



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON
NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA
SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
EsSalud SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias -IETSI - ESSALUD.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
5. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 054-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.



LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EMG	Electromiografía
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	USA Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IMC	Índice de masa corporal
MA	Meta-análisis
MESH	Medical Subject Headings
MMG	Mecanomiografía
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
PACU	Unidad de Cuidados Posanestésicos
RS	Revisiones sistemáticas
SpO2	Saturación parcial de oxígeno
TOF	Tres de cuatro
TOFR	Relación tren de cuatro





CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: Sugammadex	12
III. METODOLOGÍA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	22
i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	22
ii. ENSAYOS CLÍNICOS	22
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES.....	31
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	38





I. RESUMEN EJECUTIVO

- Los procedimientos quirúrgicos requieren de un adecuado manejo anestésico con la finalidad de lograr una cirugía exitosa. La administración de anestesia puede ser local, regional o general, cada una con sus propios métodos y fármacos para bloquear la sensación de dolor.
- En la anestesia general se proporciona al paciente un estado temporal de pérdida de la conciencia, analgesia y relajación muscular mediante la administración de fármacos endovenosos o inhalatorios, que según su cronología se puede dividir en tres periodos: inducción, mantenimiento y recuperación. El último periodo incluye la eliminación o reversión de los bloqueadores neuromusculares usados durante el acto quirúrgico para la relajación muscular.
- Dado que, la eliminación de los bloqueadores neuromusculares y reanudación de la transmisión neuromuscular es lenta y demanda un espacio considerable de tiempo; se emplean rutinariamente algunos agentes que antagonizan farmacológicamente el bloqueo neuromuscular, conocidos como agentes de reversión, entre ellos los más comunes dentro de los inhibidores de la colinesterasa son la neostigmina y piridostigmina.
- No obstante, los agentes de reversión tienen diversos efectos secundarios, entre los que destacan, la bradicardia, espasmo bronquial, broncorrea, y la sialorrea, que al ser mediados por los receptores muscarínicos, demanda el uso de fármacos antimuscarínicos como la atropina para contrarrestar sus efectos. Asimismo, los efectos o respuestas de los fármacos empleados durante la anestesia pueden ser heterogéneas según las características del paciente (ej. edad, peso, comorbilidades, entre otras).
- El peso del paciente es un factor importante para la toma de decisiones médico-quirúrgicas, puesto que presentan una mayor incidencia de patologías médicas y quirúrgicas, así como, alteraciones en el metabolismo y respuesta a los fármacos que se acentúan en el paciente con obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$).
- Para la reversión del bloqueo neuromuscular, los inhibidores de la colinesterasa con que se cuentan dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud son neostigmina metilsulfato y piridostigmina, que son ampliamente usadas para este fin. Sin embargo, debido a las características clínicas, procesos metabólicos, morbilidades y frecuencia de complicaciones de los pacientes con obesidad mórbida; resulta necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas para reversión del bloqueo neuromuscular, presentan un mejor beneficio clínico neto en este grupo de pacientes frente al tratamiento



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL



convencional (neostigmina más atropina, este último usado como antagonista muscarínico).

- Sugammadex (Bridion®) es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo formando complejos con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma, originando una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por estos dos fármacos. Ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos, en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos, y por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú, en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos.



- En tal sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.

- Se incluye en el presente dictamen, la revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto al uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general. Se incluyó una evaluación de tecnología sanitaria y tres ensayos clínicos. Así, a la fecha, la evidencia acerca del uso de sugammadex en la población de la pregunta PICO de interés, recaen sobre dos estudios que evaluaron sugammadex versus neostigmina con bajo número de pacientes, los cuales deben ser interpretados teniendo en cuenta sus diversas limitaciones metodológicas. Una de las principales limitaciones es el pequeño tamaño muestral de los estudios, sin precisar mayores detalles de su selección o estimación de las diferencias que se consideran como significativas para desenlaces evaluados u otras de importancia. Además, los sesgos que pueden atribuirse a que los investigadores formaron parte del proceso de asignación de la intervención, así como del proceso de administración de anestésicos y de las intervenciones; no permitiría tener la certeza de si las tecnologías comparadas son iguales o diferentes entre sí.



- Del mismo modo, se debe tener en consideración que no se dispone de evidencia sobre desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente, que los resultados de un desenlace subrogado como el tren de cuatro (TOF, *train of four*) en reversión neuromuscular de pacientes con obesidad mórbida, sean válidos o se correlacionan con una menor frecuencia de eventos adversos posanestésicos. Incluso, una revisión sistemática considera que el uso de un monitoreo de la función neuromuscular no tiene efecto sobre la incidencia de parálisis neuromuscular residual posoperatoria. En consecuencia, existe

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL



incertidumbre acerca del rol que desempeña el TOFR para la prevención de un desenlace de interés en anestesiología como es la aparición de parálisis neuromuscular residual posoperatoria y queda pendiente su validación como desenlace subrogado.

- Los resultados de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) disponible en relación a la tecnología evaluada no sustenta con base en evidencia la recomendación de uso restringido de sugammadex en pacientes con alto riesgo y considera que su utilización es significativamente más costosa que su comparador convencional (neostigmina más atropina).
- Así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto a favor del uso de sugammadex, en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² sometidos a cirugía bajo anestesia general, sobre desenlaces clínicos de relevancia, tales como, la presencia de hipoxemia posanestésica, parálisis neuromuscular residual posoperatoria, o de eventos adversos. Siendo así, no se justificaría la inversión de recursos en una tecnología sanitaria con elevado costo, sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente al uso de neostigmina más atropina (incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes adultos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Jorge Luis Menacho Terry, médico especialista en anestesiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico sugammadex no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Primera pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara:

P	Pacientes mayores de 18 años, obesos y/o con vía aérea difícil sometidos a relajación neuromuscular profunda con agentes aminoesteroides: rocuronio y/o vecuronio.
I	Sugammadex 200 mg/ 2ml Solución inyectable Dosis: 2-4 mg/kg
C	Neostigmina metilsulfato Ampolla 0.5 mg/ml Dosis: 0.03 mg/kg ó 0.07 mg/kg
O	Eficacia (Tiempo de reversión, persistencia de la reversión) Seguridad (Eventos adversos)

Segunda pregunta PICO formulada por la Red Asistencial Almenara:

P	Pacientes obesos y/o con vía aérea difícil sometidos a relajación neuromuscular profunda con agentes aminoesteroides
I	Sugammadex 100 mg/ ml Solución inyectable Dosis: 2-4 mg/kg
C	Neostigmina metilsulfato Ampolla 0,5 mg/ml Dosis: 0,03 mg/kg ó 0,07 mg/kg



