

Lima, noviembre de 2021

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 26-2021

Uso de Remifentanilo en pacientes COVID-19 críticos hospitalizados con ventilación mecánica

*Recomendaciones desarrolladas por el Grupo de
Trabajo designado por el MINSA*



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 26: Uso de Remifentanilo en pacientes COVID-19 críticos hospitalizados con ventilación mecánica

PATOLOGÍA: COVID-19

Intervención: Remifentanilo

Rol de la Intervención: Tratamiento

FECHA: 10 de noviembre de 2021

ANTECEDENTES

- El objetivo del presente informe es:
 - Describir el proceso para la elaboración de recomendaciones por el grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud, en adelante denominado grupo de trabajo.
 - Trasladar las Recomendaciones efectuadas por dicho grupo de trabajo en atención al uso de remifentanilo en pacientes COVID-19 críticos hospitalizados con ventilación mecánica, según la pregunta PICO (P: Población, I: Intervención, C: Comparador, O: Outcome o desenlaces) priorizada por el grupo de trabajo.
- La metodología considerada para arribar a la recomendación fue el Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación (EtD) desarrollado por el Grupo de Trabajo GRADE (1,2).

ANALISIS

a) Formulación de la pregunta

En personas con COVID-19 crítico en ventilación mecánica invasiva ¿Qué analgésico opioide endovenoso debe utilizarse: Remifentanilo vs fentanilo? ¿Cuál es la dosis que debe administrarse?

P	Paciente con COVID-19 crítico en VMI
I	- Remifentanilo - Dosis a utilizar (administrados en infusión EV, según Kg peso y tiempo)
C	- Fentanilo
O	- Puntaje en escala de medición del dolor (BPS) - Duración de VM, estancia en UCI

b) Identificación de la evidencia para la pregunta PICO

Se siguieron las orientaciones establecidas en el documento interno de UNAGESP: Orientaciones para el soporte metodológico otorgado al grupo de trabajo designado por el MINSa. Se describe a continuación los resultados del proceso:

- Se efectuó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que incluyeran recomendaciones respecto al uso de Remifentanilo vs fentanilo en la población de interés, con fecha de búsqueda 30 de octubre de 2021 en las siguientes plataformas: eCOVID-19 living map of recommendations (eCovid-19 RecMap)(3), Base internacional de Guías GRADE (BIGG)(4), Guidelines International Network (GIN), COVID-19 Guidelines Dashboard, National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE), además de las recomendaciones clínicas para el Manejo de Sedoanalgesia en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de ESSALUD(5).
- Se identificaron 2 protocolos de recomendaciones guías de práctica clínica, 3 guías de la Organización Panamericana de la Salud, sin embargo las guías no brindan recomendaciones específicas para responder directamente a las intervenciones planteadas por SOPEMI, además de 2 artículos científicos por consensos.

