postanestésica entre los grupos de tratamiento**

Tiempos de recuperación	Remifentanilo (n=30)	Fentanilo/Isoflurano (n=30)	Valor p*
Tiempo de respiración espontánea (min.)	1,9 ± 0,9	3,2 ± 3,3	<b>p &gt; 0,05</b>
Tiempo de apertura de los ojos (min.)	2,3 ± 1,1	4,8 ± 2,6	<b>p &lt; 0,001</b>
Tiempo de extubación (min.)	3,2 ± 2,1	6,8 ± 3,8	<b>p &lt; 0,001</b>
Tiempo de verbalización (min.)	3,9 ± 2,6	9,9 ± 6,2	<b>p &lt; 0,001</b>
Minimal test en URPA			
15 minutos	23,7 ± 3,3	16,3 ± 5,8	<b>p &lt; 0,0001</b>
30 minutos	26**	20,2 ± 5,2	<b>p &lt; 0,0001</b>
60 minutos	27**	23,5 ± 4,4	<b>p &lt; 0,001</b>
Duración de estancia en URPA	163 ± 55	166 ± 67	<b>p &gt; 0,05</b>

\*Los valores p reportados por los autores no fueron valores específicos, \*\*Resultados aproximados obtenidos de la observación de la figura 2 (Bekker AY et al.)

Fuente: Adaptado de Bekker AY et al. (2000) y elaboración propia.

Los pacientes manejados con remifentanilo presentaron mejores tiempos de apertura ocular, extubación y verbalización, en comparación con los que recibieron fentanilo; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia de tiempos entre ambos medicamentos resultó ser modesta. También presentaron mejores puntajes en el minimental test a los 15, 30 y 60 minutos de haber ingresado a URPA, sin embargo, los tiempos de estadía en URPA fueron similares en ambos grupos.

### Eventos adversos

El estudio no hace mención explícita de las variables que miden los eventos adversos, sin embargo, es posible responder a esta variable a través del dolor postoperatorio y los requisitos antieméticos de los pacientes sometidos a la cirugía. Los resultados de ambos desenlaces, en cada grupo de estudio, se exponen a continuación en la tabla 5.

**Tabla 5. Eventos adversos entre los grupos de tratamiento**

Eventos adversos	Remifentanilo (n=30)	Fentanilo/Isoflurano (n=30)	Valor p*
Dolor postoperatorio	22	20	$p > 0,05$
Náuseas y vómitos	21	7	$p < 0,001$

\*Los valores p reportados por los autores no fueron valores específicos

Fuente: Adaptado de Bekker AY et al. (2000) y elaboración propia.

Los pacientes manejados con remifentanilo presentaron mayor náuseas y vómitos, en comparación con los que recibieron fentanilo; siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La frecuencia de dolor postoperatorio fue similar en ambos grupos.

El equipo técnico del IETSI evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane (Higgins et al., 2011). Estuvo poco claro si hubo cegamiento de los evaluadores de los resultados debido a que el autor no especifica si los hubo o si no. Los items de la herramienta Cochrane que presentaron alto riesgo de sesgo fueron el sesgo de realización y el sesgo de detección.

### **Samra, et al., (2001) – "Remifentanil- and fentanyl-based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials" (Samra et al., 2001)**

El objetivo del reporte fue comparar los efectos de sustituir fentanilo y óxido nitroso<sup>3</sup> por remifentanilo sobre la velocidad de recuperación de la anestesia y sobre la morfología de

<sup>3</sup> Para el autor es de importancia comparar fentanilo por remifentanilo, sin embargo, es importante precisar que existió un conjunto de anestésicos y relajantes que fueron usados y administrados conjuntamente a los anestésicos de interés a comparar.

los PESS en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral. Este ECA no formó parte de los ECA incluidos en la RS descrita previamente debido a que los objetivos de interés de la RS son diferentes a los de este ECA.

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y simple ciego realizado por investigadores de la Universidad de Michigan de los Estados Unidos. A pesar de referir que el estudio fue simple ciego, los autores no dejan en claro si los pacientes estuvieron cegados al tipo de anestésico administrado. En el artículo no se indica de donde proviene el posible financiamiento. Fueron seleccionados 41 pacientes que tenían indicación de cirugía electiva de columna vertebral con MNIO de PESS y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Los 41 pacientes fueron asignados, de forma aleatoria mediante la tabla de números aleatorios, a uno de los dos brazos de experimentación (grupo 1: fentanilo [n=20] vs grupo 2: remifentanilo [n=21]).

En cuando a las características de los participantes, se consideraron como criterios de inclusión que tenga indicación de cirugía electiva de columna vertebral con MNIO. Se consideró como criterios de exclusión a los pacientes que bajo consentimiento informado decidían no participar del estudio y los obesos con un peso corporal mayor al 30 % del peso de la población normal. Hubo un paciente que fue obviado del análisis estadístico debido a que los cambios de los PESS que tuvo durante su cirugía se debieron a situaciones ajenas al uso de anestésicos (instrumentación quirúrgica). Esto motivó que el análisis estadístico sea sin intención a tratar al realizarlo sólo en 40 pacientes.