O	Eficacia (TOF ratio): una reversión rápida de la relajación neuromuscular profunda evitando riesgo de hipoxia cerebral y/o muerte. Reducción del tiempo en el traslado del paciente de sala de operaciones a URPA. Seguridad: sin efecto de relación residual de relajante neuromuscular en el paciente.
----------	--

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de la médico anesthesióloga, Dra. Flor de María Arrese Mandoñedo y Dra. Tania Troncos Merino del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; el Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI-EsSalud, Dr. Fabián Fiestas Saldarriaga; y, representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, y además, facilitar el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:



Pregunta PICO validada por el IETSI:

P	Paciente obeso mórbido sometido a cualquier cirugía bajo anestesia general con relajación neuromuscular con rocuronio o vecuronio
I	Sugammadex (bajo diferentes esquemas de dosificación)
C	Neostigmina + atropina (bajo diferentes esquemas de dosificación)
O	Relación tren de cuatro (TOFR) Parálisis neuromuscular residual posoperatoria Hipercapnia Hipoxemia Eventos adversos serios: muerte intraoperatoria, frecuencia de traqueostomía, encefalopatía hipóxica, bradicardia, atelectasia, neumonía y broncorrea



B. ASPECTOS GENERALES

Básicamente, la administración de anestesia puede ser local, regional o general, cada una con sus propios métodos y fármacos que logran bloquear los impulsos nerviosos y, por consiguiente, el dolor (Dorian 2014). Como parte de la anestesia general se proporciona al paciente un estado temporal de pérdida de la conciencia, analgesia y relajación muscular mediante la administración de fármacos endovenosos o



inhalatorios. Este tipo de anestesia se puede dividir en tres periodos: inducción, mantenimiento y recuperación. Siendo así, el último periodo se debe caracterizar por su breve duración, progresión suave y libre de efectos secundarios como consecuencia de los anestésicos empleados (Cordero Escobar 2013), que incluye la eliminación o reversión de los bloqueadores neuromusculares usados durante el acto quirúrgico (Cordero Escobar 2013).

Sin embargo, la eliminación de los bloqueadores neuromusculares y reanudación de la transmisión neuromuscular es lenta y demanda un espacio considerable de tiempo, sumado a un periodo adicional para lograr una recuperación espontánea completa luego del procedimiento quirúrgico (Dorian 2014). Por lo tanto, se emplean rutinariamente algunos agentes que antagonizan farmacológicamente el bloqueo neuromuscular, conocidos como agentes de reversión, los cuales aumentan la concentración de la acetilcolina al reducir su descomposición (Dorian 2014). Entre los agentes de reversión más comúnmente usados se encuentran la neostigmina, piridostigmina y edrofonio.



Cabe precisar que, los agentes de reversión tienen diversos efectos secundarios, entre los que destacan, la bradicardia, espasmo bronquial, broncorrea, y la sialorrea, los cuales están mediados por los efectos que ejercen sobre los receptores muscarínicos y demanda el uso de fármacos antimuscarínicos como la atropina para contrarrestar sus efectos (Dorian 2014). Es importante recordar que los diversos fármacos empleados durante la anestesia pueden tener respuestas diferentes en cada paciente. Así, la edad, peso, sexo, embarazo, comorbilidades, uso de drogas ilícitas, entre otras, pueden modificar los efectos a los medicamentos, ante lo cual se debe realizar una valoración integral de los riesgos antes de la anestesia, el ajustes de dosis de agentes anestésicos según las condiciones de cada paciente, y el monitoreo de las funciones vitales durante el acto quirúrgico (Dorian 2014).



El peso del paciente es un factor importante para la toma de decisiones médico-quirúrgicas. Esto es particularmente relevante, puesto que las cifras de personas con obesidad están en aumento y este grupo de pacientes presenta una mayor incidencia de patologías médicas y quirúrgicas (Adams and Murphy 2000). La medición de la obesidad es según el índice de masa corporal (IMC, peso en kilogramos dividido por la altura en metros elevada al cuadrado), por consiguiente, se puede tener una obesidad (IMC: 30.0 a 34.9), obesidad severa (IMC: 35.0 a 39.9), obesidad mórbida (IMC: 40.0 a 49.9), y obesidad mórbida severa (IMC: 50 a más) (Abdelaal, le Roux, and Docherty 2017, Manuel Moreno 2012).

El manejo anestésico del paciente obeso conlleva una serie de riesgos debido a los cambios fisiológicos y complicaciones derivadas de su condición (Nightingale et al. 2015). En cuanto a la fisiología respiratoria, las alteraciones que produce la obesidad se deben al impedimento físico del movimiento normal del tórax y de los pulmones, además del incremento de requerimientos metabólicos derivados del exceso de tejido (Littleton 2012, Kabon et al. 2004, Jense et al. 1991). Estos cambios generan disminución del tiempo para desaturar durante periodos de apnea, incremento del consumo de oxígeno



e hipoventilación con ventilación supina espontánea (Kabon et al. 2004, Jense et al. 1991). Sobre la función cardiovascular, la obesidad condiciona un incremento del volumen sanguíneo circulatorio, disminución de la resistencia vascular periférica, incremento del gasto cardíaco, hipertensión arterial, e incremento del riesgo de falla cardíaca izquierda debido a la hipertrofia ventricular izquierda, donde por cada aumento de 1 kg/m² de IMC se incrementa un 5-7 % de presentar esta condición (Nightingale et al. 2015, Mittendorfer and Peterson 2008).

Como parte del monitoreo anestésico durante la reversión del bloqueo neuromuscular y para valorar la respuesta muscular se emplean medidas cuantitativas de registro, tales como la mecanomiografía (MMG) en el nervio cubital, y la electromiografía que registra los potenciales de acción musculares luego de la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico (Fabregat López, Candia Arana, and Castillo Monzón 2012). No obstante, la aplicación de estas medidas son poco prácticas y con posibles dificultades técnicas, es así que, se propone a la aceleromiografía como una alternativa que ha sido ampliamente adoptada en la práctica anestesiológica actual (Fabregat López, Candia Arana, and Castillo Monzón 2012, Boon, Martini, and Dahan 2018). La aceleromiografía permite valorar datos en tiempo real y requiere de una calibración previa, para lo cual, la medición de los estímulos se realiza mediante un sensor fijado con cinta adhesiva en la cara interna distal del dedo pulgar (Fabregat López, Candia Arana, and Castillo Monzón 2012).