Recomendación	Fuerza y grado de evidencia	Guía de Práctica Clínica	Fechas
<p>En pacientes COVID-19 que requiera ventilación mecánica se realizará una sedación profunda para conseguir una buena adaptación al respirador. La dosis de mantenimiento de los fármacos para sedación y analgesia, deben basarse en una evaluación individualizada de las características y necesidades del paciente.</p> <p>Fentanilo: DM - Dosis intermitente IV: 0.35-1.5 ug/kg cada 0.5 a hora. - Infusión continua 0.25 a 0.75 ug/kg/h.</p> <p>Remifentanilo: generalmente no es necesario dosis inicial, de ser necesario bolo de 0.5 ug/kg.</p> <p>DM: Dosis analgésicas: 0.05 a 1 ug/kg/min. Dosis sedante: 1 a 10 ug/kg/min.</p>	Recomendación condicional	Recomendaciones Clínicas para el manejo de sedoanalgesia en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica (5)	Setiembre 2020
<p>Estrategias de analgo-sedación y relajación:</p> <p>Remifentanilo: Evitar bolo Dosis analgésica: 0.5 – 3 ug/kg/h Dosis sedantes: 3-12 ug/kg/h Se recomienda evitar su uso em paciente que requieran de bloqueo neuromuscular continuado y reservarlo para fases de destete com idea de evitar los fenómenos de tolerancia/hiperalgesia.</p> <p>Fentanilo: Bolo 50- 100 ug Perfusión: 0.25 – 1 mcg/kg/h</p>	Recomendación condicional. Calidad de la evidencia baja.	Protocolos de analgosedación en pacientes con Infección por coronavirus en caso desabastecimiento. Recomendaciones del grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)(6)	Abril 2020
<p>En analgesia: Se recomienda utilizar opioides para el tratamiento del dolor en el adulto con SDRA por COVID-19, independiente de su fase evolutiva. Primera línea: Fentanilo Segunda Linea Morfina Alternativa: Remifentanilo Los opioides siguen siendo el grupo farmacológico que ha demostrado mayor efectividad y seguridad para el tratamiento del dolor en pacientes bajo ventilación mecánica. El remifentanilo tiene ventaja de tener un inicio de acción rápida, tiene poca acumulación y no requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, sin embargo, su alto costo y variable disponibilidad en nuestras UCI.</p>	Recomendación fuerte. Calidad de la evidencia moderada.	Consenso para el manejo de la analgesia, sedación y delirium en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID—19.(7)	Diciembre 2020
<p>Terapias alternativas para la analgesia en pacientes con COVID-19. Remifentanilo se ha asociado a una mayor incidencia de hipotensión en comparación con el fentanilo. Los pacientes que recibieron remifentanilo mostraron una variabilidad significativamente menor entre pacientes en la sedación óptima en comparación con el fentanilo. Además, el remifentanilo experimentó un dolor significativamente más prolongado durante la extubación, la posextubación y el postratamiento, debido a la rápida compensación de la analgesia con remifentanilo.</p>	Recomendación fuerte. Calidad de la evidencia moderada.	Sedation, Analgesia and Paralysis in COVID-19 patients in the setting of Drug Shortages. (8)	Agosto 2020

- Debido a estos resultados, se decidió efectuar una búsqueda de estudios primarios en COVID-19. La búsqueda se realizó en MEDLINE/ vía Pubmed, y en MedRxiv, con fecha 30 de octubre de 2021 (Ver Anexo 1). Los criterios de selección de los estudios fueron: revisiones sistemáticas ensayos clínicos aleatorizados, cohortes o casos y control que evalúen la PICO planteada y reportaran al menos uno de los desenlaces de interés.
- En adición, se efectuó una búsqueda de revisiones sistemáticas de tipo narrativos y estudios de consenso que valoraran el uso de remifentanilo en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica, a fines de obtener evidencia indirecta que complementara los resultados de la búsqueda de estudios primarios en COVID-19 (Ver Anexo 1).
- La evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se realizó con la herramienta AMSTAR 2(9) y para ensayos clínicos se consideró la evaluación de riesgo de sesgo reportada por la revisión sistemática si esta utilizó la herramienta de Cochrane para ensayos clínicos aleatorios. En caso de estudios observacionales, se empleó la herramienta Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (10).
- La certeza de la evidencia fue realizada según el enfoque GRADE que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales)(11,12). De acuerdo a estos criterios la evidencia se puede clasificar en 4 niveles:

Certeza o calidad de la evidencia	Interpretación
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar este resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y es probable que puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

- Los resultados fueron presentados utilizando la Tablas de Resumen de Hallazgos (SOF, por sus siglas en inglés) construidas a partir del software en línea GRADEpro (<https://gradepro.org/>)(13)
- c) **Metodología considerada para la elaboración de las recomendaciones: Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación (EtD: Evidence to decisión framework)**
- Los marcos EtD (1,2) son una herramienta del Enfoque GRADE, que tiene como finalidad fomentar el uso de la evidencia de una manera estructurada y transparente para informar decisiones relacionadas al manejo clínico de una enfermedad, salud pública, políticas del sistema de salud o en situaciones como el contexto actual de pandemia acerca de acciones con repercusión socio-económica entre otras.
 - Los siguientes criterios del marco EtD fueron seleccionados para la discusión y juicio por el grupo de trabajo: Efectos deseables, Efectos indeseables, Certeza de la evidencia, Valores y preferencias de los pacientes, Balance de efectos, Recursos necesarios, Equidad, Aceptabilidad y Factibilidad. En caso de no haber consenso en la valoración del juicio, se efectuó una votación, determinándose la valoración por mayoría simple. La perspectiva fue del sistema de salud.
 - Elaboración de las Recomendaciones: La metodología EtD considera determinar la fuerza y dirección de una recomendación (14). Ambas, como resultado del juicio acerca del balance

beneficio-riesgo, calidad global de la evidencia, confianza en los valores y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad en salud, aceptabilidad, y factibilidad. En este sentido, existirán recomendaciones “a favor de la intervención” o “en contra de la intervención” (a favor de la alternativa u opción). Asimismo, las recomendaciones fueron determinadas como fuertes o condicionales.

