

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

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

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sugammadex 200mg/2mL inyectable
Institución que lo solicita:	Hospital de Emergencias "José Casimiro Ulloa"
Indicación solicitada:	Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos
Número de casos anuales:	360 casos
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> · Ninguno <u>Criterios Complementarios:</u> El esquema terapéutico existente en la actualidad de antagonismo de los efectos de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes comprenden la utilización de dos drogas: neostigmina y atropina.

Medicamento solicitado:	Sugammadex 200mg/2mL inyectable
Institución que lo solicita:	Seguro Social de Salud – ESSALUD
Indicación solicitada:	Paciente postoperado que presenta parálisis residual neuromuscular no diagnosticada por rocuronio o vecuronio que dificulta y prolonga su recuperación. Reversión que relaja con neostigmina se asocia a importantes efectos colaterales indeseables en pacientes con cardiopatías especialmente congénita.
Número de casos anuales:	42% del total de cirugías anuales
Motivo de la Solicitud:	<u>Criterios fundamentales:</u> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada-para cubrir un vacío terapéutico importante. <u>Criterios complementarios:</u> No especifica

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sugammadex
Formulación propuesta para inclusión	Sugammadex 200mg/2mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Sugammadex 200mg/2mL inyectable: 01 Registro Sanitario vigente Sugammadex 500mg/5mL inyectable: 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Neostigmina metilsulfato 500mcg/mL (0.5mg/mL) inyectable

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Noviembre 2017

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



III. **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

a. **PREGUNTA CLÍNICA**

En pacientes adultos, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio, ¿el uso de sugammadex es más efectivo y seguro que la neostigmina?

P	Pacientes adultos con bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio
I	Sugammadex
C	Neostigmina
O	Tiempo de reversión de las proporciones del TOF Tiempo de inicio de ventilación espontánea Tiempo de inicio de ventilación asistida Eventos adversos Mortalidad

b. **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Tipos de estudios

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

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

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

Fuentes de información:

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

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta octubre de 2018

Términos de Búsqueda

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

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



Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	<pre> ((((("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields]) AND ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields] OR "rocuronium bromide"[All Fields])) OR ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields]) OR ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields] OR "esmeron"[All Fields]) OR ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields] OR "esmerone"[All Fields]) OR ORG9426[All Fields] OR "ORG 9426"[All Fields] OR ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields] OR "zemuron"[All Fields]) OR ("rocuronium"[Supplementary Concept] OR "rocuronium"[All Fields]) OR Rocuronio[All Fields] OR Rocuronii[All Fields] OR "rocuronium"[Supplementary Concept] OR ((("vecuronium bromide"[MeSH Terms] OR ("vecuronium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "vecuronium bromide"[All Fields] OR "vecuronium"[All Fields]) OR ("vecuronium bromide"[MeSH Terms] OR ("vecuronium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "vecuronium bromide"[All Fields] OR "norcuron"[All Fields]) OR "NC 45"[All Fields] OR NC45[All Fields] OR "ORG NC 45"[All Fields] OR ("vecuronium bromide"[MeSH Terms] OR ("vecuronium"[All Fields] AND "bromide"[All Fields]) OR "vecuronium bromide"[All Fields]) OR Vecuronio[All Fields]) OR "Vecuronium Bromide"[Mesh])) AND ((("Sugammadex"[Supplementary Concept] OR "Sugammadex"[All Fields] OR "sugammadex"[All Fields]) OR ("Sugammadex"[Supplementary Concept] OR "Sugammadex"[All Fields]) OR ("Sugammadex"[Supplementary Concept] OR "Sugammadex"[All Fields] OR "bridion"[All Fields] OR "Org 25969"[All Fields]) OR "Sugammadex"[Supplementary Concept] AND (((("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "synstigmin"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "proserine"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "prozerin"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "polstigmine"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "syntostigmine"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "prostigmine"[All Fields]) OR ("neostigmine"[MeSH Terms] OR "neostigmine"[All Fields] OR "prostigmin"[All Fields] OR "m-Trimethylammoniumphenyldimethylcarbamate"[All Fields] OR Neostigmin[All Fields] OR Neostigmina[All Fields] OR Neostigminbromid[All Fields] OR Intrastigmina[All Fields] OR Syntostigmin[All Fields]) OR "Neostigmine"[Mesh])) AND "adult"[MeSH Terms] </pre>	2 MET/RS 0 ECAs
	<p>Resultado: 61</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: 4 Systematic Reviews: 4 Randomized Controlled Trial: 29</p>	