Siendo así, la aceleromiografía emplea algunos patrones de estimulación eléctrica neuromuscular, entre los que se encuentran, el tren de cuatro (TOF *train of four*), que ha sido considerado como un desenlace subrogado como medida de reversión del bloqueo neuromuscular (Koppman 1997, Kopman and Brull 2013). El TOF evalúa el grado de parálisis muscular en el bloqueo neuromuscular moderado (desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta) y consiste en la lectura de cuatro estímulos eléctricos supramáximos producidos a intervalos de 0,5 segundos, con ello se espera un debilitamiento progresivo en cada uno de los estímulos hasta la recuperación de la función neuromuscular (aparición de la cuarta respuesta del TOF) (Fabregat López, Candia Arana, and Castillo Monzón 2012). El primer estímulo del TOF es la primera contracción muscular (T1) y el último estímulo es la cuarta contracción muscular (T4); así, es posible evaluar la relación T4/T1, conocida como relación TOF (TOFR), y se considera como una recuperación satisfactoria del bloqueo neuromuscular cuando el TOFR es mayor a 0.9.



Para la reversión del bloqueo neuromuscular en anestesiología, los inhibidores de la colinesterasa con que se cuentan dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud son neostigmina metilsulfato (ampollas de 0.5 mg/mL), y piridostigmina (ampollas de 1 mg/mL) que son ampliamente usadas para este fin. Sin embargo, debido a las características clínicas, procesos metabólicos, morbilidades y frecuencia de complicaciones de los pacientes con obesidad mórbida; resulta necesario evaluar si las nuevas alternativas terapéuticas, basadas en un cambio del tratamiento convencional (neostigmina más atropina, este último usado como antagonista muscarínico) de



reversión del bloqueo neuromuscular, presentan un mejor beneficio clínico neto en pacientes que por su tipo de obesidad ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) sean candidatos a recibirlas.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SUGAMMADEX

Sugammadex

Sugammadex (Bridion®) es una gamma ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo formando complejos con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma, reduciendo su disponibilidad y originando una reversión del bloqueo neuromuscular inducido por estos dos fármacos.

Sugammadex ha sido autorizado para su comercialización en los Estados Unidos por la Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos (Food and Drug Administration 2015, European Medicines Agency 2015).

En pacientes con bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en adultos, la dosis recomendada en una reversión de rutina del bloque con sugammadex es de 4 mg/kg si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del conteo post-tetánico (PTC) tras el bloqueo neuromuscular; o la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo neuromuscular (European Medicines Agency 2015). Asimismo, se considera que la mediana del tiempo para recuperación de la relación T4/T1 a 0,9 es alrededor de tres minutos para la primera dosis descrita y de dos minutos para la segunda (European Medicines Agency 2015).

En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de dos presentaciones de sugammadex: Bridion® 500 mg / 5 ml con registro sanitario R.S.: EE02006 hasta el 4/2/2021 (Dirección General de Medicamentos 2018a); y, Bridion® 200 mg / 2 ml con registro sanitario R.S.: EE05873 hasta el 6/4/2023 (Dirección General de Medicamentos 2018b), ambos a favor de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.

Según la página del Observatorio de Productos Farmacéuticos del Perú (DIGEMID), Bridion® está disponible en el sector privado a un precio mínimo de S/ 141.40, y a un precio máximo de S/ 709.53 por cada vial de 200 mg / 2 ml (Dirección General de



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL



Medicamentos 2018c). Del mismo modo, en la página de SEACE el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa reporta el otorgamiento de buena pro para la adquisición de 240 unidades de sugammadex 100 mg/ml 2 ml, por un monto adjudicado de 92,690.40, lo cual implica un costo unitario de S/ 386.21. Por lo tanto, tomando en consideración este costo unitario, y los costos unitarios de EsSalud para neostigmina y atropina, se realizó una estimación del costo de las tecnologías comparadas (Ver Tabla 1), y se obtiene una diferencia entre ellas de S/ 1,151.97 (sugammadex cuesta 174 veces más).

Tabla 1: Estimación de costos de los productos farmacéuticos

Producto	Presentación	Dosis*	Peso*	Total, de mg requeridos	Fascos requeridos sin redondear	Fascos requeridos redondeados	Costo unitario	Total
Sugammadex	200	4	132	528	2,64	3	386,21	1158,63
Neostigmina	0,5	0,07	61	4,27	8,54	9	0,63	5,67
Atropina	1	0,01	132	1,32	1,32	2	0,49512	0,99

* Dosis y pesos del paciente tomados del estudio de Carron et al., 2013.





III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general. Asimismo, con el propósito de complementar la evidencia y describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó en primer lugar la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.



Se empleó el motor de búsqueda para las bases de datos bibliográficas de PubMed, MEDLINE vía OVID, Embase, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud) y en el metabuscador de medicina basada en evidencia *Turning Research Into Practice* (TRIP). Se realizó adicionalmente, una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica como el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *National Guideline Clearinghouse* (NGC) de los Estados Unidos, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Ministerio de Salud de Perú, y de sociedades o asociaciones especializadas en anestesiología: *American Society of Anesthesiologists* (ASA), *European Society of Anaesthesiology*, *International Anesthesia Research Society* (IARS), *Royal College of Anaesthetists* (RCA), *World of Federation of Societies of Anesthesiologists* (WFSA), Confederación Latinoamericana de Sociedades de Anestesiología (CLASA), y la Sociedad Peruana de Anestesia, Analgesia y Reanimación (SPAAR).



Por último, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún, en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés y la intervención, considerando los pocos estudios obtenidos en una búsqueda preliminar. Se emplearon



términos MeSH¹, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsquedas junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen en el Tabla 1 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los registros obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias EndNote™ X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) (Licencia N° 3151821399) donde se fusionaron y eliminaron duplicados. Seguidamente, se generó un archivo con extensión "Refman RIS" el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guarden relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que serán evaluados a texto completo.



En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso que las RS identificadas fueran de baja calidad o no solo incluyeran ECA fase III, se optará por extraer y evaluar de forma independiente los ECA fase III identificados en dichas RS.