- Una recomendación será fuerte si existe una clara diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la certeza global de la evidencia alta o moderada, todos o casi todos los pacientes informados toman la misma decisión, el costo de la intervención está plenamente justificado, existe un impacto favorable en la equidad en salud, la intervención es aceptable para los usuarios interesados (pacientes y personal de salud) y la implementación de dicha intervención es viable.
- Una recomendación será condicional si alguna de las consideraciones siguientes está presente: Exista poca diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la calidad de la evidencia es baja o muy baja, existe variabilidad o incertidumbre respecto de lo que decidirán los pacientes informados o el costo de la intervención pudiera no estar justificado en algunas circunstancias.
- Las implicancias de la fuerza de la recomendación son las siguientes:

Recomendación fuerte	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
Recomendación condicional	Si bien la intervención o alternativa recomendada es apropiada para la mayoría de los pacientes, puede no resultar aplicable a todos ellos. La decisión debiera ser individualizada considerando además un enfoque de decisiones compartidas con el paciente.

d) Diálogo Deliberativo para la valoración de los criterios del Marco EtD y elaboración de las recomendaciones

El Diálogo deliberativo se llevó a cabo el día 10 de noviembre de 2021, reunión virtual a través de la herramienta Zoom, con la participación de:

- 1) Profesionales del Grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud: integrantes de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva y Representantes del Ministerio de Salud, en su calidad de panel de expertos, habilitados para emitir los juicios para cada criterio, votar en caso de ser necesario y elaborar la recomendación.
- 2) Representantes de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del INS, quienes efectuaron la identificación de la evidencia presentada ante los expertos, en calidad de facilitadores y conductores de los aspectos metodológicos de la reunión.

Los participantes fueron los siguientes:

Grupo de trabajo designado por MINSAs	Representantes del MINSAs	Metodólogos y Facilitadores (UNAGESP)
Cinco miembros de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva SOPEMI	Representante del DVMSP Representante de la DGIESP	Fabiola Huaroto Patricia Huamán Diana Gonzales José Carlos Sánchez Karen Huamán Catherine Bonilla

Luego de la discusión y la valoración de los criterios del marco EtD, finalmente se elaboró una recomendación.

RECOMENDACIÓN

Se sugiere el uso del Remifentanilo como opioide de elección en pacientes COVID-19 críticos hospitalizados en UCI con VMI con algunas de las siguientes consideraciones:

Considerar la posibilidad de hipotensión arterial con el uso del remifentanilo. Sugerimos evitar la dosis de carga. En pacientes con insuficiencia renal es de preferencia el uso de remifentanilo por el metabolismo plasmático

Recomendación condicional, Muy baja certeza de la evidencia.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Resumen de la evidencia identificada:

- Se identificó un ensayo clínico prospectivo randomizado, doble ciego multicéntrico (16) cuyo objetivo fue comparar la calidad provista por el régimen de analgesia basado en el remifentanilo vs el régimen basado en el fentanilo en pacientes críticos. Los métodos empleados fueron pacientes adultos que requerían ventilación en las siguientes 24 h, ventilación menos de 48 h al tiempo del enrolamiento. Los resultados arrojaron que no se encontraron diferencias en los tiempos de alcanzar la analgesia, tomando en cuenta la proporción de pacientes en cada grupo (fentanilo vs remifentanilo). Del mismo modo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de permanencia en UCI en ambos grupos, ni a la duración de la ventilación mecánica.

Remifentanilo comparado con Fentanilo para pacientes COVID-19 críticos hospitalizados con ventilación mecánica

Bibliografía: Spies C, Macquill M, Heymann A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2011;37:469-76.