Respecto a los grupos de estudio, el grupo de intervención fue en el que se usó remifentanilo durante la etapa de mantenimiento de la anestesia (los autores no hacen mención de la dosificación de remifentanilo durante esta etapa). También se usaron isoflurano al 0,5 – 0,75 %, oxígeno al 50 % y relajante muscular. Por otro lado, el grupo control fue aquel en el que se usó fentanilo, también, durante la etapa de mantenimiento (dosificado con 1 - 2 mg/kg/hora). Este anestésico se usó en compañía de isoflurano al 0,5 – 0,75 %, óxido nitroso al 50 % y relajante muscular. Se observa que los grupos no fueron comparables en más de un anestésico administrado, ello establece la heterogeneidad entre los grupos de comparación.

Durante la cirugía fueron registrados los datos emitidos por los PESS. Estos fueron registrados en cuatro momentos: 1) después de la inducción de la anestesia (registro de referencia), 2) antes de la manipulación quirúrgica de la columna vertebral (segundo registro de referencia), 3) durante todo el periodo de manipulación quirúrgica de la columna y 4) al final de la manipulación quirúrgica. Los pacientes con cirugía de columna cervical (remifentanilo = 13, fentanilo = 11) registraron PESS en respuesta a la estimulación del nervio mediano, aquellos con cirugía de columna lumbar (fentanilo = 1)

registraron PESS en respuesta a la estimulación del nervio tibial posterior, y aquellos con cirugía de columna torácica (remifentanilo = 8, fentanilo = 8) registraron PESS en respuesta a la estimulación de ambos nervios. Todos los registros de los PESS fueron almacenados para luego ser analizados por un técnico de electroencefalograma y realizar las mediciones de latencia y amplitud. Éste técnico no estuvo presente durante la cirugía y estuvo cegado al tipo de anestesia al que fue sometido cada paciente.

Los desenlaces de interés del estudio fueron la morfología de las ondas de los PESS y la velocidad de recuperación de la anestesia. La morfología de las ondas de los PESS fueron medidas a través de los cambios de amplitud y latencia en el tiempo en los nervios tibiales posteriores (P37-N45) y medianos (N20-N24) de los registros emitidos por el MNIO de los PESS. La velocidad de recuperación de la anestesia fue medida por medio de la velocidad de extubación y por medio del tiempo de demora en la capacidad de responder a órdenes verbales luego de terminar con la anestesia. La velocidad de extubación se definió como el intervalo de tiempo desde el final de la anestesia hasta la extubación del paciente. La capacidad de seguir órdenes verbales se definió como el intervalo de tiempo desde el final de la anestesia hasta el momento en que el paciente es capaz de cumplir órdenes verbales. También se reportaron resultados de cambios hemodinámicos durante la inducción e intubación, medidos, también, por medio de los registros de frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA), ambos medidos por el MNIO de los PESS. Sin embargo, estos cambios hemodinámicos no fueron comentados debido a que escapan de la población y desenlaces de interés para la pregunta PICO del presente dictamen.

### Calidad del MNIO

Este desenlace fue evaluado a través de la amplitud y la latitud de la morfología de las ondas de los PESS a través del monitorio de los nervios tibiales posteriores y medianos de ambos miembros del cuerpo. De esa forma se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 6. Monitoreo neurofisiológico intraoperatorio de los pacientes anestesiado con remifentanilo y fentanilo**

Nervios	PESS del grupo de intervención remifentanilo		PESS del grupo de intervención fentanilo		Valor p por comparación entre grupos	
	Amplitud (µV)	Latencia (ms)	Amplitud (µV)	Latencia (ms)	Amplitud (µV)	Latencia (ms)
Nervio tibial posterior derecho*	1,20 ± 6,00	46,20 ± 4,15	1,00 ± 1,14	44,23 ± 4,52	<b>0,071</b>	<b>0,24</b>
Nervio tibial	1,40 ±	42,40 ±	1,00 ±	44,80 ±	<b>0,022</b>	<b>0,11</b>

posterior izquierdo*	0,60	3,57	1,14	4,65		
Nervio mediano derecho*	1,60 ± 1,07	23,80 ± 1,85	2,40 ± 2,58	22,70 ± 1,87	<b>0,84</b>	<b>0,31</b>
Nervio mediano izquierdo*	1,80 ± 0,92	23,70 ± 1,56	2,60 ± 2,61	22,50 ± 2,06	<b>0,68</b>	<b>0,22</b>

\* media ± desviación estándar

Fuente: Adaptado de Samra, et al. (2001) y elaboración propia

Todas las comparaciones entre grupos, excepto una, dieron resultados no significativos, ello quiere decir que no existe diferencia en la modificación de los PESS al comparar el uso remifentanilo con fentanilo. Se observa un modesto aumento en 0,4  $\mu$ V en el promedio de la amplitud del PESS del nervio tibial posterior izquierdo en el grupo de pacientes que recibió remifentanilo (1,40  $\pm$  0,60  $\mu$ V), comparado con el grupo de pacientes que recibió fentanilo (1,00  $\pm$  1,14  $\mu$ V) con un p = 0,022 significativo. Como se observa, el valor p es un valor muy cercano al 0,05. Además, por tratarse de múltiples comparaciones en el estudio (10 en total) el nuevo valor alfa a tomar en consideración como punto de corte es 0,005. A parte, la población estudiada es muy reducida con alto riesgo de cometer error tipo I y tipo II.

### Perfil de recuperación postanestésica

El perfil de recuperación postanestésica fue evaluada por medio de la velocidad de extubación y por medio del tiempo de demora en la capacidad de responder a órdenes verbales luego de terminar con la anestesia.

