INFORME TÉCNICO UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA

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

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Sugammadex 200 mg/2ml Iny
Institución que lo solicita:	Hospital José Casimiro Ulloa
Indicación solicitada:	· Para la población pediátrica solo 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.
Número de casos anuales:	360 casos
Motivo de la Solicitud:	**Criterios fundamentales:** · Ninguno **Criterios Complementarios:** 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.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Sugammadex
Formulación propuesta para inclusión	Sugammadex 200 mg/2ml Iny
Verificación de Registro Sanitario[1]:	Sugammadex 200 mg/2ml Iny 1RS Sugammadex 500 mg/5ml Iny 1 RS
Alternativas en el PNUME[2]:	Neostigmina metilsulfato 500 mcg/mL (0.5 mg/mL)

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

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

P	Pacientes pediátrico con bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio
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

[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

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 Haynes[3] 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 noviembre 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:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
Medline/Pubmed	(((((("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]) 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 ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) resultado: 14	1 MET/RS 1 ECAs

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

	Filtros: Meta-Analysis: 1 Systematic Reviews: 1 Randomized Controlled Trial: 7	

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] El uso de relajantes neuromusculares en el niño es un tema controversial ya que puede plantearse dificultades en este tipo de pacientes para realizar estudios de farmacocinética y farmacodinamia, por cuestiones éticas y técnicas.[5]

V. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO[6]

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.

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

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

[5] Ramirez-Mora J. Experiencia clínica con los relajantes neuromusculares en el Hospital Infantil de México "Federico Gomez". Revista Mexicana de anestesiología. Volumen 30, Suplemento 1, abril-junio 2007

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

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 bolus.

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:[7]

En la base de datos Uptodate no se encontró información referente al uso de sugammadex en pacientes pediátricos para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de rocuronio.

Dynamed[8]:

En la base de datos Dynamed no se encontró información referente al uso de sugammadex en pacientes pediátricos para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de rocuronio.

BestPractice[9]:

En la base de datos BestPractice no se encontró información referente al uso de sugammadex en pacientes pediátricos para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de rocuronio.

b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En la búsqueda realizada en las fuentes de información, no se encontró guias de práctica clínica para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, en pacientes pediátricos.

c. INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

[7] UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2018]. URL disponible en: http://www.uptodate.com/.
[8] DynaMed Plus [Internet]. EBSCO Information Services. [cited noviembre 2018]; Available from http://search.ebscohost.com/
[9] BestPractice [Internet]. [cited noviembre 2018]; Available from http://es.bestpractice.bmj.com.

En la búsqueda realizada en las fuentes de información, no se encontró evaluaciones de tecnología sanitaria de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, en pacientes pediátricos.

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

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

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

WON Y (2016)[10]

Won Y et al, realizaron un metanálisis (modelo Cochrane) con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la seguridad de sugammadex vs neostigmina, en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido en rocuronio en pacientes pediátricos. Para el análisis se incluyeron ensayos controlados aleatorizados con pacientes pediátricos a los que se les administró sugammadex y estudios que evaluaron la prevalencia de eventos adversos relacionados con sugammadex.
Los estudios evaluaron el tiempo de recuperación en relación al tren de cuatro estímulos (TOFR) >0.9 y la prevalencia de eventos adversos.
En el análisis se incluyó 6 estudios que incluyeron 253 pacientes pediátricos (rango de edad 2-18 años). De los 253 pacientes, 129 estaban en el grupo de intervención y fueron tratados con sugammadex (2 o 4 mg/kg), mientras que 124 pacientes estaban en el grupo de control y fueron tratados con placebo o neostigmina.

