



**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 057-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE REMIFENTANILO EN PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS QUE REQUIERAN MANTENIMIENTO INTRAVENOSO DE LA ANESTESIA GENERAL DURANTE UNA INTERVENCIÓN DE CIRUGÍA CARDIACA O INTERVENCIONISMO CARDIACO**

Documento elaborado según Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en  
Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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, 2025*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Juana Gómez Morales – directora, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

## **CONSULTOR CLÍNICO**

- Dra. Ruth Eneida Villarroel Villa, médica especialista en Anestesiología y Terapia Intensiva Cardiovascular del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

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

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 057-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Ruth Villarroel Villa, médica especialista en Anestesiología y Terapia Intensiva Cardiovascular del Servicio de Anestesiología Cardiovascular del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico remifentanilo no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Ruth Villarroel Villa, médico especialista en anestesiología y el equipo técnico del IETSI - EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 1:** Pregunta PICO validada con el especialista

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco*
<b>Intervención</b>	Remifentanilo**
<b>Comparador</b>	Fentanilo
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Tiempo de extubación Estabilidad hemodinámica*** Eventos adversos

\*Incluye implante transcáteter de prótesis valvular aórtica, ablación 3D por mapeo, cierres percutáneos de comunicación interauricular, comunicación interventricular, colocación de stent en coartación, implante de reparación endovascular torácica, estudios diagnósticos y terapéuticos en cardiopatías congénitas

\*\*Según indicaciones de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Administrarse con bomba de infusión controlada por objetivos. El remifentanilo debe administrarse con agentes inhalatorios halogenados y propofol.

\*\*\*Valorado según la presión arterial media

### II. ASPECTOS GENERALES

La anestesia general es un estado farmacológicamente inducido y reversible que comprende un conjunto de características conductuales y fisiológicas específicas,

incluyendo la inconsciencia, la amnesia, la analgesia, y la aquinesia, manteniendo simultáneamente la estabilidad de los sistemas autónomo, cardiovascular, respiratorio y termorregulador (Brown et al., 2010). Este estado se caracteriza por una profunda depresión de los reflejos del tronco encefálico y ausencia de respuesta a estímulos nociceptivos intensos, lo que genera la necesidad de soporte cardiorrespiratorio y termorregulador (Brown et al., 2010). Clínicamente, la anestesia general se consigue mediante la administración de fármacos que inducen inconsciencia, amnesia e inmovilidad, a menudo complementados con agentes específicos para la relajación muscular y el control del dolor (Brown et al., 2011; Forman & Chin, 2008). El objetivo es asegurar un estado de inconsciencia, amnesia y anti nocicepción, permitiendo la inmovilidad del paciente durante procedimientos quirúrgicos (Brown et al., 2010, 2018). La anestesia general se desarrolla en tres fases, inducción, mantenimiento y recuperación, siendo la fase de mantenimiento la más prolongada y la destinada a sostener la inconsciencia, la amnesia y la inmovilidad alcanzadas, garantizando al mismo tiempo la estabilidad respiratoria y hemodinámica (Sarah M Khorsand, 2025).

En la población con enfermedad cardiovascular, el manejo anestésico durante la cirugía cardíaca y procedimientos de intervencionismo cardíaco, que abarcan desde revascularizaciones coronarias hasta reparaciones valvulares y ablaciones, requiere una monitorización rigurosa y una adaptabilidad farmacológica, dada la susceptibilidad de estos pacientes a isquemia miocárdica, disfunción ventricular, arritmias, e inestabilidad hemodinámica (Okolo et al., 2025). En este contexto, la selección de agentes anestésicos debe priorizar perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos que permitan un control preciso y una rápida reversibilidad de sus efectos. En este marco, la anestesia total intravenosa se ha consolidado como una estrategia preferente, por su capacidad para modular de manera dinámica la profundidad anestésica y la analgesia intraoperatoria (Shah, 2021).

En la fase de mantenimiento de la anestesia total intravenosa, se emplean infusiones continuas de opioides para atenuar la respuesta autonómica al estímulo quirúrgico y sostener la estabilidad hemodinámica (Sarah M Khorsand, 2025). En EsSalud, el fentanilo constituye el opioide disponible para este propósito; sin embargo, su vida media dependiente del contexto y su tendencia a la acumulación durante infusiones prolongadas pueden traducirse en recuperaciones anestésicas menos predecibles y potencialmente más lentas (Miller & Gan, 2015). Estas características han motivado el interés por alternativas con perfiles cinéticos más estables. En este escenario, remifentanilo, un opioide sintético de acción ultracorta, se ha propuesto como una opción para el mantenimiento anestésico, especialmente en procedimientos prolongados o en pacientes con mayor vulnerabilidad hemodinámica. Sus propiedades farmacológicas distintivas incluyen un inicio de acción rápido, vida media independiente del contexto (Song et al., 2020) y metabolismo plasmático por esterasas inespecíficas, independiente de la función hepática o renal, contribuyen a un perfil farmacocinético predecible y no acumulativo, incluso durante infusiones continuas prolongadas (Miller & Gan, 2015). En

conjunto estas características podrían representar un beneficio de remifentanilo en pacientes cardíacos, donde las comorbilidades a menudo afectan la función orgánica y la eliminación de fármacos. Así, los especialistas de EsSalud sugieren que el remifentanilo podría mejorar desenlaces clínicos clave como la sobrevida global, eventos adversos, tiempo de extubación, estabilidad hemodinámica para la anestesia en la población de pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco. Por ello, y dada su ausencia en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de remifentanilo como terapia adicional para este grupo de pacientes.