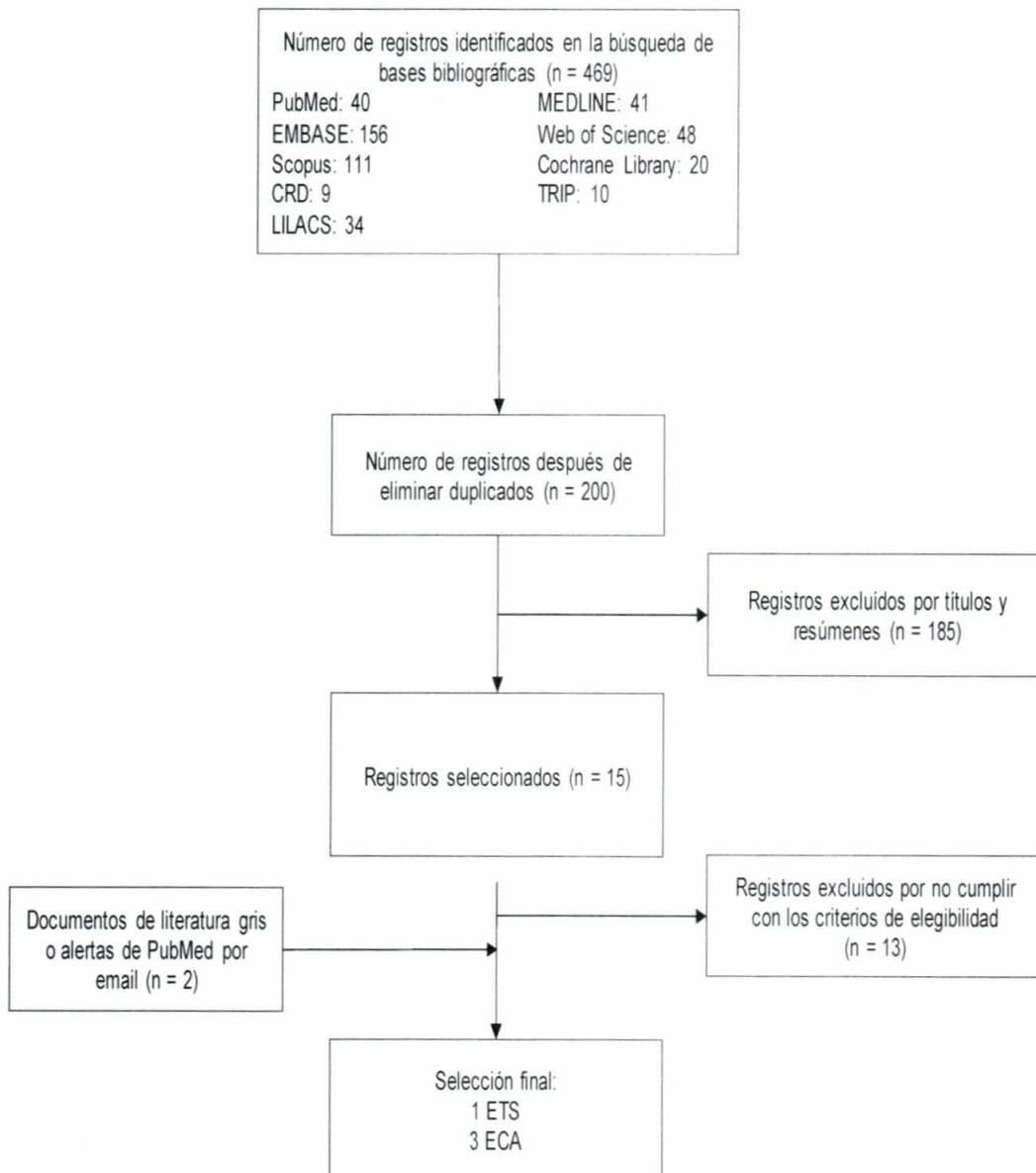
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 10 de septiembre de 2018.



¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal, relacionada al uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión:

Guías de práctica clínica

No se encontraron GPC que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Scottish Medicines Consortium. Sugammadex 100mg/mL (1mL, 2mL, 5mL) solution for injection (Bridion®) SMC No. (527/09) (Scottish Medicines Consortium 2013).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

La siguiente ETS realizó una revisión acerca de la efectividad clínica y costo-efectividad de sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes adultos; sin embargo, dentro de los hallazgos y conclusiones no se menciona su uso en pacientes con obesidad mórbida, por lo cual no responde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sugammadex for Adults Undergoing Surgery: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

Las siguientes RS con meta-análisis evaluaron el uso de sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular con neostigmina, las cuales incluyeron hasta tres ECA (Carron et al. 2013, Castro et al. 2014, Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012) que incluyeron a pacientes con obesidad mórbida. No obstante, en cuatro de las RS, se incluyó al estudio de Carron et al., y Gaszynski como los únicos ECA que evaluaron la eficacia de sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes adultos con obesidad mórbida. En tal sentido, estos tres estudios serán evaluados individualmente en la sección de ECA del presente dictamen considerando que son los



únicos estudios que incluyen a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

- 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* (Hristovska et al. 2017). Es una RS con meta-análisis que incluyó tanto ECA como estudios observacionales para evaluar la eficacia y seguridad de sugammadex en adultos, tanto en artículos originales como en resúmenes de congresos. La RS incluyó a los estudios de Carron et al., 2013, Castro et al., 2014, Gaszynsky et al., 2012, Georgiou 2013 (resumen de congreso), que fueron los únicos que incluyeron a pacientes con obesidad mórbida. Para los análisis por subgrupos para TOFR>0.9 según dosis, se consideró a Gaszynsky et al., 2012 para la dosis de 2 mg/kg de sugammadex, y para la dosis de 4 mg/kg a Carron et. al., 2013 como estudios que incluyeron a pacientes con obesidad mórbida. No obstante, no se dispone de un análisis por subgrupos en pacientes con obesidad.
- Carron M, Zarantonello F, Lazzarotto N, Tellaroli P, Ori C. *Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: A meta-analysis* (Carron et al. 2017). Es una RS con meta-análisis que incluyó a los estudios de Carron et al., 2013 y Castro et al., 2014. Si bien estos dos estudios se realizaron en pacientes con obesidad mórbida, dentro de los hallazgos y conclusiones no se evaluaron los desenlaces incluidos dentro de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. *Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials* (Carron et al. 2016). No se dispone de un análisis por subgrupos en pacientes con obesidad.
- Abad-Gurumeta A, Ripolles-Melchor J, Casans-Frances R, Espinosa A, Martinez-Hurtado E, Fernandez-Perez C, et al. *A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade* (Abad-Gurumeta et al. 2015). no se dispone de un análisis por subgrupos en pacientes con obesidad.
- Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. *Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. The Cochrane database of systematic reviews* (Abrishami et al. 2009). Fue actualizada por la RS de Hristovska et al., 2017.





Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery (Carron et al. 2013).
- Castro DS, Jr., Leao P, Borges S, Gomes L, Pacheco M, Figueiredo P. *Sugammadex reduces postoperative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial* (Castro et al. 2014).
- Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. *Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia* (Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012).