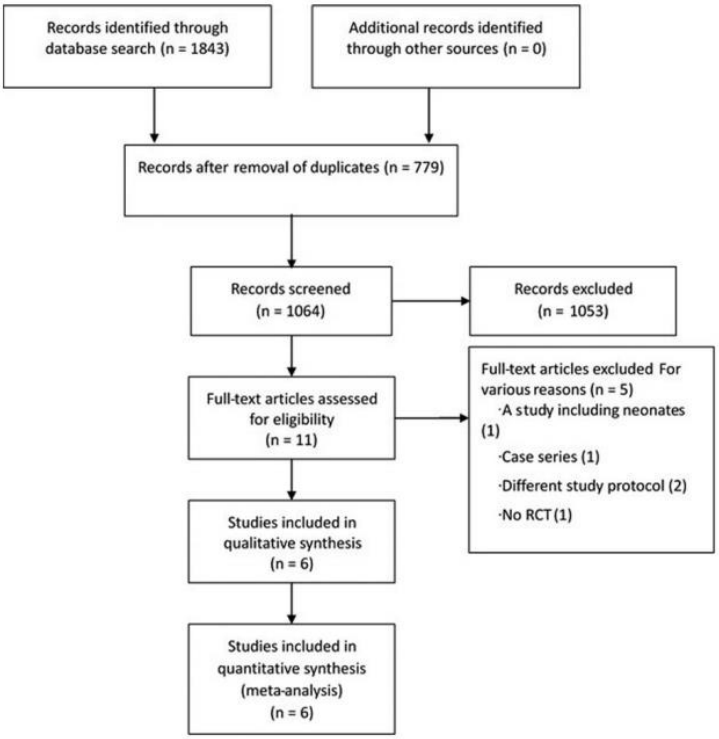

Figure 1. Meta-analysis flowchart. RCT = randomized controlled trial.

[10] Won, Y.J., Lim, B.G., Lee, D.K. et al, Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4678.

Table 1
Details of the studies included in the meta-analysis.

Study ID	Journal	Patient age (years)	Setting/ country	Type of surgery	TOF ratio at NMB reversal	Anesthetic agent at NMB reversal	Sugammadex	Reversal agent of control group
Gaona et al, 2012 (abstract for poster presentation)	British Journal of Anaesthesia (supplement)	2–11	Children's & University Hospital/Spain	Short length surgery	PTC < 2–3 (intervention), PTC > 2–3 (control)	Not mentioned	4 mg/kg	Neostigmine 0.05 mg/kg + atropine 0.025 mg/kg
Ghoneim and El Beltagy, 2015	Saudi Journal of Anesthesia	7–18	University Hospital/ Egypt	Undergoing, elective craniotomy for posterior fossa tumor excision	TOF 2 count	After termination of sevoflurane	4 mg/kg	Neostigmine 0.04 mg/kg + atropine 0.02 mg/kg
Kara et al, 2014	Revista Brasileira de Anestesiologia	2–12	General Hospital/ Turkey	Outpatient surgery as elective lower abdominal or urogenital procedures	TOF 2 count	After termination of sevoflurane	2 mg/kg	Neostigmine 0.03 mg/kg + atropine 0.01 mg/kg
Ozgün et al, 2014	Journal of Research in Medical Sciences	2–12	General Hospital/ Turkey	General anesthesia in the supine position for ear nose and throat surgery	TOF 2 count	Sevoflurane sustained	2 mg/kg	Neostigmine 0.06 mg/kg + atropine 0.02 mg/kg
Plaud et al, 2009	Anesthesiology	2–17	University Hospital/6 European centers	General of <60 minutes, scheduled for surgery in a supine position	TOF 2 count	Propofol	2 mg/kg and 4 mg/kg	Placebo
Veiga et al, 2011 (abstract for poster presentation)	Eur J Anaesthesiol (supplement)	2–9	University Hospital/Spain	Scheduled for general anesthesia	TOF 2 count	70% nitrous oxide	2 mg/kg	Neostigmine 0.05 mg/kg + atropine 0.025 mg/kg

NMB = neuromuscular blockade, PTC = posttetanic count, TOF = train-of-four.

Los resultados de la revisión señalan que el tiempo promedio que se tardó en alcanzar el tren de cuatro estímulos (TOF) >0.9 fue significativamente más corto en el grupo de sugammadex (2 y 4 mg/kg) que en el grupo de control (neostigmina o placebo) aunque la heterogeneidad fue alta. Las diferencias medias ponderadas del grupo de sugammadex 2 mg/kg fue de -7.15 (IC95%: -10.77 a -3.54; I^2=96%; p=0.0001) y para el grupo de sugammadex -17.32 (IC95% -29.31 a -5.32; I^2=98%; p=0.005).
El tiempo de extubación en el grupo de sugammadex fue más corto que en el grupo control; la diferencia media ponderada del grupo de sugammadex fue de -6.00 (IC95% -11.46 a -0.53; I^2=99%; p=0.03).
No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos adversos postanestésicos, el RR agrupado fue de 0.67 (IC95% 0.27 a 1.71; I^2=59%; p=0.41)