El remifentanilo es un opioide sintético de la familia de los fenilpiperidínicos que se distingue en la práctica anestésica contemporánea por su perfil farmacológico único (Das et al., 2025). A diferencia de otros opioides como el fentanilo o el sufentanilo, su estructura química permite una hidrólisis rápida por esterasas plasmáticas y tisulares inespecíficas, lo que le confiere una farmacocinética predecible e independiente de la función renal o hepática (Celis-Rodríguez et al., 2013). Es el único opioide de uso anestésico con una vida media constante e independiente del contexto, incluso tras infusiones prolongadas (Liu et al., 2025). Estas características se traducen en un inicio de acción excepcionalmente rápido y una eliminación ultracorta de sus efectos, permitiendo un control analgésico y sedante altamente maleable en el contexto perioperatorio (Fletcher & Martinez, 2014; Glass et al., 1993). Estas propiedades lo hacen particularmente adecuado para situaciones que requieren una modulación precisa de la profundidad analgésica y un rápido cese de los efectos opioides, minimizando el riesgo de depresión respiratoria postoperatoria (Fletcher & Martinez, 2014; Glass et al., 1993).

Ultiva® (Remifentanilo) es un opioide sintético caracterizado por ser el primer analgésico de esta clase con una duración corta y con la posibilidad de ajustarse con rapidez frente a distintos niveles de estímulo quirúrgico (Food and Drug Administration, 2025). La Food and Drug Administration (FDA) otorgó su aprobación en 1996 para su empleo como analgésico durante la fase de inducción y el mantenimiento de la anestesia general, tanto en procedimientos hospitalarios como ambulatorios, así como para el manejo analgésico del post operatorio inmediato en adultos, incluido su uso en unidades de cuidados intensivos (Food and Drug Administration, 2025). También fue autorizado para brindar analgesia en el contexto de la atención anestésica monitorizada en pacientes adultos (Food and Drug Administration, 2025). El fármaco se comercializa en frascos de aproximadamente 1 mg, 2 mg y 5 mg destinados a la administración intravenosa después de su correspondiente reconstitución y dilución (Food and Drug Administration, 2025). En relación con la dosificación en adultos, cuando se utiliza junto con propofol para el mantenimiento anestésico, puede administrarse en bolos de 0,5-1 microgramos/kg o en perfusión inicial a 0,25 microgramos/kg/min, con un rango de 0,05-

2 microgramos/kg/min cuando se emplea como intervalo (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2022). Entre los eventos adversos reportados con mayor frecuencia, con una incidencia igual o superior al 1 %, se incluyen depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión y rigidez del músculo esquelético (Food and Drug Administration, 2025). A diferencia de la FDA, la *European Medicines Agency* (EMA) no ha concedido autorización para su uso. En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado su comercialización como analgésico para la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general, así como para proporcionar analgesia a pacientes mayores de 18 años en unidades de cuidados intensivos bajo ventilación mecánica (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2022). La Tabla 2 presenta la información correspondiente al registro sanitario del producto.

**Tabla 2.** Registro sanitario de remifentanilo

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
REMIFENTANILO	EE06306	QUIMFA PERU S.A.C.	5 mg	08/2028
ULTIVA	EE06384	ASPEN PERU S.A.	2 mg	03/2027
ULTIVA	EE06385	ASPEN PERU S.A.	5 mg	03/2027
REMIGEM	EE07234	GRUPO EMPRESARIAL MENDOZA FARMACEUTICAS S.A.C. - GEMEFAR S.A.C.	2 mg	04/2029
REMIGEM	EE07235	GRUPO EMPRESARIAL MENDOZA FARMACEUTICAS S.A.C. - GEMEFAR S.A.C.	5 mg	04/2029
REMYDAN	EE09829	DROGUERIA DANY S.A.C.	5 mg	06/2026
ULTIVA	EE14299	ASPEN PERU S.A.	2 mg	05/2030
ULTIVA	EE14482	ASPEN PERU S.A.	5 mg	05/2030
REMIFENTANILO	EE14636	VITALIS PERU S.A.C.	2 mg	06/2030
REMIFENTANILO	EE14735	GRUPO EMPRESARIAL MENDOZA FARMACEUTICAS S.A.C. - GEMEFAR S.A.C.	2 mg	06/2030
REMIFENTANILO	EE14746	GRUPO EMPRESARIAL MENDOZA FARMACEUTICAS S.A.C. - GEMEFAR S.A.C.	5 mg	06/2030
UTIVEX	EN05199	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	5 mg	03/2027
UTIVEX	EN08101	LABORATORIOS AC FARMA S.A.	2 mg	03/2027

Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 1 diciembre de 2025).

Según el código de registro SAP (010100043) de EsSalud, el costo de la solución inyectable de remifentanilo de 5 mg fue de S/ 82.9 por unidad (fecha de consulta: 8 de diciembre del 2025). Se muestran los costos estimados del tratamiento con remifentanilo por paciente en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Costos estimados del tratamiento con remifentanilo

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada con propofol*
Remifentanilo 5 mg	S / 82.9	Inyección en bolo (microgramos/kg): 0,5 a 1 Perfusión continua (microgramos/kg/min): velocidad inicial (dosis de 0,25) e intervalo (dosis de 0,05 a 2)

\* Según ficha técnica de DIGEMID.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del remifentanilo en pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de remifentanilo en pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)* y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas: *All India Difficult Airway Association (AIDAA)*, *American Society of Anesthesiologist (ASA)*, *Association of Anaesthetists (AoA)*, *Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA)*, *Australian Resuscitation Council (ARC)*, *British Society of Orthopaedic Anaesthetists (BSOA)*, *Canadian Airway Focus Group (CAFG)*, *Difficult Airway Society (DAS)*, *Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST)*, *Spanish Society of Anesthesiology, Reanimation and Pain Therapy (SEDAR)*, *Spanish Society of Emergency and Emergency Medicine (SEMES)*, *Spanish Society of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (SEORL-CCC)*, *European Resuscitation Council (ERC)*, *European Society of Anaesthesiology (ESA)*, *European Society of Intensive Care*

*Medicine (ESICM), European Shock Society (ESS), European Society for Emergency Medicine (EuSEM), Faculty of Intensive Care Medicine (FICM), Faculty of Prehospital Care (FPHC), International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR), Intensive Care Society (ICS), Japanese Society of Anesthesiologists (JSA), Neuro Anaesthesia and Critical Care Society (NACCS), National Tracheostomy Safety Project (NTSP), New Zealand Resuscitation Council (NZRC), Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), Project for Universal Management of Airways (PUMA), Royal College of Anaesthetists (RCOA), Royal College of Emergency Medicine (RCEM), Society for Airway Management (SAM), Society for Critical Care Medicine (SCCM), Society of Intravenous Anaesthesia (SIVA), Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES).* Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