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				
Participantes (estudios seguimiento)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza general de la evidencia	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
							Con Fentanilo	Con Remifentanilo		Riesgo con Fentanilo	La diferencia de riesgo con Remifentanilo

Puntaje en escala de medición del dolor (evaluado con : Behavioral Pain Scale ≤ 6 en descanso)

60 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio ^a	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	⊕○○○ Muy baja	20/32 (62.5%)	14/28 (50.0%)	no estimable	625 por 1,000	
--	-------------	--------------------------	------------------------	--------------------	---------	------------------	------------------	---------------	--------------	---------------	--

Duración de la permanencia en UCI (seguimiento: rango 1 días a 35; evaluado con : Número de días en UCI)

32 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	⊕○○○ Muy baja	Remifentanilo 23 (14-32) Fentanilo 26 (17-35)				
--	-------------	-------------	------------------------	--------------------	---------	------------------	--	--	--	--	--

Duración de ventilación mecánica

420 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^a	ninguno	⊕○○○ Muy baja	162/228 (71.1%)	136/192 (70.8%)	no estimable	711 por 1,000	
---	-------------	-------------	------------------------	--------------------	---------	------------------	--------------------	--------------------	--------------	---------------	--

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. No es en pacientes COVID-19

b. La muestra fue muy pequeña para estimar el efecto.

- Considerando las serias limitaciones metodológicas de la evidencia en COVID-19 y que el estudio no ha sido realizado en pacientes COVID-19, se tomó en cuenta la evidencia indirecta.
- Muellejans et al. (15) realizaron un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del remifentanilo y fentanilo en el proceso de sedación y analgesia en UCI. La muestra fue conformada por pacientes adultos en post quirúrgicos, cardíacos intubados en VM por 12 -72 horas, recibieron remifentanilo (9 mcg/Kg por hora; n=77) ó fentanilo (1.5 mcg/Kg por hora; n=75). Se excluyeron a los participantes que necesitaban agentes bloqueadores neuromusculares o bloqueo epidural ó requerían traqueostomía los próximos 4 días de ingreso a UCI. Aquellos con condiciones neurológicas o con historia de alergia a opioides, benzodiazepinas, propofol o abuso de sustancias psicoactivas. Los resultados no informaron diferencias en el tiempo de permanencia en el nivel óptimo de sedación, 88,3% en remifentanilo frente a 89,3% en fentanilo. Por otro lado, los pacientes que recibieron remifentanilo mostraron una variabilidad significativamente menor entre pacientes en la sedación óptima en comparación con el fentanilo (p 1/4 0,009). Del mismo modo los pacientes que recibieron remifentanilo experimentaron un dolor significativamente más prolongado durante la extubación, la postextubación y el postratamiento (p < 0,05 para todas las comparaciones) debido a la rápida compensación de la analgesia con remifentanilo. Finalmente, no se encontraron diferencias en cuanto a la inestabilidad hemodinámica o los acontecimientos adversos; sin embargo debe considerarse que debido a la corta vida media del remifentanilo, es prudente asegurar un tratamiento adecuado del dolor antes de la interrupción para evitar los síntomas de abstinencia.

Certeza de la evidencia: El grupo de trabajo decidió considerar la evidencia indirecta procedente del estudio de Spies et al. La certeza de la evidencia fue valorada como **Muy Baja** debido a evidencia indirecta e imprecisión. La evidencia disponible en su mayoría es de evidencia indirecta y de consenso.

Valores y preferencias de los pacientes: No se recopiló estudios sobre los valores y preferencias en pacientes con COVID-19. El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que Probablemente **No hay variabilidad o incertidumbre importante** en los valores y preferencias de los pacientes y que en general, la mayoría de los pacientes o sus familiares estarían de acuerdo con la intervención.

Balance de los efectos: Para valorar este criterio el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables del uso de la infusión continua de bloqueadores neuromusculares versus no usarlos son **pequeños**, aunque certeza **muy Baja** debido a evidencia indirecta e imprecisión. La evidencia disponible en su mayoría es de evidencia indirecta y de consenso.

Uso de recursos: No se compilaron estudios económicos en COVID-19 para valorar este criterio. Se realizó una búsqueda en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y se extrajo el menor costo disponible en el sector público y privado por ampolla. Estos datos se complementaron con la información proporcionada por el grupo de trabajo durante la sesión.