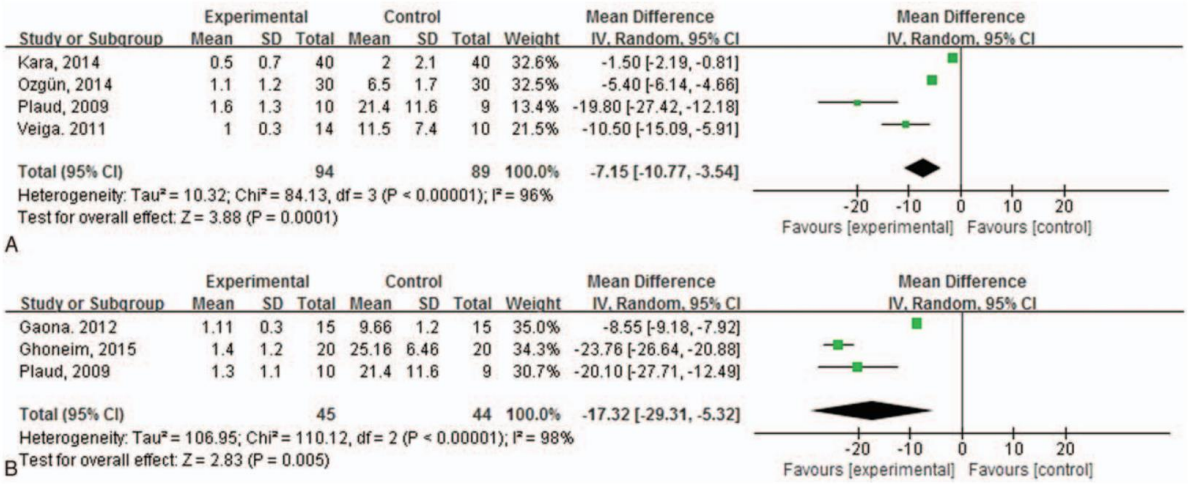

Figure 2. Time to reach a TOF ratio of ≥0.9 (minute) measured from the time of administration of (A) 2 mg/kg or (B) 4 mg/kg of sugammadex and a control drug (neostigmine or placebo). The experimental group was administered 2 mg/kg or 4 mg/kg of sugammadex. The control group was administered neostigmine or placebo. CI = confidence interval, IV = inverse variance, SD = standard deviation, TOF = train-of-four.

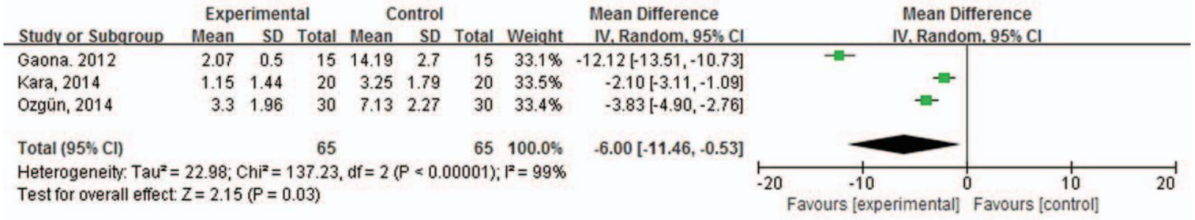

Figure 3. Extubation time (minute). The experimental group was administered 2 mg/kg or 4 mg/kg of sugammadex. The control group was administered neostigmine or placebo. CI = confidence interval, IV = Inverse variance, SD = standard deviation.

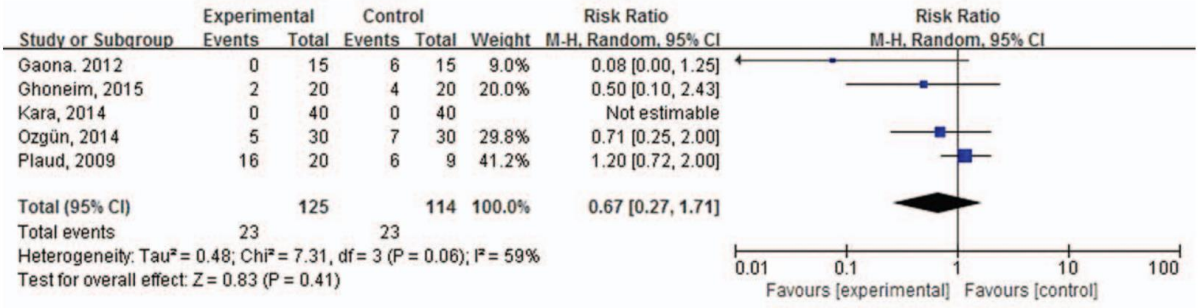

Figure 4. Incidence of postanesthetic adverse events (number of patients). The experimental group was administered 2 mg/kg or 4 mg/kg of sugammadex. The control group was administered neostigmine or placebo. CI = confidence interval, M-H = Mantel–Haenszel.