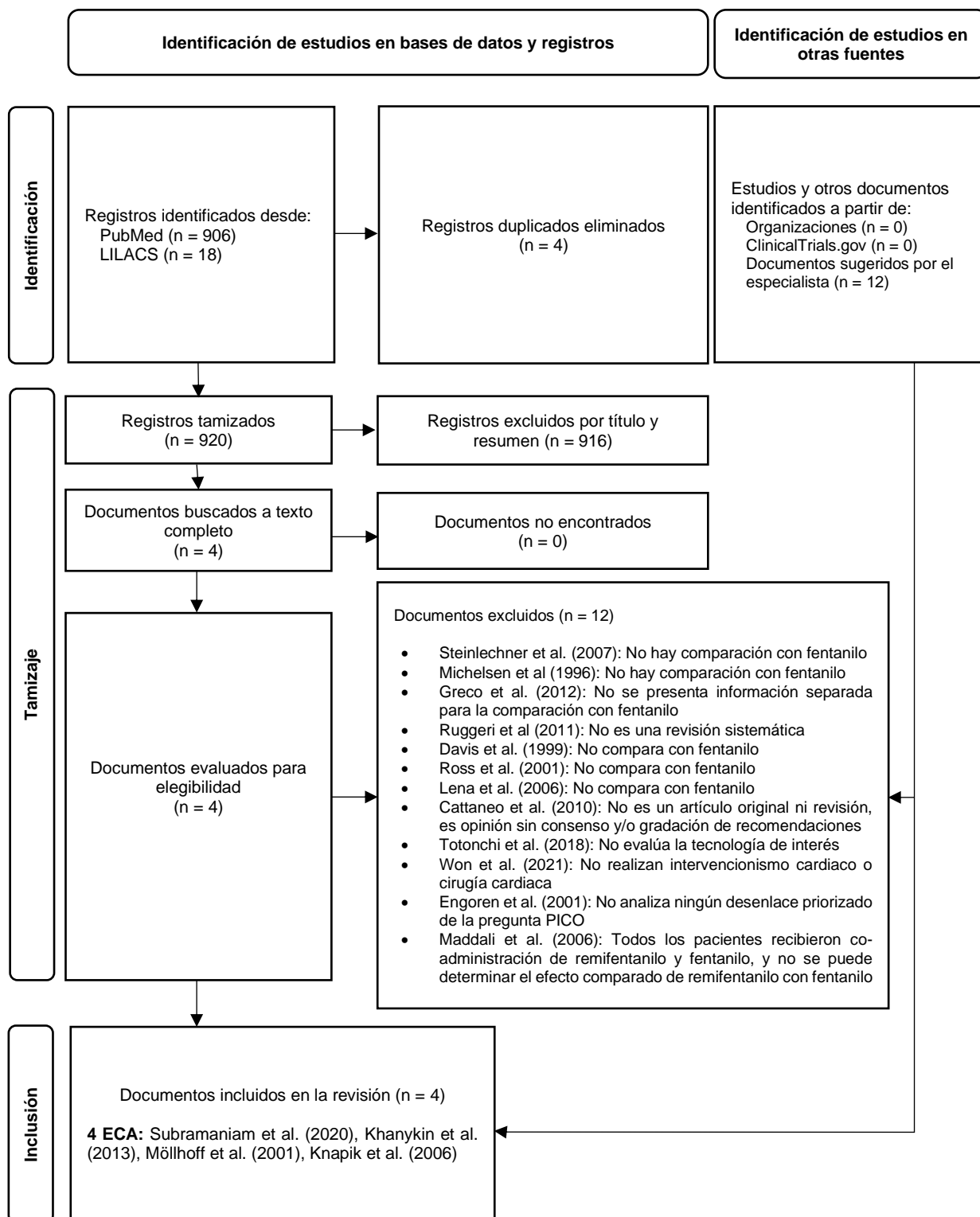
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de remifentanilo versus fentanilo en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1 y 2 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.



## IV. RESULTADOS

**Figura 1:** Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron cuatro ECA: Subramaniam et al. (2020), Khanykin et al. (2013), Möllhoff et al. (2001) y Knapik et al. (2006). No se identificaron RS con o sin MA, GPC o ETS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

El ECA de Subramaniam et al. (2018) fue de diseño paralelo, de etiqueta abierta y unicéntrico. Evaluó a pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea y abordaje por esternotomía, incluyendo procedimientos de revascularización miocárdica (CABG) y cirugía valvular aislada o combinada. Se excluyó a quienes presentaban cirugía de emergencia, abordajes no esternales o mínimamente invasivos, uso de analgesia regional, circulación hipotérmica profunda, soporte con ECMO, enfermedad renal terminal y pacientes con obesidad ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ).

La intervención consistió en la administración de remifentanilo mediante perfusión intravenosa continua antes y después del *by-pass* cardiopulmonar a dosis de 0.1 a 0.4  $\mu\text{g/kg/min}$ , ajustada según tolerancia hemodinámica y criterio clínico, y a dosis de 1  $\mu\text{g/kg/min}$  durante el *by-pass* cardiopulmonar. El grupo intervención no recibió fentanilo. El comparador fue fentanilo administrado en bolos intermitentes a dosis entre 50 y 250  $\mu\text{g}$  durante la cirugía, siguiendo los estándares institucionales y el juicio del criterio médico. Para ambos grupos se administró fenilefrina para mantener la presión arterial media en un rango de 60 a 80 mm Hg. Asimismo, se administró norepinefrina y vasopresina en casos de hipotensión refractaria.

El desenlace primario fue la proporción de pacientes con dos o más mediciones intraoperatorias de glucosa superiores a 180 mg/dl. Se evaluaron además desenlaces secundarios como requerimientos de insulina, tiempo de extubación, eventos adversos, mortalidad y otros resultados clínicos perioperatorios. El ECA estimó el tamaño de muestra asumiendo una potencia estadística del 90 %, un alfa de 0.05 y una proporción de pacientes con  $\geq 2$  mediciones de glucosa  $> 180 \text{ mg/dl}$  de 50 % para el fentanilo y de 20 % para el grupo de remifentanilo.