La velocidad de extubación en el grupo de remifentanilo fue en promedio 5,3  $\pm$  2,3 minutos frente a un promedio 15,3  $\pm$  12,8 minutos en el grupo de fentanilo, se reporta un valor p < 0,0001. Se observa una disminución de 10 minutos en el promedio de la velocidad de extubación con el uso de remifentanilo.

El tiempo de espera para desarrollar la capacidad de seguir órdenes verbales en el grupo de remifentanilo fue en promedio 4,5  $\pm$  2,4 minutos comparado con tiempo en el grupo de fentanilo que fue en promedio 14,6  $\pm$  11,9 minutos, se reporta un valor p < 0,0001. Se observa una disminución de 10.1 minutos en el tiempo de espera promedio para desarrollar la capacidad de seguir órdenes verbales con el uso de remifentanilo.

El equipo técnico del IETSI evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane (Higgins et al., 2011), considerándose como alto riesgo de sesgo en las categorías de ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, notificación

selectiva de los resultados y en otros tipos de sesgos. La situación que motivó la calificación de alto riesgo de sesgo a la categoría “otros tipos de sesgos” fue que los anestésicos y relajantes administrados en los grupos de estudios fueron diferentes entre sí.

### Eventos adversos

No se evaluó este desenlace en el ECA.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la evidencia científica disponible con respecto al uso del anestésico remifentanilo comparado con fentanilo en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general. Los desenlaces a evaluar fueron calidad del MNIO, perfil de recuperación postanestésica y eventos adversos. Se lograron identificar cuatro ECA en seis publicaciones y una RS con MA.

En la RS de Komatsu R et al., se estudió 84 ECA con la finalidad de comparar los eventos adversos entre remifentanilo y fentanilo; sin embargo, una de las limitantes de la RS es que para cada evento adverso se utilizó un número diferente de ECA, con lo cual el número de sujetos evaluados fue distinto. Con ello, se podría incrementar el error aleatorio en los eventos adversos evaluados que incluyeran información de un menor número de sujetos. Otro limitante es que los eventos adversos han sido evaluados sin importar el procedimiento quirúrgico al cual se hayan sometido los participantes; por ello, no es posible establecer que la frecuencia de los eventos evaluados en relación a remifentanilo frente a fentanilo sea la misma específicamente en pacientes con cirugía de columna.

Se evidenció que el uso postoperatorio de analgésicos de rescate (RR = 1,30 IC95 % [1,07; 1,59]; p = 0,0009) y los temblores postoperatorios (RR = 2,13 IC95 % [1,65; 2,74]; p = 0,00001) demostraron ser más frecuentes en el grupo de pacientes manejados con remifentanilo. El uso de naloxona postoperatoria (RR=0,10 IC95 % [0,03; 0,37]; p = 0,0005) demostró ser más frecuentes en el grupo de pacientes manejados con fentanilo. A pesar de las limitantes señaladas en el párrafo anterior, los valores p obtenidos son bastante conservadores, permitiendo concluir que los pacientes anestesiados con remifentanilo son más propensos a usar analgésicos postoperatorios de rescate y de presentar temblores postoperatorios.

En la publicación de Samra et al., se estudió a 41 pacientes y se respondió dos de los desenlaces de interés para el presente dictamen: calidad del MNIO y perfil de recuperación postanestésica. Se encontraron varias limitantes al estudio que son temas de discusión. Una de ellas es que a pesar de referir que el estudio fue simple ciego, los autores no dejan en claro si los pacientes estuvieron cegados al tipo de anestésico administrado. El equipo técnico del IETSI considera que esta situación es poco relevante debido a que todos los pacientes permanecieron dormidos durante la intervención quirúrgica y con ello, el conocimiento del anestésico utilizado no tendría por qué influir en los registros que emita el monitoreo de los PESS o en el perfil de recuperación postanestésica. No obstante, los médicos sí sabían qué tipo de anestésico estaba siendo administrado a cada paciente. Esta situación podría generar variaciones en las decisiones anestésicas intraoperatorias que conlleven a resultados sesgados. Otra limitante es que el

reducido tamaño de muestra (n=41), lo cual aumenta la probabilidad de cometer error aleatorio, por ello, la generalización de los resultados a la población de interés debe ser realizada con cautela. Como limitante importante se observa que los autores no hacen mención la dosis de remifentanilo utilizada durante la etapa de mantenimiento y que los anestésicos administrados concomitantemente fueron diferentes en cuanto a dosis y tipo. El equipo técnico del IETSI da a conocer que esta situación podría brindar resultados sesgados de la comparación de interés (remifentanilo versus fentanilo), los cuales deberán ser interpretados con la debida precaución y de acuerdo al entorno clínico del paciente.