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los bloqueadores neuromusculares continúan siendo importantes en la anestesia general, la administración de estos no es inocua ya que puede producir por si mismos alteraciones cardiovasculares (tales como taquicardia, hipotensión, reacciones anafilácticas, liberación de histamina, etc.), otra complicación por el uso de bloqueadores neuromusculares es la parálisis residual la cual suele presentarse desde un 20% hasta un 45%, debido a la falta de reversión o a la reversión incompleta del efecto de los bloqueadores neuromusculares. Actualmente los fármacos que se usan de rutina (neostigmina, prostigmina), para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares inhiben a la enzima colinesterasa que además de no revertir adecuadamente, de hacerlo de manera lenta, producen una serie de efectos secundarios a nivel de aparato cardiovascular como son, bradicardia e hipotensión que, para contrarrestar dichos efectos secundarios es necesario la administración concomitante de fármacos anticolinérgicos (atropina, glicopirrolato) lo que puede producir taquicardia o hipertensión.⁴

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO⁵

FARMACOLOGÍA

Sugammadex es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un Agente Selectivo de Unión a Bloqueantes. Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular. Esto produce una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

⁴ Estrada-Corina J. Cambios hemodinámicos por sugammadex en el paciente cardiopata. Anest. Méx. vol.28 no.3 Ciudad de México sep./dic. 2016

⁵ Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Sugammadex [En línea]. [Fecha de consulta: octubre 2018]. URL disponible en: <https://www.aemps.gob.es>



a. FARMACODINAMIA

Sugammadex se ha administrado en dosis desde 0,5 mg/kg a 16 mg/kg en estudios de dosis respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0,6; 0,9; 1,0 y 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y el bloqueo inducido por vecuronio (0,1 mg/kg de bromuro de vecuronio con y sin dosis de mantenimiento), a diferentes puntos temporales/profundidad del bloqueo.

b. FARMACOCINÉTICA

Los parámetros farmacocinéticos de sugammadex se calcularon a partir de la suma total de las concentraciones de sugammadex no complejadas y las sí complejadas. Se espera que parámetros farmacocinéticos tales como el aclaramiento y el volumen de distribución sean los mismos para el sugammadex no complejado y el complejado en pacientes anestesiados.

Distribución

El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal (basado en un análisis farmacocinético convencional, no compartimental). Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, tal como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre total de humanos varones. Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg, cuando se administra por vía intravenosa en bolo.

Metabolismo

En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos de sugammadex y la única vía de eliminación observada fue la excreción renal del producto inalterado.

Eliminación

En pacientes adultos anestesiados con función renal normal la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del sugammadex es aproximadamente de 2 horas y el aclaramiento plasmático estimado es aproximadamente de 88 ml/min. Un estudio de balance de masas demostró que > 90% de la dosis se excretaba antes de 24 horas. El 96% de la dosis fue excretado en orina del que al menos un 95% era sugammadex inalterado. La excreción en heces o en aire expirado fue del 0,02% de la dosis. La administración de sugammadex a voluntarios sanos produjo un aumento de la eliminación renal del complejo con rocuronio.

VI. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

UPTODATE:⁶

La base de datos Uptodate señala que la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de un agente bloqueante neuromuscular (NMBA) puede ocurrir por recuperación espontánea o por administración de agentes de reversión. Los agentes de reversión incluyen anticolinesterasas y sugammadex. En esta base de datos no se encontraron recomendaciones referente al uso de sugammadex en comparación a la neostigmina para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de un agente bloqueante neuromuscular.

⁶ Ross J, Clinical use of neuromuscular blocking agents in anesthesia. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.

**DYNAMED⁷:**

En la base de datos Dynamed no se encontró información referente al uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de un agente bloqueante neuromuscular.

BESTPRACTICE⁸:

En la base de datos Best Practice no se encontró información referente al uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de un agente bloqueante neuromuscular.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**INTERNACIONALES****AUSTRALIA (2017)⁹**

El sistema de salud de Queensland de Australia, en su guía para el uso de sugammadex inyectable 200mg en 2mL y 500mg en 5mL señala:

Sugammadex demostró ventajas clínicas en pacientes con enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, disfunción hepática, miastenia grave y/o obesidad mórbida, en comparación con la reversión estándar con neostigmina y glicopirrolato.