Se aleatorizaron 116 participantes, distribuidos equitativamente entre ambos grupos (58 en remifentanilo y 58 en fentanilo), de los cuales 106 completaron el estudio (54 en remifentanilo y 52 en fentanilo). En el grupo de remifentanilo las razones por las que no se completó el estudio fueron: 1 paciente con positivo en la prueba de embarazo, 1 paciente con cancelación de cirugía, 2 pacientes en los que se decidió no usar circulación extracorpórea. En el grupo de fentanilo las razones fueron: 1 paciente al que se decidió realizar la cirugía con paro circulatorio hipotérmico, 1 con IMC fuera de los criterios de inclusión, 1 paciente en el que se decidió no usar circulación extracorpórea y 2 pacientes con colapso hemodinámico durante la inducción anestésica antes de administrar cualquier intervención.

En el análisis de resultados que son de interés para el presente dictamen se encontró que, el tiempo inicial de extubación no mostró diferencias significativas entre grupos, con mediana (rango) de 3.5 horas (0.5–258) en el grupo fentanilo y 3.4 horas (0–141) en el grupo remifentanilo ( $p = 0.23$ ). La necesidad de reintubación tampoco presentó diferencias significativas, con 13.5% de pacientes en fentanilo frente a 9.3% en remifentanilo (RR 1.25; IC95 %: 0.62–2.50;  $p = 0.45$ ). La mortalidad post operatoria fue de 11.5 % en el grupo fentanilo y 5.6% en el grupo remifentanilo, sin alcanzar significancia estadística (RR 1.58; IC95 %: 0.61-4.05;  $p = 0.32$ ).

En relación con los eventos adversos, la incidencia total fue de 51.9% tanto para fentanilo ( $n = 27$ ) como para remifentanilo ( $n = 28$ ) (RR 1.00; IC95 %: 0.99–1.46;  $p = 0.99$ ). No se observaron diferencias en sepsis (7.7% vs 7.4%,  $p=0.96$ ), insuficiencia renal (5.8 % vs 5.6 %,  $p = 1.00$ ), fibrilación auricular (34.6% vs 44.4%,  $p = 0.10$ ) ni necesidad de hemodiálisis (5.8% vs 5.6%,  $p = 1.00$ ). Respecto a los eventos adversos serios<sup>1</sup> tampoco se encontró diferencias entre los grupos con 5 (9.62%) casos en fentanilo y 1 (1.85 %) caso en remifentanilo (RR 5.19; IC95 %: 0.63-42.95;  $p = 0.08$ ). Adicionalmente, Se reportaron tres casos de hipotensión refractaria en el grupo remifentanilo, aunque no se precisó si este evento ocurrió también en el grupo comparador.

En el análisis crítico se identificó que el estudio presenta varias limitaciones metodológicas relevantes para la interpretación de sus resultados. En primer lugar, el ensayo no presentó cegamiento, lo cual introduce un alto riesgo de sesgo de desempeño y detección, especialmente considerando desenlaces sensibles a decisiones clínicas intraoperatorias. La potencia estadística solo estuvo garantizada para el desenlace primario, que se centró en el control glicémico intraoperatorio y no es un desenlace priorizado para el presente dictamen. No existe certeza de que el estudio tuviera potencia estadística suficiente para valorar desenlaces críticos para este dictamen. Aunque el protocolo quirúrgico estableció un rango objetivo de presión arterial media, el estudio no midió ni reportó desenlaces específicos de estabilidad hemodinámica, como episodios de hipotensión, variabilidad de presión arterial o arritmias, lo cual limita la capacidad de evaluar este componente clínico relevante. No obstante, se reportó que en tres pacientes del grupo remifentanilo fue necesario reducir la dosis debido a hipotensión refractaria, un hallazgo de seguridad que no fue explorado de manera sistemática. Asimismo, existieron diferencias sistemáticas en el manejo perioperatorio entre los grupos, destacando un mayor uso de etomidato, acetaminofén, hidromorfona y fenilefrina en el grupo de remifentanilo, lo cual podría actuar como factor de confusión en la interpretación de los efectos atribuidos a cada estrategia analgésica. A ello se suma que las dosis de remifentanilo y los bolos de fentanilo no estuvieron estandarizados y se ajustaron según criterio clínico, lo que incrementa la heterogeneidad de la intervención. Esta variabilidad es especialmente relevante dado

---

<sup>1</sup> Reporte obtenido del registro de ClinicalTrials.gov NCT02349152

que desenlaces como el tiempo de extubación, la necesidad de reintubación y los eventos adversos son sensibles a la profundidad anestésica y a la dosis acumulada de opioides, por lo que las diferencias observadas podrían reflejar decisiones de manejo más que efectos propios de los fármacos comparados. El análisis por intención de tratar se aplicó únicamente al desenlace primario, sin detallar el tratamiento de datos faltantes en los desenlaces secundarios. Por otro lado, la validez externa es limitada dado el carácter unicéntrico del estudio y a que se incluyó exclusivamente adultos sometidos a cirugía cardíaca electiva con circulación extracorpórea. Esto restringe la generalización de los resultados a otros escenarios contemplados en la evaluación del presente dictamen tales como pacientes adolescentes, procedimientos sin bomba o intervencionismo cardíaco. Finalmente, el financiamiento por parte de la industria sugiere un potencial riesgo de sesgo de patrocinio que debe ser considerado al valorar la evidencia.

El estudio realizado por Khanykin et al. (2013) fue de diseño paralelo, de etiqueta abierta y unicéntrico. Se evaluó a adultos que por primera vez se someterían a cirugía cardíaca electiva, incluyendo procedimientos de CABG, reemplazo valvular aórtico y cirugía mitral. Se excluyó a quienes requerían cirugía de emergencia, presentaban riesgo de vía aérea difícil o serían sometidos a un doble procedimiento.