Medicamento	Presentación	Sector	Costo unitario
Fentanilo Citrato	0.5mg/10ml x 50 U	Privado	S/ 25.01
		Público	S/ 8.00
Remifentanilo	5 mg Polvo para solución inyectable x 1 unid.	Privado	S/ 797.36
		Público	S/ 131.25

Estos montos pueden diferir del precio final que se obtendría para compras corporativas, no se han considerado los costos referidos al equipamiento médico (ej. Bombas de infusión), los recursos humanos requeridos para su administración y la atención de complicaciones asociadas. Por otro lado, basado en evidencia indirecta, su uso representa beneficios como reducción de la mortalidad por lo que al final el grupo de trabajo, por consenso, consideró que los requerimientos de recursos para usar la infusión continua de Remifentanilo representan **Ahorros moderados**.

Equidad en salud: Por consenso, el grupo de trabajo valoró que la implementación de la intervención originaría **probablemente un incremento** en la equidad en salud, en vista del balance de efectos a favor de su uso. Este juicio está condicionado a la eliminación de las barreras para implementar la intervención en el país (ej. condiciones de infraestructura, especialistas en cuidados intensivos y bombas de infusión).

Aceptabilidad: Se consideró por consenso que la intervención sí sería aceptada.

Factibilidad: El grupo de trabajo valoró que la intervención sí sería factible a implementar.

La Tabla de resumen de los juicios es la siguiente:

Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	Se desconoce
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	Se desconoce
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No se evaluaron estudios	
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importante			
Balance de efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
Recursos requeridos	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
Equidad	Reducida	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Si		Varía	Se desconoce
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Si		Varía	Se desconoce

TIPO DE RECOMENDACIÓN	Recomendación fuerte contra la intervención <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional contra la intervención <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional para la intervención o la comparación <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional para la intervención <input checked="" type="checkbox"/>	Recomendación fuerte para la intervención <input type="checkbox"/>
-----------------------	---	--	---	--	---

REFERENCIAS:

1. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 30 de 2016;353:i2089.
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 28 de 2016;353:i2016.
3. eCovid RecMap. COVID19 Recommendations [Internet]. [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://covid19.recmmap.org/recommendation/6e4cabd5-2735-4706-b844-9e1ca5886a9a>
4. BIGG [Internet]. [citado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/>
5. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI-ESSALUD). Recomendaciones Clínicas para el Manejo de Sedoanalgesia en Pacientes COVID-19 en Ventilación Mecánica. Reporte de Evidencia N°24 – Setiembre 2020. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/reportes/Reporte_COVID_Nro_24.pdf
6. SEMICYUC. Protocolos de Analgosedación en pacientes con infección por coronavirus en caso de desabastecimiento. Recomendaciones del grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la sociedad española de medicina intensiva, crítica y unidades coronarias (SEMICYUC). Abril 2020. Disponible en: <https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/05/PROTOCOLO-ANALGOSEDACION-COVID-SEMICYUC-V2.pdf>
7. Donato M, Carini F., Meschini M., Saubidet I., Goldberg A., et al., Comité de Analgesia, Sedación y Delirium de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. Consenso para el manejo de la analgesia, sedación y delirium en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbti/a/SNbrskfW7BjpgZt3CGd4Qj/?lang=es&format=pdf>
8. Ammar M., Sacha G., Bass S., et al., *Journal of Intensive Care Medicine* 2021, Vol. 36(2) 157-174. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0885066620951426>
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 28 de junio de 2021];355:i4919. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
11. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
12. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
13. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: gradepro.org
14. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. julio de 2013;66(7):726–35.
15. Muellejans B, Lopez A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJ. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care*. 2004;8(1):R1-R11.
16. Spies C, Macguill M, Heymann A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2011;37:469–76.

Elaborado por

José Carlos Sánchez Ramírez¹
Diana Gonzales Zurita¹

Revisado por:

Ericson Gutiérrez Ingunza¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda

1. Búsqueda y selección de GPC informadas en evidencias

Criterios de selección preliminares:

- La población de la GPC corresponde a adultos con COVID-19
- Incluye recomendaciones respecto al uso de Remifentanilo en pacientes COVID-19 críticos hospitalizados con ventilación mecánica
- Idioma español, inglés o portugués
- Texto completo y anexos disponibles