Sin embargo, dadas las implicaciones de los costos actuales y la escasez de investigaciones que apoyen la efectividad del costo en el uso generalizado, no se recomienda como agente de reversión estándar para todos los casos y su uso debe restringirse solamente a indicaciones específicas.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**AUSTRALIA (2018)¹⁰**

Rao V y Howell S, realizaron un estudio del uso de sugammadex en un hospital de Australia, durante el 2014. En este estudio se evaluó la restricción del uso de sugammadex versus la no restricción.

Los resultados del estudio señala que no hubo diferencias significativas entre los periodos de tiempos con respecto a las características del paciente, (edad y algoritmo de vía aérea difícil de la American Society of Anesthesiologist [ASA]) o los efectos secundarios (desaturación de oxígeno, náuseas), el tiempo medio en el quirófano fue similar en todos los periodos, el tiempo medio de recuperación fue significativamente largo durante el periodo restringido, el uso de sugammadex se redujo en un 54% en el tiempo restringido.

Los investigadores del estudio concluyen señalando si el uso no restringido de sugammadex redujo el tiempo de recuperación, este tuvo un impacto mínimo en otros resultados clínicos; además señalan que la neostigmina representa una alternativa más económica y su uso sigue siendo una práctica estándar en el The Queen Elizabeth Hospital de Australia.

⁷ DynaMed Plus [Internet]. EBSCO Information Services. [cited septiembre 2018]; Available from <http://search.ebscohost.com/>

⁸ BestPractice [Internet]. [cited Septiembre 2018]; Available from <http://es.bestpractice.bmj.com>.

⁹ Queensland Health. Guideline Document Number: QH-GDL-442:2017 Statewide Anaesthesia and Perioperative Care Clinical Network (SWAPNet) Sugammadex injection 200mg in 2mL and 500mg in 5mL

¹⁰ Rao V, Howell S. Unrestricted and Restricted Access to Sugammadex and Side Effect Profile in a Teaching Hospital Centre for Year 2014- Database Audit Study. *Anesth Pain Med.* 2018 February; 8(1):e63066

Table 1. Showing Demographic Data and Perioperative Times of Patients

Variable	Unrestricted (n) 1347	Restricted (n) 1302	P Value
Age (mean ± SD) years	55.27 ± 19.31	54.53 ± 18.89	0.250
Theatre			
Time (mean ± SD) min	135.18 ± 81.59	136.88 ± 75.70	0.135
Recovery			
Time (mean ± SD) min	105.22 ± 67.94	123.99 ± 98.13	< 0.0001
ASA, % (n)			
ASA 1	52.67 (256)	47.33 (230)	
ASA 2	49.61 (639)	50.39 (649)	
ASA 3	51.67 (417)	48.33 (390)	
ASA 4	51.47 (35)	48.53 (33)	
PACU oxygen			
Desaturation, % (n)			
Yes	54.55 (18)	45.45 (15)	0.670
Nausea, % (n)			
Yes	55.56 (20)	44.44 (16)	0.570
Other side effects			
Shakes, % (n)	26.94 (2)	0	
Coughing, % (n)	13.47 (1)	13.47 (1)	
Restlessness, % (n)	13.47 (1)	0	
Muscle twitching, % (n)	13.47 (1)	0	
Breathing difficulty, % (n)	0	113.47 (1)	
Anaphylaxis, % (n)	0	113.47 (1)	

AMÉRICA DEL NORTE (2017)¹¹

Zaouter C, Mion S, Palomba A, Hemmerling realizaron una evaluación económica del uso de sugammadex en América del Norte, en esta evaluación los investigadores concluyeron que sugammadex aunque es más caro que los agentes tradicionales de reversión, este es más predecible y permite una recuperación mucho más rápida que la neostigmina para el bloqueo neuromuscular tanto superficial como moderado. Además sugammadex puede revertir el bloqueo neuromuscular profunda mientras que la neostigmina no es eficiente. La incidencia de eventos adversos relacionados con sugammadex es mucho más baja; puede usarse de forma segura para revertir el rocuronio en pacientes con enfermedad neuromuscular, disfunción hepática o insuficiencia renal. Sin embargo, parece esencial utilizar rutinariamente la monitorización neuromuscular cuantitativa para determinar la dosis correcta de sugammadex. Finalmente, esta evaluación económica y efectiva en función del costo reveló que sugammadex podría disminuir el costo de sala de operaciones. Sin embargo, se deben realizar estudios prospectivos de costo-efectividad en América del Norte para confirmar la presente evaluación.

CANADA (2016)¹²

El CADTH de Canadá, realizó una revisión de la efectividad clínica y costo-efectividad sobre sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes adultos. Esta revisión señala que sugammadex conduce a una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular

¹¹ Zaouter C, Mion S, Palomba A, Hemmerling TM (2017) A Short Update on Sugammadex with a Special Focus on Economic Assessment of its Use in North America. J Anesth Clin Res 8: 740.