Ensayos Clínicos en curso o no publicados en *ClinicalTrial.gov*

Se encontró un ensayo clínico de fase III en curso que responde a la pregunta PICO del presente dictamen. Dicho ensayo se inició el 2012 en Grecia y su situación actual de reclutamiento es desconocida. Fue registrado en ClinicalTrials con el código NCT01629394 y se titula "*Comparative Study of Sugammadex Versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade in Morbidly Obese Patients*".



Literatura sugerida por especialistas

Respiratory events with sugammadex vs. neostigmine following laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective pilot study assessing neuromuscular reversal strategies (Evron et al. 2017).

Es un estudio piloto prospectivo aleatorizado en pacientes sometidos a una laparoscopia por banda gástrica. Se incluyeron un total de 57 pacientes adultos de un centro de Israel. Un total de 25 pacientes recibieron neostigmina y 32 sugammadex. Dentro de los desenlaces no se reporta el TOFR ni la parálisis residual posoperatoria. Se reportó el TOF antes de la administración de la reversión.

Se reporta dentro de los resultados de la Tabla 2, la media de la SpO₂ (95.8 +/-0.01 con neostigmina y 96.7 +/- 0.14 con sugammadex, valor de p < 0.01) y la mínima SpO₂ (93 % con neostigmina y 94 % con sugammadex). No se reportaron diferencias en la frecuencia respiratoria, porcentaje de pacientes con frecuencia respiratoria menor de 10/minuto, y en el porcentaje de pacientes con frecuencia respiratoria anormal (menor 10 o mayor 20/minuto).

Finalmente, en las conclusiones del estudio, se menciona que, si bien se encontró una mayor saturación de oxihemoglobina postoperatoria, la importancia clínica de esta diferencia es cuestionable. Asimismo, se menciona que la falta de diferencia estadística



en las otras variables estudiadas puede deberse al bajo número de pacientes incluidos en los grupos, ya que se trata de un estudio piloto.

Parálisis neuromuscular residual postoperatoria en la unidad de recuperación postanestésica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, enero a marzo 2010 (Chiguala Mixán 2012).

Es un estudio observacional que tuvo como objetivo cuantificar la incidencia de parálisis residual (PR) y determinar su relación con el tiempo y reversión en la unidad de recuperación posanestésica (URPA).

Se incluyeron un total de 96 pacientes adultos del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Se usó neostigmina para reversión en 85 pacientes (88.5 %), antes de pasar a la URPA, de los cuales, un 35.5 % presentó una parálisis residual.

Este estudio fue sugerido por las especialistas para conocer la frecuencia de parálisis neuromuscular en el país. Al respecto, a nivel internacional, los resultados del estudio RECITE en Canadá obtuvieron 56.5 % de presentación de parálisis residual y en China en un 57.8 %. En tal sentido, tanto a nivel nacional como internacional, la frecuencia de parálisis neuromuscular es frecuente entre los pacientes que reciben neostigmina.



Frecuencia de parálisis residual de los bloqueadores neuromusculares en la unidad de recuperación post-anestésica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins febrero-junio 2012 (Soriano Soriano 2012).

Es un estudio observacional que tuvo como objetivo cuantificar la frecuencia de la parálisis residual de los bloqueadores neuromusculares competitivos en la unidad de recuperación post-anestésica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (URPA).

Se incluyeron un total de 384 pacientes programados y operados en el servicio de Cirugía General del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre febrero y junio de 2012. Se excluyeron a los pacientes con una desviación del peso ideal mayor del 30 %. La incidencia de parálisis residual fue del 51,56 %. La mayoría de pacientes recibió rocuronio (325 pacientes).

Con respecto a los resultados, los autores mencionan que la relación entre la parálisis residual y escala de Aldrete, tiene significancia estadística y reportan un "p: 0.31", lo cual resulta contradictorio al haber considerado como significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Por otro lado, los autores comparan la frecuencia de los bloqueadores neuromusculares frente al uso del rocuronio y vecuronio del cual no es estadísticamente significativo ($p: 0.223$).

Use of sugammadex in patients with obesity: a pooled analysis (Monk et al. 2017).

Es un estudio agrupado de 27 estudios que evaluó la relación entre la eficacia de sugammadex y el IMC, sin efectuar una comparación con neostigmina. En la conclusión



se menciona que no se requiere ajustar la dosis en pacientes obesos que aquellas que están aprobadas.

Cabe precisar que, este estudio no fue incluido debido a que, dentro de los 27 estudios analizados, se incluyen estudios distintos a un ECA de fase III, por ejemplo, se incluyen estudios clínicos de fase II (reportado en el material suplementario del estudio). Asimismo, dentro de este estudio no se reportó al estudio de Carron et al. 2013.

The use of sugammadex for bariatric surgery: analysis of recovery time from neuromuscular blockade and possible economic impact (De Robertis et al. 2016).

Es un estudio observacional, retrospectivo, de un servicio de salud de la Universidad de Naples Federico II (Italia). No evaluó el TOFR en la unidad de cuidados posanestésicos. Los valores reportados de SpO₂ a la admisión y egreso de la unidad de cuidados posanestésicos no reportaron diferencias estadísticas entre los grupos de estudio.

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 (Hristovska et al. 2017).

Es una revisión sistemática que fue identificada y que incluyó a los estudios reportados independientemente en el presente documento.

Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, Ori C. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials (Carron et al. 2016).

Es una revisión sistemática que fue identificada y que incluyó a los estudios reportados independientemente en el presente documento.

The use of sugammadex in obese patients (Carron, Parotto, and Ori 2012).

Se trata de una carta al editor comentando un estudio previamente publicado.

Neostigmine versus Sugammadex: Which, When, and How Much? (Kopman and Aaron 2010).

Se trata de una editorial que no incluye resultados de un estudio primario.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium. Sugammadex 100mg/mL (1mL, 2mL, 5mL) solution for injection (Bridion®) SMC No. (527/09) (Scottish Medicines Consortium 2013).

El grupo evaluador del *Scottish Medicines Consortium*, luego de una solicitud de reevaluación de sugammadex, aceptó su uso restringido dentro de *NHS Scotland*, para lo cual realizó una evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia, efectividad, seguridad y costo-efectividad de sugammadex para reversión de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Los resultados resumidos de la evaluación recomiendan el uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes con alto riesgo (ej. obesidad mórbida, enfermedad respiratoria avanzada o reserva respiratoria reducida, enfermedad coronaria avanzada, cirugía mayor de abdomen o tórax) o cuando se requiere una reversión rápida del bloqueo neuromuscular. La evaluación considera que sugammadex administrado luego de rocuronio o vecuronio, brinda una reversión más rápida del bloqueo neuromuscular moderado y profundo que con un agente anticolinesterásico. Asimismo, consideran que sugammadex es significativamente más costoso que el tratamiento convencional usado para revertir el bloqueo neuromuscular.