El grupo de intervención recibió remifentanilo, mientras que el grupo comparador recibió fentanilo. En el grupo de remifentanilo la inducción se realizó con fentanilo 3-4 µg/kg, propofol a 1.5-2.5 mg/kg y rocuronio a 0.6-0.9 mg/kg. El mantenimiento en este grupo se inició mediante perfusión intravenosa continua de remifentanilo en un rango de 0.2 a 0.5 µg/kg/min, asociado a sevoflurano entre 1 % y 4 %. Durante el *by-pass*, se administró remifentanilo a 0.2 a 0.5 µg/kg/min y propofol entre 2 y 4 mg/kg. Hacia el final del *by-pass* se utilizó remifentanilo y sevoflurano a las mismas dosis que al inicio del mantenimiento. En el grupo comparador la inducción se realizó con midazolam a 0.05-0.1 mg/kg, fentanilo a 8-10 µg/kg, propofol a 1-2 mg/kg de ser necesario y rocuronio a 0.6-0.9 mg/kg. El inicio del mantenimiento se realizó con sevoflurano a 1–4 %, y durante el *by-pass* se utilizó fentanilo a dosis bajas, con un esquema de mantenimiento de 3 a 4 µg/kg/min y propofol a 2–4 mg/kg. El final de *by-pass* se realizó con fentanilo 3 a 4 µg/kg/min acompañado de sevoflurano a 1–4 %.

Se aleatorizaron un total de 33 participantes al grupo de remifentanilo y 31 al grupo de fentanilo. La media (desviación estándar) de la edad fue similar entre ambos grupos, con 64 (8.0) años en el grupo de remifentanilo y 65 (10.0) años en el grupo comparador. No se observaron diferencias basales entre los grupos del estudio. Respecto a los desenlaces priorizados en el presente dictamen, se reportan a continuación el tiempo de extubación, mortalidad y seguridad.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de extubación. La mediana (p25–p75) fue de 240 minutos (180–340) en el grupo fentanilo

y 195 minutos (150–300) en el grupo remifentanilo ( $p = 0.66$ ). En cuanto a mortalidad, no se reportaron los valores exactos y solo se indicó que no existieron diferencias significativas entre los grupos. En relación con los eventos adversos, tampoco se observaron diferencias significativas. La incidencia de infarto agudo de miocardio fue de 6.45 % en el grupo fentanilo frente a 3 % en el grupo remifentanilo ( $p = 0.51$ ). La necesidad de re operación por sangrado fue similar entre ambos grupos, con 3.22 % en fentanilo y 3 % en remifentanilo ( $p = 0.95$ ). La fibrilación auricular se presentó en 25.8 % de los pacientes tratados con fentanilo y 27.2 % en los tratados con remifentanilo ( $p = 0.91$ ). Asimismo, no se registraron casos de insuficiencia renal que requiriera diálisis ni complicaciones neurológicas en ninguno de los grupos.

El estudio presenta limitaciones metodológicas que comprometen la validez interna y externa de sus resultados. Respecto a la validez interna destaca que el estudio no detalla con claridad cuántos participantes fueron finalmente aleatorizados y en qué momento ocurrieron las siete exclusiones reportadas, por lo que no se puede descartar que las exclusiones ocurrieran después de la asignación. Esta falta de transparencia limita la valoración del riesgo de sesgo por retiro de participantes, aun cuando las características basales presentadas no muestran diferencias aparentes entre los grupos. La secuencia de aleatorización fue poco transparente, sin descripción de cómo fue generada ni quién la custodió, lo cual incrementa el riesgo de sesgo de selección. Tampoco se especifica si existió algún mecanismo de cegamiento. Tres anestesiólogos manejaron todos los casos con conocimiento explícito del grupo asignado, lo que aumenta la probabilidad de variabilidad conductual entre brazos y eleva el riesgo de sesgo de desempeño. Además, no se detalla el manejo de pérdidas ni el efecto de las exclusiones en los desenlaces, lo cual genera incertidumbre respecto a la completitud de los resultados reportados. No existió un cálculo de tamaño de muestra y dado el reducido tamaño de esta, la falta de potencia estadística no se puede descartar. Asimismo, no existe un registro público del protocolo ni una lista de desenlaces preespecificados, lo que dificulta descartar la posibilidad de reporte selectivo o filtrado de resultados desfavorables. Por otro lado, respecto a la validez externa se debe considerar que el estudio fue unicéntrico y que los pacientes incluidos en el ensayo correspondieron exclusivamente a cirugías cardíacas electivas de complejidad moderada, lo que limita la extrapolación de los hallazgos a otros perfiles de pacientes o a escenarios quirúrgicos con diferente complejidad que pueden encontrarse en la práctica habitual.

El ECA de Möllhoff et al. (2001) fue de diseño paralelo, doble ciego y multicéntrico (10 países, 23 centros). Se incluyó a adultos de 18 años o más sometidos a CABG electiva y clasificados como ASA II–IV<sup>2</sup>. Se excluyó a los pacientes con disfunción ventricular

---

<sup>2</sup> El sistema de clasificación del estado funcional de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) es una herramienta que permite evaluar y categorizar el estado fisiológico del paciente antes de la cirugía. Una clasificación ASA II corresponde a pacientes con enfermedades sistémicas leves y una clasificación ASA IV corresponde a pacientes con enfermedad sistémica grave que constituye una amenaza constante para la vida (doi: 10.1097/ALN.0000000000003947)

severa con fracción de eyección menor de 30 %, arritmias significativas, insuficiencia cardíaca avanzada y aquellos con un peso superior al 50 % del ideal. En ambos grupos la inducción se realizó con propofol a 0.5 mg/kg. Cuando se alcanzó la pérdida de consciencia se administró pancuronio para la intubación endotraqueal. La intervención consistió en la administración de remifentanilo mediante perfusión intravenosa continua dentro de un esquema de anestesia total intravenosa (TIVA). El comparador fue fentanilo administrado en bolos intermitentes, también bajo un esquema TIVA. Ambos grupos recibieron los fármacos bajo protocolos estandarizados. El desenlace primario evaluado fue la respuesta inadecuada a la anestesia durante la separación esternal máxima<sup>3</sup>, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron la respuesta inadecuada a la anestesia a diferentes eventos estresantes quirúrgicos mayores, la mortalidad, tiempo de extubación y la ocurrencia de eventos adversos.