Los autores de la revisión concluyen señalando que sugammadex es rápido, efectivo y relativamente tolerable para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes pediátricos. Sin embargo, considerando la alta heterogeneidad en los resultados sobre la eficacia de sugammadex según el tiempo necesario para alcanzar una proporción TOF de >0.9 y por el tiempo de extubación, puede ser necesario otros ECAs sobre el uso de sugammadex en pacientes pediátricos. En cuanto al tema de seguridad, aunque no hubo evidencia de mayor incidencia de eventos adversos con sugammadex en comparación con la neostigmina o placebo, aún se requiere muchos más datos y pruebas para respaldar la seguridad de sugammadex en pacientes pediátricos.

b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

AMMAR A (2017)[11]

Ammar A et al, realizaron un ensayo con el objetivo de comparar entre sugammadex y neostigmina en relación con el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular en pacientes pediátricos sometidos a cirugías abdominales inferiores.
En el estudio se inscribieron 60 pacientes pediátricos de clase I o II según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) de 2 a 10 años de edad. Los criterios de exclusión incluyeron el índice de masa corporal de más de 40 kg/m^2, enfermedades renales o hepáticas, antecedentes de enfermedad neuromuscular o hipertermia maligna, retraso mental e hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos del estudio. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos (30 pacientes cada uno) para recibir sugammadex o neostigmina como medicamento de reversión del rocuronio al final de la cirugía.
Los resultados del estudio fueron:

- Tiempo medio de recuperación (p=0.002) en el grupo de sugamadex fue de 2.5 minutos y 12.6 minutos en el grupo de neostigmina.
- Tiempo medio de extubación (p=0.005) en el grupo de sugammadex fue de 2.0 minutos y 4.3 minutos en el grupo de neostigmina.
- El tiempo de permanencia la unidad de cuidados post-cirugía no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

[11] Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA. A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuroniuminduced neuromuscular blockade in children. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2017

Table 2 Recovery and post-operative criteria in both groups.

Variable	Group S (n = 30)	Group N (n = 30)	P-value
Temperature at extubation (°C)	36.2 ± 0.5	36.4 ± 0.4	0.425
Recovery time (min)	2.5 ± 0.8	12.6 ± 4.3	0.002*
Need of another reversal dose	1	8	0.035*
Extubation time (min)	2.0 ± 0.8	4.3 ± 1.9	0.005*
Time from reversing agent injection to PACU arrival (min)	10.4 ± 2.9	25.7 ± 6.9	0.001*
PACU discharge time (min)	42.0 ± 11.8	46.6 ± 14.1	0.115
PORC	0	0	N/A
PONV	1	9	0.035*
Shivering	4	5	1.000
Bradycardia	0	0	N/A
Tachycardia	2	11	0.031*
Dry mouth	3	22	0.001*
Respiratory depression	0	0	N/A

PACU = Post-operative care unit; PORC = Post-operative residual curarisation; PONV = Post-operative nausea and or vomiting; * = significant difference between both groups; N/A = Non-applicable. Data are expressed as mean ± SD. Categorical variables are expressed as numbers.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

WON Y (2016)[12]

En el metanálisis realizado por Won Y et al, con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la seguridad de sugammadex vs neostigmina, en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido en rocuronio en pacientes pediátricos, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de eventos adversos postanestésicos, el RR agrupado fue de 0.67 (IC95% 0.27 a 1.71; I^2=59%; p=0.41).

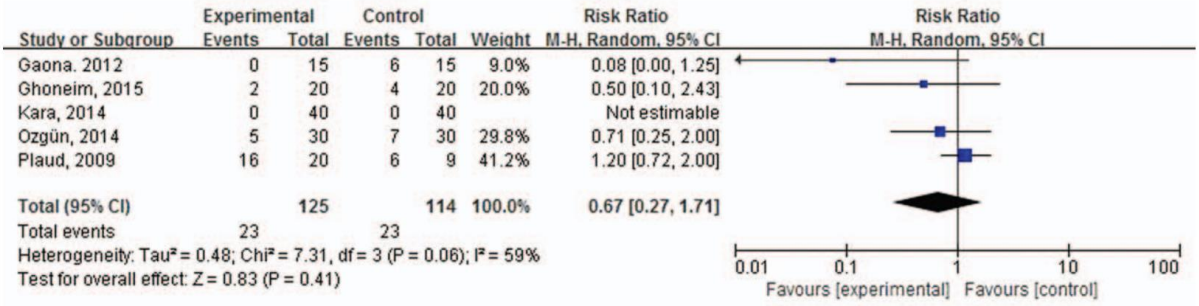

Figure 4. Incidence of postanesthetic adverse events (number of patients). The experimental group was administered 2 mg/kg or 4 mg/kg of sugammadex. The control group was administered neostigmine or placebo. CI = confidence interval, M-H = Mantel–Haenszel.