Se evidenció que la amplitud del PESS del nervio tibial posterior izquierdo en el grupo de pacientes que recibió remifentanilo fue mayor comparado con el grupo de pacientes que recibió fentanilo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,022$ ). Sin embargo, esta diferencia es modesta con un valor  $p$  cercano a 0,05. También, estamos frente a una situación de comparaciones múltiples por lo que es necesario realizar el ajuste del alfa (Holm, 1979) en 10 comparaciones; por ello, el nuevo valor alfa es de 0,005. Motivo por el cual, se concluye que la comparación previamente mencionada resulta ser no significativa. Adicional a ello, todo el resto de comparaciones de amplitudes y latencias también emitieron resultados no significativos con o sin el alfa ajustado. A parte, las comparaciones de todo el MNIO entre ambos grupos son poco precisas, esto debido a que el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo de las potencias estadísticas, siendo todas muy por debajo de 80 %, teniendo en cuenta que lo estadísticamente aceptado son aquellas mayores al 80 %. Por todo lo mencionado anteriormente, podemos concluir que no es posible afirmar que existan diferencias en los PESS en tiempo real para evaluar daño neurológico entre los pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral que usan remifentanilo y fentanilo.

Respecto a la velocidad de recuperación postanestésica, el estudio de Samra et al., muestra que la velocidad de extubación en el grupo de remifentanilo es de 10 minutos menos, comparado con el grupo de pacientes que recibió fentanilo ( $p < 0,0001$ ). Lo mismo en el tiempo de espera promedio para desarrollar la capacidad de seguir órdenes verbales, en el grupo de remifentanilo fue 10,1 minutos menos, comparado con el grupo de pacientes que recibió fentanilo ( $p < 0,0001$ ). Ambos valores  $p$  son menores al valor alfa ajustado ( $\alpha = 0,005$ ); a parte, el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo de las potencias estadísticas de ambos desenlaces, obteniendo resultados superiores al 90 %. Lo mencionado anteriormente permite concluir que es posible afirmar que existen diferencias respecto a la velocidad de recuperación postanestésica entre los pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral que usan remifentanilo y fentanilo, siendo el remifentanilo el anestésico que brinda mayor velocidad de recuperación postanestésica en las variables de tiempo de extubación y tiempo de espera para desarrollar la capacidad

de seguir órdenes verbales; sin embargo, esta diferencia es modesta (10 minutos) y no implicaría situaciones clínicamente relevantes para el paciente. Ello se sustenta en los resultados brindado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, en el cual también se evaluó eficacia y seguridad del uso de remifentanilo comparado con fentanilo en trasplante hepático, y se observa el tiempo de recuperación postanestésica son 11 horas de diferencia entre ambos medicamentos, lo cual brinda situación relevancia a favor del remifentanilo en reducir los costos de hospitalización y disminuir los riesgos de infección intrahospitalarias. Esto no se evidencia en la comparación entre remifentanilo y fentanilo en la población de interés para el presente dictamen (cirugía de columna).

La publicación de Wilhelm et al., evaluó a la calidad de la inducción basándose en los efectos secundarios y complicaciones, expresados en grados, que presentaron los pacientes producto del uso de remifentanilo o fentanilo. Quiere decir que a través de estos grados es posible evaluar uno de los desenlaces de interés del presente dictamen (eventos adversos). Sin embargo, cabe resaltar que esta evaluación fue realizada sólo en un momento específico de la intervención quirúrgica: la inducción de anestesia.

Los resultados del estudio de Wilhelm et al. están libres de posibles confusores por el uso de medicamentos de interés a comparar (remifentanilo versus fentanilo) y tipo de hipnótico usado (propofol, tiopental, etomidato). Esto último se debe a que se formaron seis grupos de comparación en donde todos compartían similares características de medicamentos administrados en la inducción. Sin embargo, esta comparación no fue corroborada mediante una comparación estadística, motivo por el cual no es posible precisar que fueron homogéneos respecto todos los medicamentos administrados durante la inducción. Sólo es posible realizar esta afirmación con el remifentanilo, fentanilo e hipnóticos. También los resultados están libres de sesgo del observador y efecto placebo debido a que se trató de un estudio doble ciego. Todas estas características permiten que los resultados presenten mejor validez respecto a lo que se tiene interés en dar respuesta. Por todo lo dicho anteriormente, es posible concluir que los pacientes que usaron remifentanilo tuvieron menores eventos adversos que los pacientes que usaron fentanilo, en cada uno de los grupos de hipnóticos usados.

La publicación de Bekker AY et al., evaluó al tiempo de recuperación de la función cognitiva, dolor postoperatorio y requisito antiemético que presentaron los pacientes producto del uso de remifentanilo o fentanilo. Quiere decir que a través de estos desenlaces es posible evaluar dos de los desenlaces de interés del presente dictamen: perfil de recuperación postoperatoria y eventos adversos.



Los resultados del estudio de Bekker AY et al., permiten extrapolar los resultados a la población adulta mayor, ya que los 60 pacientes que se estudiaron en este estudio fueron mayores de 65 años esta extrapolación es mucho más válida en la evaluación de la función cognitiva, ya que los resultados de esta variable están doblemente cegados. Se comenta que, si bien los resultados del perfil de recuperación como el tiempo de apertura de los ojos, verbalización y tiempo de extubación fueron menores en el grupo de remifentanilo, esta diferencia no es clínicamente relevante debido a que las diferencias en tiempos son modestos, similar a lo comentado en el estudio de Samra et al. Por ello, se concluye que los pacientes anestesiados con remifentanilo no evidencia beneficio clínicamente significativo comparado con los pacientes que recibieron fentanilo.