Cabe precisar que, la evidencia reportada dentro de la ETS no incluye a pacientes con obesidad mórbida ni resultados específicos para la población de la pregunta PICO del presente dictamen.

Los resultados de la ETS incluyen una recomendación general de sugammadex en pacientes de alto riesgo, sin incluir evidencia específica para los pacientes mencionados a manera de ejemplo como de alto riesgo o para justificar el beneficio que se obtendría con su uso en pacientes con obesidad mórbida.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Castro DS, Jr., Leao P, Borges S, Gomes L, Pacheco M, Figueiredo P. Sugammadex reduces postoperative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial (Castro et al. 2014).

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, y unicéntrico, en el cual se comparó una escala de dolor (escala visual analógica) en la unidad de cuidado postanestésico entre pacientes que recibieron sugammadex versus neostigmina, luego de una cirugía laparoscópica bariátrica.



Se incluyeron un total de 88 pacientes adultos con obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²) que fueron sometidos a anestesia general usando propofol para la inducción y remifentanilo para analgesia. No se mencionan los criterios de inclusión usados para la selección de los pacientes, y según los criterios de inclusión reportados, no se excluyó a ningún paciente elegible. De esta manera, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos de experimentación. Un grupo (n=44) recibió sugammadex 2 mg/kg de peso corporal corregido (PCC = peso ideal + 0.4*(peso real - peso ideal)) (De Baerdemaeker, Mortier, and Struys 2004), y el segundo grupo (n=44), recibió neostigmina 0.05 mg/kg de PCC más atropina 0.02 mg/kg de PCC.

Se consideró a la escala modificada de Aldrete mayor o igual a nueve puntos como confirmación de la recuperación posanestésica (Tabla 2).

Tabla 2. Escala de recuperación posanestésica de Aldrete modificada.

Índice/Descripción	Puntaje
Actividad	
Mueve las cuatro extremidades	2
Mueve sólo dos extremidades	1
No mueve ninguna extremidad	0
Respiración	
Respira profundo, tose libremente	2
Disnea con limitación para toser	1
Apnea	0
Circulación	
Presión arterial <20 % del nivel preanestésico	2
Presión arterial de 21 a 49 % del nivel preanestésico	1
Presión arterial >50 % del nivel preanestésico	0
Conciencia	
Completamente despierto	2
Responde al ser llamado	1
No responde	0
Oxigenación	
Mantiene > 92 % SaO ₂ en aire	2
Necesita inhalar O ₂ para mantener SaO ₂ de 90 %	1
SaO ₂ < 90 % aun inhalando oxígeno	0

Como puede apreciarse, dentro de esta escala se evalúa la saturación de oxígeno; sin embargo, sus resultados no fueron reportados como un desenlace individual y por consiguiente la información que brinda este estudio no permite responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery (Carron et al. 2013).

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, unicéntrico y con asignación de la intervención por un investigador mediante la apertura de un sobre sellado antes de la cirugía, en el cual se evaluó el uso de sugammadex versus neostigmina durante la recuperación de la inducción profunda con vecuronio.

Se incluyeron un total de 40 pacientes adultos (≥ 18 años) con obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) programados para una cirugía de remoción laparoscópica de una banda gástrica ajustable bajo anestesia general usando rocuronio para intubación endotraqueal y mantenimiento del bloqueo neuromuscular. Asimismo, cabe precisar que dentro de los criterios de exclusión se encuentran pacientes con escala del estado físico >3 de la ASA (*American Society of Anesthesiologist*), y dificultad para intubación endotraqueal. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos de experimentación. Un grupo ($n=20$) recibió sugammadex 4 mg/kg de peso corporal, y el segundo grupo ($n=20$), recibió neostigmina 70 ug/kg de peso corporal magro (dosis total $\leq 5 \text{ mg}$) más atropina 10 ug/kg (dosis total $\leq 1 \text{ mg}$). Respecto a la conformación de los grupos, existen dudas respecto a si la población estudiada estuvo conformada solo por mujeres, considerando que en el resumen así lo menciona, sin embargo, en la Tabla 1 se reporta que se incluyeron seis hombres en cada grupo.

El desenlace primario fue la diferencia en los tiempos de anestesia entre los grupos. Conjuntamente, los desenlaces secundarios que se evaluaron fueron la diferencia en los niveles de saturación de oxígeno, y el TOFR después de la admisión al PACU y capacidad de deglutir luego de la extubación.

Es de resaltar que, el manejo anestésico fue realizado por un único anestesiólogo y autor principal del estudio (Michele Carron), que a su vez, dentro de los conflictos de interés declarados, menciona haber recibido financiamiento por la compañía farmacéutica fabricante de sugammadex. Asimismo, la asignación de la intervención también fue brindada por un autor del estudio (Carlo Ori) que recibió financiamiento por la compañía farmacéutica fabricante de sugammadex.

Los autores mencionan que el estudio tuvo un cálculo muestral basado en diez pacientes con obesidad mórbida, estimando que se requieren tres pacientes para el desenlace primario, y 17 pacientes en cada grupo para los desenlaces secundarios. No obstante no citan a ningún estudio ni se brindan mayores detalles acerca del contexto en el que se obtuvieron los datos de los diez pacientes. Por lo tanto, existe incertidumbre acerca de si se contaban con un número adecuado de pacientes que permita detectar cambios debidos a la intervención (poder del estudio).

Resultados en el TOFR ≥ 0.9

Se obtuvo que todos los pacientes que recibieron sugammadex obtuvieron un TOFR ≥ 0.9 dentro de los seis minutos de administrado sugammadex, y el 75 % lo





obtuvieron entre 30 y 60 minutos luego de la administración de neostigmina, y el 25 % restante requirió más de 60 minutos.

Además, se reportan los resultados del TOFR en la unidad de cuidado posanestésico, siendo de 96 ± 8 para el grupo que recibió neostigmina, y de 112 ± 14 para el grupo sugammadex ($p < 0.0001$).

Si bien las diferencias en las medias del TOFR en la unidad de cuidado posanestésico fueron estadísticamente significativas, se debe tener en cuenta que, el TOFR no fue considerado como un desenlace primario y que este desenlace ha sido considerado desde hace muchos años como un desenlace subrogado en reversión neuromuscular (Koppman 1997, Kopman and Brull 2013). En tal sentido, a la fecha no se disponen de estudios que validen o correlacionen si los pacientes con obesidad mórbida que llegan más rápido a un $\text{TOFR} \geq 0.9$ experimentarían menores eventos adversos comparados con aquellos que lo hicieron en un mayor periodo de tiempo o menor TOFR.