El estudio declaró que el cálculo del tamaño de muestra se realizó asumiendo una respuesta para el desenlace principal del 7 % y 18 % para remifentanilo y fentanilo, respectivamente. Con una potencia estadística del 80 % y un alfa bilateral de 0.05, estimaron un total de 135 participantes por grupo, pero consideraron que con 300 participantes en total compensarían por las pérdidas de pacientes.

Se reclutaron 321 pacientes; sin embargo, 24 de ellos fueron tratados en forma abierta y quedaron excluidos del análisis por intención a tratar (ITT) para el análisis de eficacia. La población ITT estuvo compuesta por 297 participantes, con 148 asignados a remifentanilo y 149 a fentanilo. Para los desenlaces de seguridad, se analizaron los 321 participantes. La media (DE) de la edad fue de 62 (8.8) y 63 (8.4) años, para remifentanilo y fentanilo, respectivamente. No se evidenciaron diferencias en el basal post aleatorización.

Respecto a los desenlaces priorizados en el presente dictamen, el ECA reportó el tiempo de extubación y eventos adversos, mismos que se detallan a continuación. En relación con el tiempo transcurrido para la extubación, la mediana (rango) fue de 5.1 horas (0.2–48.6) en el grupo remifentanilo frente a 4.2 horas (0.4–20.2) en el grupo fentanilo, observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.006$ ). Se registraron un total de tres muertes, aunque el estudio declaró que estas no fueron consideradas como relacionadas al fármaco. No se registraron muertes por causa cardíaca en ninguno de los grupos antes del alta hospitalaria.

En cuanto a los eventos adversos, la incidencia total fue similar entre los grupos, con 80 % en remifentanilo y 76 % en fentanilo ( $p = 0.347$ ). Sin embargo, los eventos adversos serios fueron más frecuentes en el grupo remifentanilo, con 25 casos (15 %)

---

<sup>3</sup> La anestesia inadecuada se definió como la presencia de al menos uno de los siguientes eventos: Presión arterial sistólica > 15 mmHg sobre el basal pre operatorio o > 140 mmHg por  $\geq 1$  min o presión arterial > 80 mmHg  $\geq 1$  minuto durante el *by-pass* o frecuencia cardíaca (FC) > 90  $\geq 1$  minuto pre *by-pass* o FC > 100  $\geq 1$  min post-bypass o respuestas somáticas o respuestas autonómicas

frente a 12 casos (8 %) en el grupo fentanilo (RR 2.10; IC95 %: 1.09–4.01)<sup>4</sup>. Asimismo, remifentanilo se asoció con mayor frecuencia de temblores o escalofríos (12 % vs. 5 %,  $p = 0.049$ ), así como con una mayor incidencia de hipertensión posoperatoria (9 % vs. < 1 %,  $p < 0.001$ ). También se reportaron más eventos adversos catalogados como relacionados con el fármaco en el grupo remifentanilo (44 % vs. 31 %,  $p = 0.016$ ).

El análisis crítico evidenció limitaciones metodológicas que afectan la interpretación de los hallazgos de este ECA. El flujo de participantes no fue descrito con claridad. Aunque se especificó que 321 participantes fueron incluidos en el estudio, 24 fueron tratados en forma abierta y excluidos del análisis de eficacia, sin especificar si fueron aleatorizados ni las razones precisas de su exclusión. Esto limita la transparencia del proceso de aleatorización y sugiere el uso de un análisis por intención de tratar modificado, lo que puede introducir sesgo y afectar la validez interna. Aunque el estudio declara haber calculado un tamaño muestral de 135 participantes por brazo, la replicación del cálculo con los parámetros reportados<sup>5</sup> muestra valores superiores, entre 141 y 159 por grupo. Esto sugiere una posible inconsistencia en el reporte metodológico del cálculo de potencia. Asimismo, la potencia estadística solo estuvo garantizada para el desenlace primario que no corresponde a un desenlace priorizado para el presente dictamen y no se puede garantizar que existió suficiente potencia estadística para los desenlaces de interés del presente dictamen. Otro aspecto a considerar es que, si bien el ensayo fue doble ciego y aplicó un protocolo anestésico altamente estandarizado, la variable principal evaluada es un desenlace compuesto de respuestas somáticas, autonómicas y hemodinámicas. Aunque este desenlace refleja parte de la estabilidad intraoperatoria, no constituye una medida directa ni integral de estabilidad hemodinámica, y el estudio no reporta episodios específicos de hipotensión, arritmias u otras alteraciones que sí serían relevantes para la PICO del presente dictamen. En consecuencia, la capacidad del ensayo para informar sobre la estabilidad hemodinámica como desenlace clínicamente significativo es limitada. La validez externa del estudio es restringida. Aunque se trata de un ensayo multicéntrico, los participantes fueron exclusivamente adultos sometidos a CABG electiva, lo que limita la extrapolación de los hallazgos a otros escenarios incluidos en la evaluación del presente dictamen. Finalmente, la ausencia de un protocolo público disponible y la participación de la industria en el estudio elevan el riesgo de reporte selectivo y de sesgo de patrocinio.

El estudio de Knapik et al. (2006) fue un ECA paralelo, de etiqueta abierta y unicéntrico. Se incluyó a adultos de 40 a 72 años con enfermedad coronaria estable y fracción de eyección ventricular izquierda conservada, superior al 40 %, programados para CABG electiva bajo anestesia balanceada con isoflurano. Se excluyeron pacientes con disfunción renal o hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y aquellos con inestabilidad hemodinámica preoperatoria.