En consecuencia, existe ausencia de diferencias en el MNIO entre los pacientes anestesiados con remifentanilo y fentanilo, esto debido a que los resultados de la evidencia encontrada presentan un bajo poder estadístico por el bajo tamaño de muestra con el que se realizaron los cálculos. Esta situación les resta precisión y confiabilidad a los resultados obtenidos. Existe ausencia de relevancia clínica en los resultados que explican el perfil de recuperación postanestésica, esto debido a que los tiempos de recuperación, siendo menor en el remifentanilo, no permiten brindar mejoras en la reducción del tiempo hospitalario o disminución de las infecciones intrahospitalarias. Existe evidencia de mayor frecuencia de eventos adversos postoperatorios en los pacientes tratados con remifentanilo en comparación con los manejados con fentanilo; todo ello sumado a los altos costos que implican el uso de remifentanilo en comparación con fentanilo: S/ 500 por cirugía con remifentanilo, comparado con los S/ 60 de uso en fentanilo. Por todo ello, se concluye que no existen argumentos técnicos que respalden un beneficio adicional el uso de remifentanilo en pacientes con cirugía de columna bajo MNIO.

Finalmente, se presenta la opinión de la Dra. Flor de María Arrese Mondoñedo, médica anestesióloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen miembro del equipo redactor del presente documento, quien manifiesta no estar de acuerdo con las conclusiones y la decisión del presente documento a pesar de los argumentos técnicos mencionados y discutidos ampliamente en esta sección. Sin embargo, al momento de contrastar la opinión del especialista con la evidencia disponible no fue posible identificar puntos de concordancia, concluyéndose que, hasta la fecha, no existe evidencia para sustentar dicha opinión. No obstante, se espera publicaciones de artículos que evalúen el uso de remifentanilo en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general respecto a desenlaces clínicos de relevancia tales como la calidad del MNIO, perfil de recuperación postanestésica y eventos adversos que ayuden a esclarecer estas divergencias.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen se evaluó la evidencia científica disponible en la actualidad respecto al uso del producto farmacéutico remifentanilo, en comparación con fentanilo, en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general.
- A la fecha, se encontró una RS con MA y tres ensayos clínicos relacionados a la pregunta PICO. Sin embargo, la RS de 48 ECA, si bien comparaba desenlaces entre remifentanilo y fentanilo, sólo se estudió en tres de sus ECA la comparación en cirugía de columna. Los tres ensayos clínicos encontrados comparan remifentanilo con fentanilo en pacientes que habían sido sometidos a columna vertebral. Dos de estos ensayos fueron extraídos de la RS encontrada.
- No es posible afirmar que el uso de remifentanilo genere cambios en la amplitud y latencia de los PESS entre los pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral, comparado con fentanilo. Esto debido a las deficiencias metodológicas del ECA de Samra et al., en términos de validez y confiabilidad. Este ECA fue el único encontrado que evaluaba los PESS en pacientes sometidos a cirugía de columna.
- El perfil de recuperación postanestésica entre los pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral ocurre más rápido en los pacientes que usan remifentanilo. La recuperación se evidencia al observar una ganancia de 10 minutos en el tiempo de extubación y en el tiempo de espera para desarrollar la capacidad de seguir órdenes verbales. Sin embargo, este tiempo de diferencia es modesto lo cual no implica relevancia clínica en el paciente referente al tiempo de estadía hospitalaria y frecuencia de infecciones intrahospitalarias.
- Los eventos adversos son más frecuentes en los pacientes que son anestesiados con remifentanilo, en comparación con los que usan fentanilo. Ello se evidencia por la mayor frecuencia de náuseas y vómitos y temblores postoperatorios que presentaron los pacientes que son anestesiados con remifentanilo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud-IETSI no aprueba el uso de remifentanilo como anestésico en pacientes con indicación de cirugía de columna vertebral que requieran MNIO bajo anestesia general.



## VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes incluidos dentro de la pregunta PICO, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraha, I., Cherubini, A., Cozzolino, F., De Florio, R., Luchetta, M. L., Rimland, J. M., ... Montedori, A. (2015). Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h2445.

Asouhidou, I., Katsaridis, V., Vaidis, G., Ioannou, P., Givissis, P., Christodoulou, A., & Georgiadis, G. (2010). Somatosensory Evoked Potentials suppression due to remifentanyl during spinal operations; a prospective clinical study. *Scoliosis*, 5, 8. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-5-8>

Avellanal-Salas, S., de Blas-Beorlegui, G., Castilla-Garrido, J. M., Conill, J. J., Cortés, V., Chaparro-Hernández, P., ... Regidor Bailly Bailliere, I. (2004). Guía práctica para la realización de la monitorización neurofisiológica de la cirugía de la columna. *Revista de neurología*, 38, 879-885.

Bai, N., Guo, Q., Cheng, Z., Wang, Y., & Yang, S. (2009). [Remifentanyl and fentanyl combined with propofol administered by target controlled infusion in neurosurgery]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*, 34(1), 59-62.

Bekker, A. Y., Berklyd, P., Osborn, I., Bloom, M., Yarmush, J., & Turndorf, H. (2000). The recovery of cognitive function after remifentanyl-nitrous oxide anesthesia is faster than after an isoflurane-nitrous oxide-fentanyl combination in elderly patients. *Anesthesia and Analgesia*, 91(1), 117-122.