Resultados en el porcentaje de la SpO_2

Se obtuvo un valor en el porcentaje de la SpO_2 en sala de recuperación de 94.4 ± 4 en el grupo que recibió neostigmina, y de 97 ± 2.3 en pacientes con sugammadex ($p=0.018$). No obstante, según estas cifras, los pacientes no se encontrarían en hipoxemia y si se obtienen las diferencias de las medias se obtendría una diferencia de -2.6 puntos porcentuales con intervalo de confianza 95 %: -4.69 a -0.51 ($p=0.016$) (Sintaxis en Stata versión 14.2: *ttesti 20 94.4 4 20 97 2.3*); por lo tanto, los resultados de este desenlace secundario estarían dentro de los valores normales esperados para la población PICO de interés.



Resultados en seguridad

No se reportó información sobre la seguridad de sugammadex en el artículo publicado.

Finalmente, no se reporta información acerca del registro del estudio en *ClinicalTrials* (<https://clinicaltrials.gov/>) o en el *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch/>) de la Organización Mundial de la Salud.

Gaszynski T, Szewczyk T, Gaszynski W. Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia (Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012).

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, y unicéntrico, en el cual se evaluó la efectividad de sugammadex y neostigmina en el tiempo de recuperación de la función neuromuscular inducida con rocuronio para la prevención de la curarización residual posoperatoria (CRPO).

Se incluyeron un total de 70 pacientes adultos (≥ 19 años) con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) sometidos a una cirugía bariátrica electiva. Se excluyeron pacientes

concientes con enfermedades musculares concomitantes y cardiopatías severas (Escala New York Heart Association >2). Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria en dos grupos de experimentación. Un grupo (n=35) recibió sugammadex 2 mg/kg de PCC, y el segundo grupo (n=35), recibió neostigmina 0.05 mg/kg de PCC más atropina 0.02 g/kg de PCC. El desenlace evaluado fue el tiempo para lograr el TOFR por un investigador cegado y la función neuromuscular fue monitorizada mediante acelerometría (TOF-Watch Device).

Es de resaltar que, no se reporta si el responsable del manejo anestésico fue realizado por un miembro del equipo de investigadores, ni cómo se realizó la asignación de la intervención. Por otro lado, existían potenciales conflictos de interés con el autor principal del estudio quién recibió pagos por parte de la compañía farmacéutica que manufactura la tecnología.

Los autores no reportan la realización de un cálculo muestral y no se proporciona información sobre eventos adversos. Por lo tanto, existe incertidumbre acerca de si se contaban con un número adecuado de pacientes que permita detectar cambios debidos a la intervención (poder del estudio).

Resultados en el $TOF \geq 0.9$

Se obtuvo que el tiempo para lograr un TOFR fue de 2 minutos con 44.1 segundos en el grupo de sugammadex, y de 9 minutos con 37.7 segundos en el grupo que recibió neostigmina ($p < 0.05$). Asimismo, el TOF en la unidad de cuidado posanestésico fue de 109.8 % en pacientes que recibieron sugammadex, y de 85.5 % en pacientes del grupo de neostigmina ($p < 0.05$).

Resultados en seguridad

No se reportó información sobre la seguridad de sugammadex en el artículo publicado.

Finalmente, no se reporta información acerca del registro del estudio en *ClinicalTrials* (<https://clinicaltrials.gov/>) o en el *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch/>) de la Organización Mundial de la Salud.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión en relación a la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto al uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general. En tal sentido, se identificaron una ETS, y tres ECA fase III.

Con respecto a la ETS realizada por SMC, esta recomienda el uso restringido para sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes con alto riesgo. Dentro de estos pacientes se ejemplifica a aquellos con obesidad mórbida, enfermedad respiratoria avanzada o reserva respiratoria reducida, enfermedad coronaria avanzada, cirugía mayor de abdomen o tórax, o cuando existe la necesidad de una reversión rápida del bloqueo neuromuscular sin especificar cuáles serían estas situaciones. Además, considera que el uso de sugammadex es significativamente más costoso que el tratamiento convencional usado en la reversión del bloqueo neuromuscular. Si bien las recomendaciones del SMC a favor del uso de sugammadex, incluyen a pacientes de alto riesgo y dentro de estos a pacientes con obesidad mórbida, no se hace referencia a estudios que sustenten la recomendación o resultados de costo-efectividad en pacientes con obesidad mórbida.

Dentro del proceso de revisión de literatura, se pudo identificar un total de cinco RS con meta-análisis que evaluaron el uso de sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular con neostigmina (Hristovska et al. 2017, Carron et al. 2017, Carron et al. 2016, Abad-Gurumeta et al. 2015, Abrishami et al. 2009); no obstante, luego de ser revisadas a texto completo se decidió no incluirlas para reportar y evaluar individualmente los ECA que incluyeron a pacientes con obesidad mórbida (población de la pregunta PICO del presente dictamen) sometidos a anestesia general en el contexto de una cirugía bariátrica. Asimismo, dos de estas RS provienen de autores con potenciales conflictos de interés, que recibieron financiamiento de los fabricantes de la tecnología evaluada, así como también, diseñaron y participaron de uno de los estudios incluidos en cuatro RS que evaluó al TOFR como un desenlace secundario. De las RS mencionadas, solo Hristovska et al. 2017 contiene al detalle la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos y que se mencionan más adelante.

De los tres ECA evaluados; el estudio de Castro et al., 2014, no reporta los resultados de la saturación de oxígeno como una variable individual, sino como parte de un sistema de puntuación (Escala de recuperación posanestésica de Aldrete modificada), lo cual impide evaluar si existieron diferencias entre las medias o medianas obtenidas para cada grupo de comparación. En tal sentido, si bien el estudio se realizó en pacientes con obesidad mórbida, los resultados de este estudio no permiten responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

Los otros dos estudios (Carron et al. 2013, Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012), tuvieron como tamaños muestrales a 40 pacientes y 70 pacientes, sin haber determinado previamente si estos tamaños son adecuados o no, de modo que, sea el



número necesario para ver diferencias y una precisión adecuada de los resultados con la finalidad de que no se vea afectada la validez interna del estudio (Manterola and Otzen 2015). Del mismo modo, la participación de los investigadores en el estudio podría haber alterado el enmascaramiento de las mediciones, considerando que esta participación involucró la administración de la anestesia y de los agentes de reversión del bloqueo neuromuscular, o la medición del TOF.