---

<sup>4</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA con el comando *csi 25 12 123 137*

<sup>5</sup> Calculado por el equipo de IETSI en STATA con los comandos *power twoproportions 0.18 0.07, test(chi2)* y *power twoproportions 0.18 0.07, test(chi2) continuity*

La intervención consistió en la administración de remifentanilo en infusión intravenosa continua, iniciada a 0.25 µg/kg/min y posteriormente ajustada por encima de 0.05 µg/kg/min (sin indicar límites) según la presión arterial sistólica. El comparador fue fentanilo administrado también por vía intravenosa, mediante infusión fija de 2.5 µg/kg durante todo el procedimiento, complementada con bolos de 5 µg/kg durante la inducción y la incisión cutánea. En ambos grupos se empleó además isoflurano como agente hipnótico, ajustado según la presión arterial. La medición del perfil hemodinámico se llevó a cabo en distintos momentos perioperatorios: antes de la inducción, un minuto después de la intubación, un minuto después de la incisión cutánea, un minuto después de la esternotomía, posterior a la canulación aórtica, cinco minutos después de la circulación extracorpórea, tras el cierre del esternón y al cierre cutáneo.

Un total de 40 participantes fueron asignados aleatoriamente y distribuidos equitativamente entre ambos grupos (20 pacientes en remifentanilo y 20 en fentanilo). El estudio calculó que este tamaño de muestra por brazo sería suficiente para detectar una diferencia del 20 % entre grupos, asumiendo una potencia estadística superior al 80 % (no se especifica el valor exacto) y con un alfa de 0.05. Esto estuvo basado en los resultados de los primeros 20 pacientes del estudio (10 en cada brazo).

En cuanto a los resultados, la presión arterial media (PAM) fue inferior en el grupo remifentanilo en comparación con fentanilo luego de la inducción anestésica, con valores aproximados de 78 mmHg frente a 93 mmHg ( $p < 0.05$ ). Durante la incisión cutánea también se observaron diferencias significativas, con valores aproximados<sup>6</sup> de 84 mmHg en remifentanilo frente a 98 mmHg en fentanilo ( $p < 0.01$ ). Para el resto de los momentos evaluados (esternotomía, periodo posterior a la canulación aórtica, cinco minutos después de la circulación extracorpórea, cierre del esternón y cierre de piel) no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

Dentro del análisis crítico se pudo advertir que la aleatorización fue poco transparente, dado que no se describe el método de generación de la secuencia ni su ocultamiento. No existió enmascaramiento del equipo clínico ni de los evaluadores, lo que incrementa el riesgo de sesgo debido a decisiones anestésicas influenciadas por el conocimiento del grupo asignado. La muestra fue pequeña, con 20 pacientes por grupo, y el cálculo de potencia se basó únicamente en los primeros 20 pacientes, conformando un piloto interno que incrementa la probabilidad de error tipo I. Además, la afirmación de que el estudio detectaría una diferencia del 20 % carece de especificación sobre la variable evaluada y el tipo de diferencia (absoluta o relativa), lo que impide reproducir y verificar el cálculo. A ello se suma que los desenlaces hemodinámicos fueron evaluados mediante mediciones repetidas en distintos momentos operatorios, un diseño longitudinal que exige supuestos específicos sobre la correlación intrapaciente y la variabilidad temporal; sin embargo, estos no fueron incorporados en la estimación del

---

<sup>6</sup> Dado que los valores numéricos no se presentaron en el estudio, el equipo de IETSI obtuvo los valores aproximados de las medias por análisis del gráfico reportado mediante el uso del programa en línea webplotDigitizer (<https://automeris.io/>)



tamaño muestral. Por lo que en conjunto, se considera que el tamaño muestral es insuficiente y su fundamento metodológico es inadecuado, lo que reduce la confiabilidad de las comparaciones entre grupos. En relación con el análisis estadístico, los autores reportaron el uso de ANOVA para comparar los valores hemodinámicos, pero no se especifica si se empleó un modelo de medidas repetidas, que sería lo adecuado dada la naturaleza longitudinal de los registros. Tampoco se describe la realización de pruebas *post-hoc* ni se documenta el uso de correcciones por multiplicidad de comparaciones, pese a la evaluación repetida de múltiples momentos operatorios, que alcanzaría al menos 32 comparaciones entre grupos. Esta omisión metodológica incrementa de manera sustancial el riesgo de errores tipo I, lo que implica que algunas de las diferencias observadas podrían deberse al azar más que a un efecto consistente del tratamiento. La validez externa es limitada. El estudio fue unicéntrico y reclutó exclusivamente pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva bajo circulación extracorpórea, lo que restringe la generalización de los resultados a otros escenarios contemplados en la PICO del dictamen, como procedimientos sin bomba, intervencionismo cardíaco o cirugías en adolescentes con perfiles hemodinámicos distintos. Finalmente, la ausencia de un protocolo registrado o de una lista de desenlaces preespecificados expone un riesgo de reporte selectivo.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: 1) El manejo anestésico en pacientes mayores de 12 años sometidos a cirugía cardíaca o procedimientos de intervencionismo requiere estrategias que aseguren estabilidad hemodinámica y una recuperación adecuada. Actualmente en EsSalud la población de interés tiene disponible fentanilo para el manejo durante la fase de mantenimiento; 2) La evidencia identificada para responder a la pregunta PICO se limitó a cuatro ECA, que en su mayoría presentaron limitaciones metodológicas críticas tales como muestras pequeñas, deficiencias en el cegamiento, ausencia de análisis por intención de tratar en todos los desenlaces, manejo poco transparente de datos faltantes y comparaciones múltiples sin corrección estadística, ausencia de protocolo o registro, y potencial sesgo de patrocinio. Estas limitaciones afectan la solidez y confiabilidad de los resultados; 3) El tiempo de extubación se evaluó en tres ECA (Subramaniam 2018, Khanykin 2013, Möllhoff 2001). En dos de ellos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre remifentanilo y fentanilo, mientras que en el estudio de Möllhoff, que fue el de mayor validez interna, el tiempo fue mayor con remifentanilo, mostrando un desenlace desfavorable para este fármaco. La inconsistencia entre estudios y la falta de replicación de los hallazgos limita la fortaleza de la evidencia. Para el desenlace de mortalidad, reportada por los ECA de Subramaniam y Khanykin, no se encontraron diferencias entre grupos; 4) El único ensayo que evaluó la estabilidad hemodinámica con comparaciones seriadas fue el de Knapik (2006). A pesar de que se observaron diferencias transitorias inmediatamente después de la inducción anestésica, con normalización posterior, el estudio presentó limitaciones metodológicas críticas. No fue cegado, tuvo un tamaño de muestra reducido y presentó un análisis estadístico incompleto, sin especificación del modelo ANOVA adecuado para medidas repetidas ni