Castillo, B., D, E., & Cisneros Dreinhoffer, F. (1993). Alteraciones estructurales de la columna lumbosacra y su relación con el dolor lumbar. En *Rev. méd. IMSS* (Vol. 31, pp. 207-212). Recuperado a partir de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&expSearch=176947&indexSearch=ID>

Chabal, C., Jacobson, L., & Little, J. (1988). Effects of intrathecal fentanyl and lidocaine on somatosensory-evoked potentials, the H-reflex, and clinical responses. *Anesthesia and Analgesia*, 67(6), 509-513.

Chillemi, S., Sinardi, D., Marino, A., Mantarro, G., & Campisi, R. (2002). The use of remifentanyl for bloodless surgical field during vertebral disc resection. *Minerva Anestesiologica*, 68(9), 645-649.

Deletis, V., Isgum, V., & Amassian, V. E. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying motor evoked potentials in anesthetized humans. Part 1. Recovery time of corticospinal tract direct waves elicited by pairs of transcranial electrical stimuli. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(3), 438-444. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00461-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00461-8)

DIGEMID - Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (s. f.). Registro Sanitario de Producto Farmacéuticos. Recuperado 22 de agosto de 2017, a partir de <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp>

Dundee, J. W., Riding, J. E., Barron, D. W., & Nicholl, R. M. (1961). Some factors influencing the induction characteristics of methohexitone anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 33, 296-302.

FDA. (2016). *Label Ultiva*. Recuperado a partir de [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020630s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020630s016lbl.pdf)

Fleisher, L. A., Hogue, S., Colopy, M., Twersky, R. S., Warner, D. S., Jamerson, B. D., ... Roizen, M. F. (2001). Does functional ability in the postoperative period differ between remifentanil- and fentanyl-based anesthesia? *Journal of Clinical Anesthesia*, 13(6), 401-406.

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 343. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Holm, S. (1979). A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(2), 65-70. Recuperado a partir de <http://www.jstor.org/stable/4615733>

IETSI, E. (2017). Petitorio Farmacológico de EsSalud 2011. Documento de consulta concordado a las normativas institucionales publicadas a setiembre del 2017. Recuperado a partir de [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/petitorio\\_farmacologico.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/petitorio_farmacologico.pdf)

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.

Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1-12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)

James, M. K., Feldman, P. L., Schuster, S. V., Bilotta, J. M., Brackeen, M. F., & Leighton, H. J. (1991). Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 259(2), 712-718.

Joshi, G. P., Warner, D. S., Twersky, R. S., & Fleisher, L. A. (2002). A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14(7), 494-499.

Kawano, H., Manabe, S., Matsumoto, T., Hamaguchi, E., Kinoshita, M., Tada, F., & Oshita, S. (2013). Comparison of intraoperative blood loss during spinal surgery using either remifentanil or fentanyl as an adjuvant to general anesthesia. *BMC Anesthesiology*, 13, 46. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-13-46>

Komatsu, R., Turan, A. M., Orhan-Sungur, M., McGuire, J., Radke, O. C., & Apfel, C. C. (2007). Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*, 62(12), 1266-1280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2007.05221.x>

Kovacs, F. M., Arana, E., Royuela, A., Estremera, A., Amengual, G., Asenjo, B., ... Abaira, V. (2012). Vertebral Endplate Changes Are Not Associated with Chronic Low Back Pain among Southern European Subjects: A Case Control Study. *American Journal of Neuroradiology*, 33(8), 1519-1524. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3087>

Kovacs, Francisco M., Seco, J., Royuela, A., Reixach, J. C., & Abaira, V. (2012). Predicting the evolution of low back pain patients in routine clinical practice: results from a registry within the Spanish National Health Service. *The Spine Journal*, 12(11), 1008-1020. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2012.10.007>

Mackey, J. J., Parker, S. D., Nass, C. M., Snyder, D. S., Curreri, S., Kazim, D., ... Fleisher, L. A. (2000). Effectiveness of remifentanyl versus traditional fentanyl-based anesthetic in high-risk outpatient surgery. *Journal of Clinical Anesthesia*, 12(6), 427-432.

Monsalves, S., Vargas, J., Campos, M., & Reyna, C. (2009). Anestesia total intravenosa con propofol y remifentanil versus halogenados y remifentanil. Impacto en la obtención de potenciales evocados motores y somatosensoriales en cirugía de escoliosis., 38, 187-190. Recuperado a partir de <http://revistachilenadeanestesia.cl/P11/revchilanestv38n03.09.pdf>

Neuloh, G., Simon, M., & Schramm, J. (2007). Stroke prevention during surgery for deep-seated gliomas. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 37(6), 383-389. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.09.002>

Nuwer, M. R. (1986). *Evoked Potential Monitoring in the Operating Room*. Raven Press.

Pajewski, T. N., Arlet, V., & Phillips, L. H. (2007). Current approach on spinal cord monitoring: the point of view of the neurologist, the anesthesiologist and the spine surgeon. *European Spine Journal*, 16(2), 115-129. <https://doi.org/10.1007/s00586-007-0419-6>

Red Española de Investigadores en Dolencias de la Espalda. (2016, noviembre 6). Base, indicaciones y riesgos: Cirugía de columna vertebral. Recuperado 20 de febrero de 2018, a partir de [http://www.espalda.org/divulgativa/dolor/como\\_tratar/informacion\\_paciente/cirugia.asp](http://www.espalda.org/divulgativa/dolor/como_tratar/informacion_paciente/cirugia.asp)

Sala, F., Dvorak, J., & Faccioli, F. (2007). Cost effectiveness of multimodal intraoperative monitoring during spine surgery. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 16 Suppl 2, S229-231. <https://doi.org/10.1007/s00586-007-0420-0>

Samra, S. K., Dy, E. A., Welch, K. B., Lovely, L. K., & Graziano, G. P. (2001). Remifentanyl- and fentanyl-based anesthesia for intraoperative monitoring of somatosensory evoked potentials. *Anesthesia and Analgesia*, 92(6), 1510-1515.