Recurso	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Pre-seleccionadas
eCOVID-19 living map of recommendations (eCovid-19 RecMap)	30/10/2021	Analgesic y sedation	0
Base internacional de Guías Grade (BIGG)	30/10/2021	COVID-19 AND analgesic y sedation	0
Guidelines International Network (GIN)	30/10/2021	COVID-19 AND analgesic y sedation	0
COVID-19 Guidelines Dashboard	30/10/2021	COVID-19 AND analgesic y sedation	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	30/10/2021	COVID-19 AND analgesic y sedation	0
Trip database	30/10/2021	COVID-19 AND sedation OR analgesic	0

Institución	Nombre de la GPC	Fecha de publicación	Tipo de GPC
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI)-EsSalud	Recomendaciones Clínicas para el manejo de sedoanalgesia en pacientes COVID-19 en ventilación mecánica	Setiembre 2021	Recomendaciones adaptadas
Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)	Protocolos de analgosedación en pacientes con infección por COVID-19 en caso de desabastecimiento. Recomendaciones del grupo de trabajo de sedación, analgesia y delirium de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)	Abril 2020	Recomendaciones adaptadas
Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)	Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU	Setiembre 2018	Recomendaciones de novo
Donata Manuel, Carini Federico Carlos et al.	Consenso para el manejo de la analgesia, sedación y delirium en adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID—19	Diciembre 2020	Recomendaciones adaptadas
Ammar Mahmoud A., Sacha Gretchen L. et al.	Sedation, Analgesia and Paralysis in COVID-19 patients in the setting of Drug Shortages.	Agosto 2020	Recomendaciones adaptadas, adoptadas y de novo

2. Búsqueda de estudios primarios en COVID-19

MEDLINE / Pubmed

Fecha de búsqueda: 30 de octubre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	remifentanilo	"Remifentanil"[MeSH Terms] OR "Remifentanil"[Title/Abstract]	5,670
#2	fentanilo	"Fentanyl"[MeSH Terms] OR "Fentanyl"[Title/Abstract]	26,270
#3	#1 AND #2	(("Remifentanil"[MeSH Terms] OR "Remifentanil"[Title/Abstract]) AND ("Fentanyl"[MeSH Terms] OR "Fentanyl"[Title/Abstract]))	1,065
#4	Filtro:	2010-2021	586

MedRxiv

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2021

Consulta	Resultado
full text or abstract or title: "(COVID-19 AND remifentanil AND fentanyl)	0
Seleccionadas	0

3. Búsqueda de revisiones sistemáticas en pacientes con SDRA

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 17 de octubre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	COVID 19	"COVID-19"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "coronavirus*"[Title/Abstract] OR "corona virus"[Title/Abstract] OR "COVID"[Title/Abstract] OR "COVID- 19"[Title/Abstract] OR "COVID19"[Title/Abstract] OR "sars*"[Title/Abstract] OR "severe acute respiratory syndrome*"[Title/Abstract]	214,948
#2	Remifentailo	"Remifentanil"[MeSH Terms] OR "Remifentanil"[Title/Abstract]	734,279
#3	Fentanilo	"Fentanyl"[MeSH Terms] OR "Fentanyl"[Title/Abstract]	414
#4	Total		0

ANEXO 2. Características de los estudios identificados

Tabla 1. Características del estudio en pacientes NO COVID-19

Estudio	País	Población	Intervención	Comparador	Co-intervenciones	Desenlaces
Muellejans et. al 2003	Alemania	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos con peso menor a 120 kilos. - Intubados y con requerimiento de VM por las siguientes 12-72 h. - UCI la últimas 24 h. 	Remifentanilo (9 mcg/Kg por hora; n=77)	Fentanilo (1.5 mcg/Kg por hora; n=75)	ND	<p>No informó de diferencias en el tiempo de permanencia en el nivel óptimo de sedación, 88,3% en remifentanilo frente a 89,3% en fentanilo.</p> <p>Los pacientes que recibieron remifentanilo mostraron una variabilidad significativamente menor entre pacientes en la sedación óptima en comparación con el fentanilo (p 1/4 0,009).</p>
Spies C, Macguill M, Heymann A, et al.	Alemania	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes adultos que requieran ventilación en las siguientes 24 h, ventilación menos de 48 h al tiempo del enrolamiento 	Remifentanilo	Fentanilo	ND	<p>No se encontraron diferencias en los tiempos de alcanzar la analgesia, tomando en cuenta la proporción de pacientes en cada grupo (fentanilo vs remifentanilo).</p> <p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de permanencia en UCI en ambos grupos.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la VM.</p>