correcciones por multiplicidad, por lo que no se puede descartar que los hallazgos se deban al azar. Estas deficiencias impiden atribuir a remifentanilo un beneficio claro sobre la estabilidad hemodinámica; 5) Respecto a seguridad, dos ensayos abiertos no identificaron diferencias relevantes entre remifentanilo y fentanilo. Sin embargo, el ensayo multicéntrico y doble ciego de Möllhoff mostró una mayor frecuencia de eventos adversos totales, eventos adversos serios y efectos relacionados al fármaco en el grupo de remifentanilo, incluyendo hipertensión post operatoria y temblores. La heterogeneidad entre los estudios y las limitaciones metodológicas dificultan establecer un perfil de seguridad consistente, por lo que este se considera incierto; 6) En conjunto, la evidencia identificada es heterogénea y no demuestra una superioridad clínica consistente del remifentanilo sobre el fentanilo en los desenlaces priorizados. Si bien su farmacocinética y metabolización rápida han sido planteadas como ventajas teóricas para el control intraoperatorio y la recuperación postoperatoria, los ECA evaluados no confirman un beneficio sostenido o clínicamente relevante en la población analizada. En este contexto, fentanilo continúa siendo una alternativa disponible, eficaz y segura dentro del petitorio EsSalud para este perfil de pacientes.

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de remifentanilo en pacientes mayores de 12 años que requieran mantenimiento intravenoso de la anestesia general durante una intervención de cirugía cardíaca o intervencionismo cardíaco.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown, E. N., Lydic, R., & Schiff, N. D. (2010). General Anesthesia, Sleep, and Coma. *New England Journal of Medicine*, 363(27), 2638-2650. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0808281>
- Brown, E. N., Pavone, K. J., & Naranjo, M. (2018). Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*, 127(5), 1246-1258. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003668>
- Brown, E. N., Purdon, P. L., & Van Dort, C. J. (2011). General Anesthesia and Altered States of Arousal: A Systems Neuroscience Analysis. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 601-628. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153200>
- Celis-Rodríguez, E., Birchenall, C., De La Cal, M. Á., Castorena Arellano, G., Hernández, A., Ceraso, D., Díaz Cortés, J. C., Dueñas Castell, C., Jimenez, E. J., Meza, J. C., Muñoz Martínez, T., Sosa García, J. O., Pacheco Tovar, C., Pálizas, F., Pardo Oviedo, J. M., Pinilla, D.-I., Raffán-Sanabria, F., Raimondi, N., Righy Shinotsuka, C., ... Rubiano, S. (2013). Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedoanalgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Medicina Intensiva*, 37(8), 519-574. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.04.001>
- Das, K., Sen, J., Singam, A., & Borode, A. (2025). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl: A review. *Multidisciplinary Reviews*, 8(8), 2025242. <https://doi.org/10.31893/multirev.2025242>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2022). *Ultiva*. <https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/bitstreams/3ebfb96d-a60b-4ae7-9bd4-4e2affe8efbe/download>
- Fletcher, D., & Martinez, V. (2014). Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 112(6), 991-1004. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu137>
- Food and Drug Administration. (2025). *Label ULTIVA* ®. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
- Forman, S. A., & Chin, V. A. (2008). General Anesthetics and Molecular Mechanisms of Unconsciousness. *International Anesthesiology Clinics*, 46(3), 43-53. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181755da5>
- Glass, P. S. A., Hardman, D., Kamiyama, Y., Quill, T. J., Marton, G., Donn, K. H., Grosse, C. M., & Hermann, D. (1993). Preliminary Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of an Ultra-Short-Acting Opioid: Remifentanyl (GI87084B). *Anesthesia & Analgesia*, 77(5), 1031-1040. <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00028>
- Liu, X., Meng, Z., & Tong, F. (2025). Clinical applications and research progress of remifentanyl. *Frontiers in Anesthesiology*, 4, 1600654. <https://doi.org/10.3389/fanes.2025.1600654>
- Miller, T. E., & Gan, T. J. (2015). Total Intravenous Anesthesia and Anesthetic Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 29, S11-S15. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.01.022>
- Okolo, D., Ugorji, W. S., Gopep, N. S., Oragui, C. C., Ubajaka, C. C., & Okobi, O. E. (2025). Perioperative Management of Anesthesia in Patients With Cardiovascular Disease: A Review of Current Guidelines in the United States. *Cureus*, 17(2), e79355. <https://doi.org/10.7759/cureus.79355>
- Sarah M Khorsand. (2025). *Maintenance of general anesthesia*. [https://www.uptodate.com/contents/maintenance-of-general-anesthesia?search=maintenance%20general%20anesthesia&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/maintenance-of-general-anesthesia?search=maintenance%20general%20anesthesia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

- Shah, K. (2021). Fast Tracking in Off Pump CABG with Supraglottic Airway and TIVA. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*, 05(01), 045-048.  
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1724147>
- Song, J. W., Soh, S., & Shim, J.-K. (2020). Monitored Anesthesia Care for Cardiovascular Interventions. *Korean Circulation Journal*, 50(1), 1.  
<https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0269>

## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

**Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda en PubMed**

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Anesthesia, General[Mesh] OR General Anesthesi*[tiab]) AND (Remifentanil[Mesh] OR Remifentanil[tiab] OR Remifentanyl[tiab] OR Ultiva[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:~3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	906

**Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 20 de noviembre de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(anesthesia, general) OR (general anesthesi*) OR (anestesia general) OR (anestesia geral)) AND (mh:(remifentanil) OR (remifentanil*) OR (remifentanyl*) OR (ultiva))) AND ((pt:(systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guia) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendacion*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	18