Sansur, C. A., Smith, J. S., Coe, J. D., Glassman, S. D., Berven, S. H., Polly, D. W., ... Shaffrey, C. I. (2011). Scoliosis research society morbidity and mortality of adult scoliosis surgery. *Spine*, 36(9), E593-597. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182059bfd>

Scheufler, K.-M., & Zentner, J. (2002). Total intravenous anesthesia for intraoperative monitoring of the motor pathways: an integral view combining clinical and experimental data. *Journal of Neurosurgery*, 96(3), 571-579. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.3.0571>

Spies, C., Macguill, M., Heymann, A., Ganea, C., Krahne, D., Assman, A., ... Martin, J. (2011). A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanyl with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 37(3), 469-476. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2100-5>

Twersky, R. S., Jamerson, B., Warner, D. S., Fleisher, L. A., & Hogue, S. (2001). Hemodynamics and emergence profile of remifentanyl versus fentanyl prospectively compared in a large population of surgical patients. *Journal of Clinical Anesthesia*, 13(6), 407-416.

Wilhelm, W., Biedler, A., Huppert, A., Kreuer, S., Bücheler, O., Ziegenfuss, T., & Larsen, R. (2002). Comparison of the effects of remifentanyl or fentanyl on anaesthetic induction characteristics of propofol, thiopental or etomidate. *European Journal of Anaesthesiology*, 19(5), 350-356.



## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1: Estrategia de búsqueda

#### Revisión de la literatura vía PubMed

Motor de búsqueda	PubMed		
Fecha	26/01/2018		
Opción de búsqueda	Advanced		
P (monitoreo neurofisiológico intraoperatorio)	((("Intraoperative Neurophysiological Monitoring"[MeSH Terms]) OR "Intraoperative Neurophysiologic Monitoring"[Title/Abstract]) OR "Intraoperative Neurophysiologic Monitorings"[Title/Abstract]) OR "INM"	#1	2483
Potenciales evocados somatosensoriales	((("Evoked Potentials, Somatosensory"[MeSH Terms]) OR "Somatosensory Evoked Potential"[Title/Abstract]) OR "Somatosensory Evoked Potentials"[Title/Abstract]) OR "SSEP"	#2	13698
Potenciales evocados motores	((("Evoked Potentials, Motor"[MeSH Terms]) OR "Motor Evoked Potential"[Title/Abstract]) OR "Motor Evoked Potentials"[Title/Abstract]) OR "MEP"	#3	14059
Cifoescoliosis	((Kyphosis[MeSH Terms]) OR Scoliosis[MeSH Terms]) OR Scolioses[Title/Abstract]	#4	19764
Cirugía de columna	(((((("Spinal Cord"[MeSH Terms]) OR "Spinal Cords"[Title/Abstract]) OR "Medulla Spinalis"[Title/Abstract]) OR "Medulla Spinali"[Title/Abstract]) OR "Thoracic Cord"[Title/Abstract]) OR "Thoracic Cords"[Title/Abstract]) OR "Spine surgery"[Title/Abstract]	#5	99002
<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</b>		#6	143056
I (remifentanilo)	(((((((((Remifentanil[Supplementary Concept]) OR "3-(4-methoxycarbonyl-4-((1-oxopropyl)phenylamino)-1-piperidine)propanoic acid methyl ester"[Title/Abstract]) OR "remifentanil monohydrochloride"[Title/Abstract]) OR "GI 87084B"[Title/Abstract]) OR GI87084B[Title/Abstract]) OR GI-87084B[Title/Abstract]) OR "remifentanil hydrochloride"[Title/Abstract]) OR Ultiva[Title/Abstract]) OR Remifentanil[Title/Abstract]	#7	4506
C (fentanilo)	((((((((((Fentanyl[MeSH Terms]) OR Phentanyl[Title/Abstract]) OR Fentanest[Title/Abstract]) OR "Fentanyl Citrate"[Title/Abstract]) OR R-4263[Title/Abstract]) OR "R 4263"[Title/Abstract]) OR R4263[Title/Abstract]) OR Sublimaze[Title/Abstract]) OR "Transmucosal Oral Fentanyl Citrate"[Title/Abstract]) OR	#8	14826

	Duragesic[Title/Abstract]) OR Durogesic[Title/Abstract]) OR Fentora[Title/Abstract]		
<b>#7 AND #8</b>		#9	525
<b>Tipos de estudio</b>	((Clinical Trial [ptyp]) OR (Controlled Clinical Trial [ptyp]) OR (Guideline [ptyp]) OR (Meta-Analysis [ptyp]) OR (Practice Guideline [ptyp]) OR (Randomized Controlled Trial [ptyp]) OR (systematic [sb]))	#10	1138663
	(((((Biomedical Technology Assessments) OR Biomedical Technology Assessment) OR Health Technology Assessment) OR Health Technology Assessments) OR Technology Assessment) OR Technology Assessments	#11	66362
<b>#10 OR #11</b>		#12	1196260
<b>FINAL</b>	P AND I AND Tipos de estudio (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#7 AND #8) AND (#10 OR #11) (#6 AND #9 AND #12)	#13	4