¹² Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Sugammadex for the reversal of neuromuscular blockade in adult patients: A review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. Rapid Response Report: summary with critical appraisal. Mayo 2016.

inducido por rocuronio o vecuronio, resulta en un tiempo más corto para la extubación y se asocia con una probabilidad menor de parálisis postoperatoria residual en comparación a la reversión de otros agentes neuromusculares, particularmente neostigmina, la evaluación económica señala que puede generar importantes ahorros de recursos dentro del entorno hospitalario posterior a una recuperación más rápida del bloqueante neuromuscular en la sala de operaciones, junto con una tasa reducida de parálisis residual postoperatoria, sin embargo, los resultados de este análisis de costo-efectividad deben interpretarse cuidadosamente debido a una serie de debilidades relacionadas con el modelo económico, incluido la afiliación con la industria, lo que limita su aplicabilidad al contexto de la toma de decisiones canadiense. Señala también que a pesar de los beneficios clínicos asociados con sugammadex para la reversión de bloqueantes neuromusculares en adultos, se debe tener cuidado al usar la evidencia publicada para respaldar la toma de decisiones basada en el reembolso dado el alto costo de este medicamento en comparación con las alternativas existentes. La evidencia de costo-efectividad sugiere que faltan análisis independientes bien diseñados desde la perspectiva de Canadá.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

En la búsqueda realizada en PubMed para responder la pregunta clínica "En pacientes adultos, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio, ¿el uso de sugammadex es más efectivo y seguro que la neostigmina?"; se encontraron los siguientes artículos.

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

HRISTOVSKA A (2017)¹³

Hristovska A et al. Realizaron una revisión sistemática y metanálisis (Cochrane) con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de sugammadex versus neostigmina para revertir el bloqueo neuromuscular causado por agentes neuromusculares no despolarizantes en adultos.

En la revisión se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados independientemente del estado de publicación, fecha de publicación, estado de cegamiento, resultados publicados o idioma. Incluyó pacientes adultos, clasificados de I a IV como indica el American Society of Anesthesiologists (ASA), que recibieron agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes para un paciente electivo o procedimientos quirúrgicos de día (ambulatoria). Se incluyeron todos los estudios que compararon sugammadex versus neostigmina, que indicaban el tiempo de recuperación o eventos adversos. Se incluyó cualquier dosis de sugammadex y neostigmina, y la administración del medicamento en cualquier momento del estudio.

Resultados primarios se evaluó el tiempo de recuperación en relación al tren de cuatro estímulos (TOFR) >0.9

- Tiempo de recuperación de la segunda contracción (T2) a TOFR>0.9

- Tiempo de recuperación del conteo de respuesta post tetánico (PTC) de 1 a 5 a TOFR>0.9

Los datos fueron presentados como diferencias medias (DM) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados secundarios se evaluó el riesgo de eventos adversos y riesgo de eventos adversos graves, calculados como riesgo relativo (RR) con IC.

En la revisión 41 estudios cumplieron los criterios de inclusión (4206 pacientes), de ellos 31 estudios fueron elegibles para el meta-análisis

¹³ Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD012763. DOI: 10.1002/14651858.CD012763.

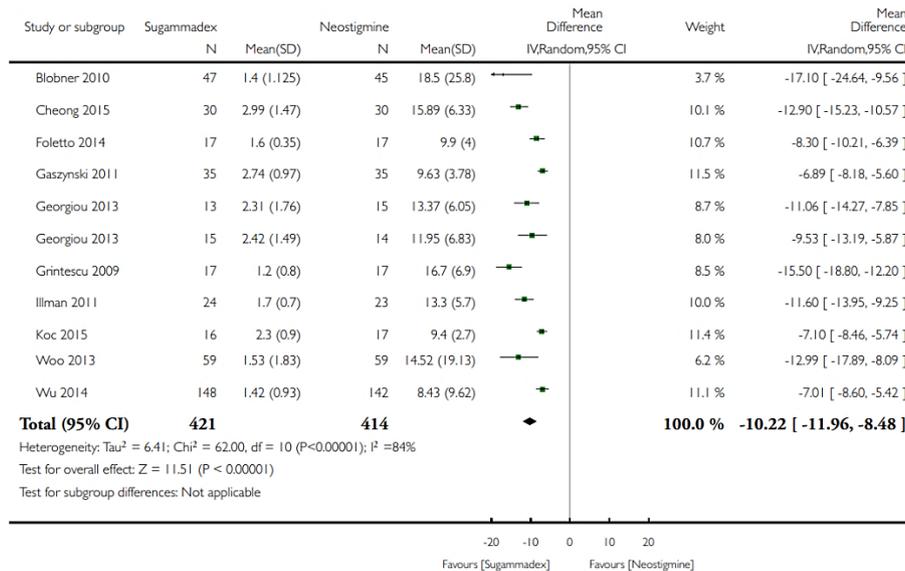
Compararon sugammadex 2mg/kg y neostigmina 0.05mg/kg para la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por recuronio, en esta comparación sugammadex fue 10.22 minutos (6.6 veces) más rápido que neostigmina (1.96 vs 12.87 minutos) para revertir el bloqueo neuromuscular de la segunda contracción a TOFR>0.9 (DM 10.22 minutos, IC 95%: 8.48 a 11.96; I²=84%; 10 estudios, n=835; Grado: calidad moderada).