[12] Won, Y.J., Lim, B.G., Lee, D.K. et al, Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4678.

a. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS – ECAS

AMMAR A (2017)[13]

En el estudio realizado por Ammar A et al, con el objetivo de comparar sugammadex y neostigmina en relación con el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular en pacientes pediátricos sometidos a cirugías abdominales inferiores, en este estudio la incidencia de náuseas, vómitos, taquicardia y boca seca fue significativamente mayor en el grupo neostigmina.

Table 2 Recovery and post-operative criteria in both groups.

Variable	Group S (n = 30)	Group N (n = 30)	P-value
Temperature at extubation (°C)	36.2 ± 0.5	36.4 ± 0.4	0.425
Recovery time (min)	2.5 ± 0.8	12.6 ± 4.3	0.002*
Need of another reversal dose	1	8	0.035*
Extubation time (min)	2.0 ± 0.8	4.3 ± 1.9	0.005*
Time from reversing agent injection to PACU arrival (min)	10.4 ± 2.9	25.7 ± 6.9	0.001*
PACU discharge time (min)	42.0 ± 11.8	46.6 ± 14.1	0.115
PORC	0	0	N/A
PONV	1	9	0.035*
Shivering	4	5	1.000
Bradycardia	0	0	N/A
Tachycardia	2	11	0.031*
Dry mouth	3	22	0.001*
Respiratory depression	0	0	N/A

PACU = Post-operative care unit; PORC = Post-operative residual curarisation; PONV = Post-operative nausea and or vomiting; * = significant difference between both groups; N/A = Non-applicable. Data are expressed as mean ± SD. Categorical variables are expressed as numbers.

b. VIGIACCES[14]

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:

[13] Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA. A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuroniuminduced neuromuscular blockade in children. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2017

[14] WHO. 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. CONSUMOS[15]

En el primer trimestre 2018 (enero-marzo) se reportó el consumo de 42 unidades realizado solo por el Hospital 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[16] **Atropina:** S/. 0.33[17]	S/. 478.90[18]
Posología	**Reversión de rutina:** Neostigmina 0.05 – **0.07** mg/kg + Atropina 0.015-**0.02** mg/kg	**Reversion de rutina**: 2 mg/kg
N° Unidades	Neostigmina: 1.19 mg (3 unidades) Atropina: 0.34 mg (1 unidades)	**Reversion de rutina**: 1 unidad
Costo dosis	Neostigmina: S/ 1.95 Atropina: S/ 0.33 **Costo total**: S/ 2.28	**Reversion de rutina**: S/ 478.90

*para los cálculos se considera al paciente de 6 años (17kg de peso corporal aprox).

[15] 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

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

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

[18] 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/

X. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

	Indicación	Grupo pacientes
ESTADOS UNIDOS[19]	· Indicado para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio y bromuro de vecuronio en adultos sometidos a cirugía.	· No se ha establecido la seguridad y efectividad de sugammadex en pacientes ≤ 17 años de edad · No recomendado en insuficiencia renal grave
CANADÁ[20]	· 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[21]	· 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

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)[22]

En la 20° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, no se encuentra incluido el medicamento sugammadex.

c. PNUME

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[23] no se encuentra incluido el medicamento sugammadex.

XI. CONCLUSIÓN

En la revisión de sumarios, guias de práctica clínica y evaluaciones de tecnología sanitaria no se encontró información respecto al uso del medicamento sugammadex inyectable para la reversión del bloqueo neuromuscular después de la administración de rocuronio en pacientes pediátricos.
En la revisión del metanálisis y ensayo clínico incluidos en el informe los resultados son muy heterogéneos y el número de participantes es limitado, por lo que la evidencia sugiere que se realicen más estudios en este grupo de pacientes especialmente estudios relacionados con la seguridad de este medicamento.
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 muestre mayores beneficios de eficacia y seguridad que la alternativa existente (neostigmina) en el PNUME vigente.

---

[19] Food and Drug Administration (FDA). BRIDION® (Sugammadex) [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov.
[20] Health Canada Drug Product Database Online Query BRIDION (Sugammadex). [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: http://hc-sc.gc.ca/
[21] European Medicines Agency (EMA). BRIDION® (sugammadex) [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2018]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu .
[22] 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
[23] 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