### Revisión de la literatura vía TRIP Database

<b>Motor de búsqueda</b>	Tripdatabase		
<b>Fecha</b>	23/01/2018		
<b>Opción de búsqueda</b>	PICO		
<b>I (remifentanilo)</b>	Remifentanil		
<b>C (fentanilo)</b>	Fentanyl		
<b>FINAL</b>	(title:remifentanil)(title:fentanyl)		<b>145</b>

### Revisión de la literatura vía Cochrane Library

<b>Motor de búsqueda</b>	Cochrane		
<b>Fecha</b>	26/01/2018		
<b>Opción de búsqueda</b>	Search Manager		
<b>P (artritis reumatoide)</b>	"Intraoperative Neurophysiological Monitoring" or "Intraoperative Neurophysiologic Monitoring" or "Intraoperative Neurophysiologic Monitorings" or "INM"	#1	84
<b>Potenciales evocados motores</b>	"Motor Evoked Potential" or "Motor Evoked Potentials" or "MEP"	#2	826
<b>Potenciales evocados somatosensoriales</b>	"Somatosensory Evoked Potential" or "Somatosensory Evoked Potentials" or "SSEP"	#3	363
<b>Cifoescoliosis</b>	Kyphosis or Scoliosis or Scolioses	#4	1349
<b>Cirugía de columna</b>	"Spinal Cord" or "Spinal Cords" or "Medulla Spinalis" or "Medulla Spinali" or "Thoracic Cord" or "Thoracic Cords" or	#5	5840

	"Spine surgery"		
I (remifentanilo)	"Remifentanil" or "3-(4-methoxycarbonyl-4-((1-oxopropyl)phenylamino)-1-piperidine)propanoic acid methyl ester" or "remifentanil monohydrochloride" or "GI 87084B" or "GI87084B" or "GI-87084B" or "remifentanil hydrochloride" or "Ultiva"	#6	3080
C (fentanilo)	"Fentanyl" or "Phentanyl" or "Fentanest" or "Fentanyl Citrate" or "R-4263" or "R 4263" or "R4263" or "Sublimaze" or "Transmucosal Oral Fentanyl Citrate" or "Duragesic" or "Durogesic" or "Fentora"	#7	11040
<b>FINAL</b>	P AND I AND C (#1 or #2 or #3 or #4 or #5) and #6 and #7	<b>#8</b>	<b>42</b>



### Revisión de la literatura vía Biblioteca Virtual de Salud

<b>Motor de búsqueda</b>	BVS	
<b>Fecha</b>	26/01/2018	
<b>Opción de búsqueda</b>	Búsqueda avanzada	
P (Potenciales evocados)	Evoked Potentials	Título, resumen, asunto
I (remifentanilo)	Remifentanil	Título, resumen, asunto
C (fentanilo)	Fentanyl	Título, resumen, asunto
<b>FINAL</b>	(tw:(fentanyl)) AND (tw:(remifentanil)) AND (tw:(Evoked Potentials))	<b>8</b>



### Revisión de la literatura vía Ovid

<b>Motor de búsqueda</b>	Ovid	
<b>Fecha</b>	26/01/2017	
<b>Resource selected</b>	Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE and Versions(R) 1946 to January 24, 2018	
<b>Opción de búsqueda</b>	Multi-Field Search	
P (artritis reumatoide)	("Intraoperative Neurophysiological Monitoring" or "Intraoperative Neurophysiologic Monitoring" or "Intraoperative Neurophysiologic Monitorings" or "INM" or ("Somatosensory Evoked Potential" or "Somatosensory Evoked Potentials" or "SSEP") or ("Motor Evoked Potential" or "Motor	<b>1</b> 77283

	Evoked Potentials" or "MEP") or (Kyphosis or Scoliosis or Scolioses) or ("Spinal Cord" or "Spinal Cords" or "Medulla Spinalis" or "Medulla Spinali" or "Thoracic Cord" or "Thoracic Cords" or "Spine surgery").af.		
I (Remifentanilo)	("Remifentanil" or "3-(4-methoxycarbonyl-4-((1-oxopropyl)phenylamino)-1-piperidine)propanoic acid methyl ester" or "remifentanil monohydrochloride" or "GI 87084B" or "GI87084B" or "GI-87084B" or "remifentanil hydrochloride" or "Ultiva").af.	2	5603
C (Fentanilo)	("Fentanyl" or "Phentanyl" or "Fentanest" or "Fentanyl Citrate" or "R-4263" or "R 4263" or "R4263" or "Sublimaze" or "Transmucosal Oral Fentanyl Citrate" or "Duragesic" or "Durogesic" or "Fentora").af.	3	9389
<b>FINAL</b>	1 AND 2 AND 3	<b>4</b>	<b>20</b>

**Revisión de la literatura vía NIHR Centre for Review and Dissemination (NIHR CRD Database)**

<b>Motor de búsqueda</b>	NIHR CRD Database		
<b>Fecha</b>	26/01/2018		
<b>Opción de búsqueda</b>	Ninguna		
I (remifentanilo)	Remifentanil		
C (fentanilo)	Fentanyl I		
<b>FINAL</b>	Remifentanil AND Fentanyl	Any field	<b>25</b>