Analysis 1.1. Comparison 1 Sugammadex 2.0 mg/kg vs neostigmine 0.05 mg/kg, Outcome 1 Recovery time from T2 to TOFR > 0.9.

Review: Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults

Comparison: 1 Sugammadex 2.0 mg/kg vs neostigmine 0.05 mg/kg

Outcome: 1 Recovery time from T2 to TOFR > 0.9



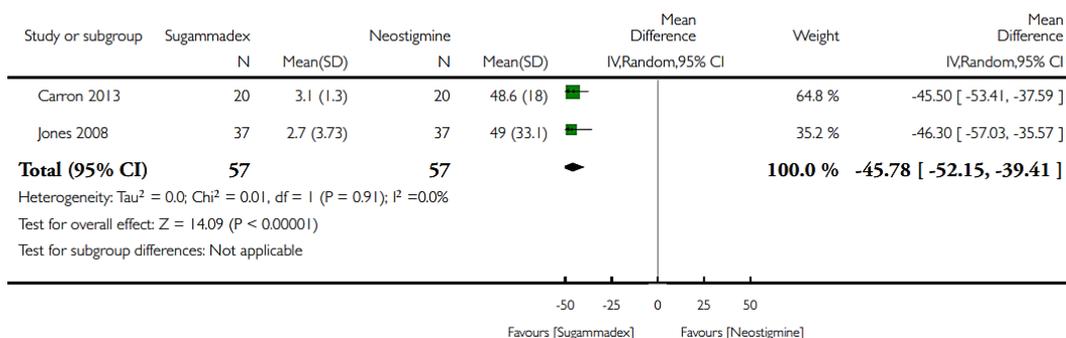
En la comparación de sugammadex 4mg/kg y neostigmina 0.07mg/kg para la reversión del bloqueo neuromuscular profundo inducido por recuronio, sugammadex fue 45.78 minutos (16.8 veces) más rápido que neostigmina (2.9 vs 48.8 minutos) para revertir el bloqueo neuromuscular del conteo postetánico TORF >0.9 (MDn 45.78 minutos, IC 95%: 39.41 a 52.15; I²=0%; dos estudios, n=114; Grado: baja calidad).

Analysis 2.1. Comparison 2 Sugammadex 4.0 mg/kg vs neostigmine 0.07 mg/kg, Outcome 1 Recovery time from PTC 1 to 5 to TOFR > 0.9.

Review: Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults

Comparison: 2 Sugammadex 4.0 mg/kg vs neostigmine 0.07 mg/kg

Outcome: 1 Recovery time from PTC 1 to 5 to TOFR > 0.9

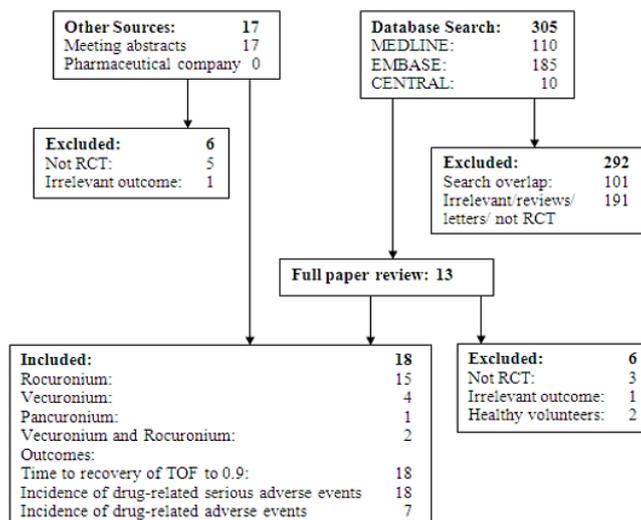


ABRISHAMI A (2009)¹⁴

Abrishami A et al. Realizaron una revisión sistemática y meta-análisis (Cochrane) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por bloqueantes neuromusculares esteroides no despolarizantes y para prevenir el bloqueo neuromuscular residual post operatorio.

Para la revisión se incluyeron todos los ensayos controlados aleatorizados realizados en adultos (≥ 18 años) en los que se comparó sugammadex con placebo u otros medicamentos, o en los que se compararon diferentes dosis de sugammadex entre sí. Se excluyeron ensayos clínicos no randomizado y estudios realizados en voluntarios sanos.

En la revisión se incluyeron un total de 18 ECA (n=1321 pacientes), 7 ensayos fueron publicados en texto completo y 11 ensayos solo se contó con los resúmenes de reuniones. Todos los ensayos incluidos tenían métodos adecuados de asignación al azar y ocultamiento de asignación.

Figure 1. Searching results

Los resultados sugieren que en comparación con placebo o neostigmina, sugammadex puede revertir más rápidamente el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio independientemente de la profundidad del bloqueo. El número de ensayos clínicos fue muy limitado con respecto a vecuronio.

Se identificó la dosificación de 2, 4 y 16mg/kg de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en la reaparición del T2 (Tiempo de recuperación de la segunda contracción), reversión en 1 a 2 recuentos posttetánicos y reversión a los 3 a 5 minutos después de la administración de rocuronio.

En esta revisión se encontró tres ensayos clínicos que compararon sugammadex y neostigmina, en este sub grupo todos los ensayos utilizaron 0.6mg/kg de rocuronio para intubación seguido de una dosis de mantenimiento de 0.1 a 0.2mg/kg.

Blobner (2007)¹⁵ mostró que en la administración de sugammadex (2.0mg/kg), la reaparición de T2 fue casi 17 veces más rápido que neostigmina (50ug/kg) para revertir el bloqueo neuromuscular ($p < 0.0001$).

¹⁴ Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD007362. DOI: 10.1002/14651858.CD007362.pub2

¹⁵ Blobner M, Eriksson L, Scholz J. Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). European Journal of Anaesthesiology 2007;39 Suppl: 125.

Flockton (2008)¹⁶ mostró que sugammadex (2.0mg/kg), la reaparición de T2 fue casi 5 veces más rápido que la neostigmina en revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio ($p < 0.0001$).

Jones (2007)¹⁷ fue el único estudio que comparó sugammadex versus neostigmina para revertir el bloqueo neuromuscular en 1 a 2 recuentos postetánicos. Los resultados mostraron un tiempo de reversión aproximadamente 17 veces más rápido después de sugammadex más rocuronio en comparación con neostigmina mas cisatracurio ($p < 0.0001$).

Table 2. Time to recovery of TOF ratio to 0.9 - sugammadex versus neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade

study ID	Rocuronium (mg/kg)	Adm time	Sugammadex dose (mg/kg)			
			2.0	4.0	50.0	70.0
Blobner 2007‡	I:0.6, M:0.1-0.2	T ₂	1.6 (0.8)	--	26.8 (24.6)	--
Flockton 2008	I:0.6, M:0.1-0.2	T ₂	2.1 (1.1)	--	10.4 (6.3)	--
Jones 2007†	I:0.6, M:0.15	PTC 1-2	--	3.3 (2.4)	--	55.9 (27.2)

All values are means and standard deviations (SD). In some trials, means and SD are from unpublished data (provided by Organon and Schering-Plough) as the published articles reported geometric means (†) or medians (‡). : in this study comparison was made between sugammadex plus rocuronium versus neostigmine plus cisatracurium. I and M: induction and maintenance of neuromuscular blockade, respectively. Adm time: administration time of sugammadex.

Los autores de la revisión concluyeron indicando que sugammadex demostró que es eficaz para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. Esta revisión no ha encontrado evidencia de una diferencia en el caso de efectos no deseados entre sugammadex, placebo o neostigmina. Estos resultados deben ser confirmados en ensayos futuros en poblaciones más grandes de pacientes y con un mayor enfoque en los resultados relacionados con el paciente.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

UPTODATE¹⁸:

La base de datos UpToDate sobre las efectos adversas de sugammadex señala que las reacciones anafilácticas ocurren entre 1:3500 y 1:20000 exposiciones a sugammadex, y tales eventos típicamente ocurren dentro de los primeros cuatro minutos de administración. La incidencia de anafilaxis es proporcional a la dosis administrada.

Las arritmias cardiacas, incluida la marcada bradicardia, pueden ocurrir después de la administración de sugammadex. Por lo tanto la monitorización completa del electrocardiograma debe continuar durante y después de la administración de sugammadex, y la atropina y otros fármacos vasoactivos deben estar disponibles de inmediato. De 2009 a 2017, 138 casos de eventos adversos cardiacos graves con nueve muertes después de la administración de sugammadex se informaron al sistema de notificación de eventos adversos en la FDA, que incluyó bradicardia (n=66), paro cardiaco (n=39), fibrilación ventricular (n=10) y taquicardia ventricular (n=8). La incidencia reportada de bradicardia inducida por sugammadex es aproximadamente 1%, y la etiología es desconocida. Mientras que la

¹⁶ Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia* 2008;100:622–30.

¹⁷ Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ. Fasret reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex vs neostigmine. *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting*. San Francisco, California: ASA abstract website www.asaabstracts.com, 2007:A1577

¹⁸ Ross J. Clinical use of neuromuscular blocking agents in anesthesia. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>.



bradicardia inducida por sugammadex es típicamente transitoria, ha precipitado a paro cardíaco y colapso hemodinámico en algunos casos.

Se ha informado pequeños aumentos en los parámetros de coagulación después de la administración de sugammadex, pero no se ha informado sangrado clínicamente significativo.

b. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

HRISTOVSKA A (2017)¹⁹

En la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Hristovska A et al. con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de sugammadex versus neostigmina para revertir el bloqueo neuromuscular causado por agentes neuromusculares no despolarizantes en adultos, para los resultados secundarios (eventos adversos) compararon sugammadex y neostigmina en cualquier dosis, considerando el riesgo de eventos adversos y eventos adversos graves. Se encontró menos eventos adversos compuestos en el grupo de sugammadex en comparación con el grupo de neostigmina (RR 0.60, IC 95%: 0.49 a 0.74; $I^2=40\%$; 28 estudios, N=2298; Grade: calidad moderada). El riesgo de eventos adversos fue del 28% en el grupo de neostigmina y del 16% en el grupo de sugammadex, lo que resultó en un número necesario de tratar para producir un beneficio (NNTB) de 8.

Cuando se observaron eventos adversos específicos, se observó un riesgo significativamente menor de bradicardia (RR 0.16; IC 95% 0.07 a 0.34; $I^2=0$; 11 estudios, n=1218; NNTB 14; grado calidad moderada), en náuseas y vómitos postoperatorios (RR 0.52; IC 95%: 0.28 a 0.97; $I^2=0$; seis estudios, n=389; NNTB 16; Grado: baja calidad).

En los signos generales de parálisis residual postoperatoria (RR 0.40; IC 95% 0.28 a 0.57; $I^2=0$; 15 estudios; n=1474; NNTB 13; Grado: calidad moderada).

No se encontraron diferencias significativas entre sugammadex y neostigmina con respecto al riesgo de eventos adversos graves (RR 0.54; IC95%: 0.13 a 2.25; $I^2=0\%$; 10 estudios; n=959; GRADE: baja calidad).

c. VIGIACCES²⁰

En la base de datos VigiAccess de la OMS indica que desde 2006 hasta el 2018 se recuperaron 1540 registros que reportaron 2338 tipos de sospechas de reacciones adversas del medicamento sugammadex divididos de la siguiente forma:

¹⁹ Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD012763. DOI: 10.1002/14651858.CD012763.

²⁰WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: OCTUBRE 2018]. URL disponibilidad en: <http://www.vigiaccess.org/>



	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	Immune system disorders	499
2	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	303
3	General disorders and administration site conditions	252
4	Cardiac disorders	234
5	Skin and subcutaneous tissue disorders	187
6	Injury, poisoning and procedural complications	161
7	Investigations	152
8	Gastrointestinal disorders	127
9	Vascular disorders	115
10	Nervous system disorders	103
11	Musculoskeletal and connective tissue disorders	54
12	Psychiatric disorders	29
13	Eye disorders	21
14	Metabolism and nutrition disorders	21
15	Renal and urinary disorders	19
16	Surgical and medical procedures	15
17	Blood and lymphatic system disorders	11
18	Product issues	11
19	Hepatobiliary disorders	8
20	Infections and infestations	7
21	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3
22	Endocrine disorders	2
23	Neoplasms benign, malignant and unspecified	2
24	Ear and labyrinth disorders	1
25	Social circumstances	1

IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

a. CONSUMOS²¹

En el primer trimestre 2018 (enero-marzo) se reportó el consumo de 42 unidades realizado solo por el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

b. COSTOS

	NEOSTIGMINA + ATROPINA INY	SUGAMMADEX INY
Presentación del medicamento	Neostigmina: 500 mcg/mL (0.5 mg/mL) Atropina: 1 mg/mL	200 mg/2mL
Precio unidad	Neostigmina: S/. 0.65 ²² Atropina: S/. 0.33 ²³	S/. 478.90 ²⁴
Posología	Reversión de rutina: Neostigmina 0.05 – 0.07 mg/kg + Atropina 0.015- 0.02 mg/kg	Reversion de rutina: Bloq moderada: 2 mg/kg Bloq profunda: 4 mg/kg Reversión inmediata: 16 mg/kg
N° Unidades	Neostigmina: 9.8 (10 unidades) Atropina: 1.4 (2 unidades)	Reversion de rutina: Bloq moderada: 1 unidad Bloq profunda: 2 unidades Reversión inmediata: 5.6 (6 unidades)
Costo dosis	Neostigmina: S/ 6.50 Atropina: S/ 0.66	Reversion de rutina: Bloq moderada: S/ 478.90

²¹ DIGEMID/MINSA. Análisis detallado de la disponibilidad de P.F., D.M. Y P.S. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=821>

²² Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (mediana precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²³ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (mediana precios sector público) [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2018]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²⁴ Publicación de Precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. Establecimiento de salud del MINSA (Hospital Arzobispo Loayza) Julio 2018 [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2018]. URL disponible en: ftp://ftp.digemid.minsa.gob.pe/UFAM/PRECIOS/preciosoperacion/PO_2018/01_ENERO_2018/



	NEOSTIGMINA + ATROPINA INY	SUGAMMADEX INY
	Costo total: S/ 7.16	Bloq profunda: S/ 957.80 Reversión inmediata: 5.6 (6 unidades): S/ 2873.40

*para los cálculos se considera al paciente con 70kg de peso corporal.

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	Indicación	Grupo pacientes
ESTADOS UNIDOS ²⁵	Indicado para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio y bromuro de vecuronio en adultos sometidos a cirugía.	<ul style="list-style-type: none"> No se ha establecido la seguridad y efectividad de sugammadex en pacientes ≤ 17 años de edad No recomendado en insuficiencia renal grave
CANADÁ ²⁶	Indicado para la reversión del bloqueo neuromuscular de moderado a severo inducido por rocuronio o vecuronio en adultos sometidos a cirugía.	No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRIDION en pacientes pediátricos (<18 años de edad)
EMA ²⁷	Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos.	Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 2 y 17 años, para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

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

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos²⁸, no se encuentra incluido el medicamento sugammadex.

c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²⁹ no se encuentra incluido el medicamento sugammadex.

XI. CONCLUSIÓN

En la revisión y análisis de la evidencia respecto al medicamento sugammadex inyectable, se encontró información que indica que el uso de éste se encuentra relacionado con una reversión más rápida del bloqueo neuromuscular, sin embargo el uso de éste medicamento tendría un impacto mínimo en otros resultados clínicos, por lo que la evidencia sugiere que se realicen análisis independientes desde la perspectiva de la atención local.

Teniendo en cuenta lo antes mencionado, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por no existir hasta el momento de la evaluación de Sugammadex inyectable suficiente evidencia disponible que

²⁵ Food and Drug Administration (FDA). BRIDION® (Sugammadex) [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²⁶ Health Canada Drug Product Database Online Query BRIDION (Sugammadex). [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://hc-sc.gc.ca/>

²⁷ European Medicines Agency (EMA). BRIDION® (sugammadex) [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

²⁸ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017 [Accessed octubre 2018]; Available: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

²⁹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: noviembre 2017



muestre mayores beneficios de eficacia, seguridad y costos que la alternativa existente (neostigmina) en el PNUME vigente.

Asimismo, en lo que respecta al tratamiento de la parálisis residual neuromuscular no diagnosticada por rocuronio o vecuronio que dificulta y prolonga su recuperación, así como para la reversión en pacientes con cardiopatías especialmente congénita; por ser de uso individualizado, estas condiciones clínicas deberán ser evaluadas bajo la normatividad vigente para uso de medicamentos no considerados en el PNUME.