Los estudios de Carron et al. (2013) y Gaszynski, Szewczyk, y Gaszynski (2012) evaluaron y reportaron resultado del TOFR. Si bien se encontraron diferencias significativas en las medias del TOFR en la unidad de cuidado posanestésico, su evaluación no fue considerada como un desenlace primario y hasta la fecha existe incertidumbre acerca de su validez y correlación con eventos adversos derivados del bloqueo neuromuscular prolongado (Kopman and Brull 2013). Siendo así, surge la interrogante de si un paciente con obesidad mórbida que llega más rápido a un TOFR>0.9 experimentaría menores eventos adversos, comparado con uno que lo haga en un mayor periodo de tiempo o menor TOFR.



Respecto al TOFR se realizó una búsqueda específica en PubMed² para evaluar la relación en el TOFR y la incidencia de parálisis neuromuscular residual posoperatoria. Así, una RS con meta-análisis, publicada por Naguib *et al.*, que incluyó un total de 24 estudios (13 ECA y 11 observacionales) con 3375 pacientes en los cuales se usó principalmente como agente antagónico a neostigmina o piridostigmina. Esta RS reporta que el uso de un monitoreo de la función neuromuscular no tuvo ningún efecto significativo sobre la incidencia de parálisis neuromuscular residual posoperatoria, sea para un TOFR<0.7 o TOFR<0.9. En consecuencia, estos resultados mantienen la incertidumbre acerca del rol que desempeña el TOFR para la prevención de un desenlace de interés en anestesiología como es la aparición de parálisis neuromuscular residual posoperatoria. Por lo tanto, queda pendiente validar en futuras investigaciones, si el TOFR es una medida subrogada o que se correlaciona con la aparición de eventos adversos.

Por otro lado, los resultados del estudio de Carron et al., 2013, y Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012, difieren en cuanto a la dosis de sugammadex y neostigmina más atropina que se utilizó. Así, en el primer estudio se usó sugammadex 4 mg/kg de peso corporal total y neostigmina 70 ug/kg de peso corporal magro (dosis total ≤5 mg) más atropina 10 ug/kg (dosis total ≤1 mg); y, para el segundo estudio se utilizó, sugammadex 2 mg/kg de PCC, y neostigmina 0.05 mg/kg de PCC más atropina 0.02 g/kg de PCC. Complementariamente, los resultados en los tiempos del TOFR difieren notoriamente en los estudios, reportando para sugammadex un TOFR de 2 minutos 44.1 segundos en el estudio de Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012, y dentro de los seis minutos en el estudio de Carron et al. 2013. De igual modo, en el caso de neostigmina, se obtuvo un TOFR de 9 minutos 37.7 segundos en el estudio de Gaszynski, Szewczyk, and

² Estrategia de búsqueda: ("Neuromuscular Monitoring" [mesh] OR "Neuromuscular Monitoring"[tiab] OR Train of Four[tiab]) AND ("postoperative residual curarisation"[tiab] OR PORC[tiab]).



Gaszynski 2012, y un 20 % requirió más de 60 minutos en el estudio de Carron et al. 2013.

Ninguno de los estudios menciona que fue registrado dentro de una base de datos de ensayos clínicos y si se dispone de acceso a la versión completa del protocolo de investigación, tal como lo recomienda las guías CONSORT del año 2010 (Schulz, Altman, and Moher 2010). Asimismo, estos estudios no se encontraron registrados en *ClinicalTrials* (<https://clinicaltrials.gov/>) en el *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP, <http://apps.who.int/trialsearch/>) de la Organización Mundial de la Salud. En consecuencia, no se puede obtener mayor información a la reportada en los artículos publicados que pueda ser evaluada (Carron et al. 2013, Gaszynski, Szewczyk, and Gaszynski 2012).

En lo que respecta al perfil de seguridad del uso de sugammadex en pacientes con obesidad mórbida, la escasa evidencia disponible no reporta información acerca de los eventos adversos de interés ni eventos adversos serios, incluidos en la pregunta PICO del presente dictamen, para una población con alto riesgo de complicaciones ante patologías quirúrgicas o cuando se someten a procedimientos quirúrgicos. En consecuencia, existe incertidumbre de los riesgos que se tendría con el uso de sugammadex en este grupo de pacientes.

En cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo de estos estudios según la RS de Hristovska et al., 2017, considera que el estudio de Carron 2013 presenta un alto riesgo de sesgo debido a los conflictos de interés de los autores (Michele Carron, Mirto Foletto, y Carlo Ori) por haber recibido fondos de MSD y Johnson & Johnson; un riesgo incierto de sesgo en el cegamiento de los participantes, en el personal y en la evaluación del desenlace primario; y un bajo riesgo de sesgo en los otros aspectos evaluados por los autores de la RS. Cabe resaltar, que en la RS se considera que se enrolaron 40 mujeres con obesidad mórbida, no obstante, al revisar la Tabla 1 del estudio de Carron 2013 menciona que también se incluyeron hombres. Respecto al estudio de Gaszynski 2011, la evaluación de riesgo de sesgo, se considera un riesgo bajo para desenlaces con datos incompletos, y todos los demás aspectos evaluados son considerados como de riesgo incierto. Asimismo, para este estudio se precisa que, no existe información para el cálculo del tamaño de muestra.

En suma, la evidencia disponible respecto al uso de sugammadex para la población de la pregunta PICO de interés, tiene un alto grado de incertidumbre, no puede ser interpretada adecuadamente para desenlaces individuales de interés, y proviene de estudios que no han sido bien diseñados para evaluar su eficacia y seguridad.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que los estudios que evaluaron el uso sugammadex tiene sus limitaciones y se reportan resultados con base en un desenlace subrogado, sería una tecnología sanitaria que, con un mayor costo (S/ 1158.63 vs S/ 6.6), no estaría claro el balance riesgo-beneficio frente a los agentes convencionales usados en

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

reversión del bloqueo neuromuscular que se disponen dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.





VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.
- A la fecha, la evidencia acerca del uso de sugammadex en la población de la pregunta PICO de interés, recaen sobre dos estudios con bajo número de pacientes y que deben ser interpretados teniendo en cuenta sus diversas limitaciones metodológicas.
- Dentro de las principales limitaciones de los estudios que evaluaron el uso de sugammadex en pacientes con obesidad mórbida, se tiene al pequeño tamaño muestral que incluyeron sin precisar mayores detalles de si estos tamaños son adecuados o no, de modo que, sea el número necesario para ver diferencia para desenlaces de importancia. Esto, junto con los sesgos que pueden atribuirse a que los investigadores formaron parte del proceso de asignación de la intervención, así como del proceso de administración de anestésicos y de las intervenciones; no permitiría tener la certeza de si las tecnologías comparadas son iguales o diferentes entre sí.
- Además, se debe tener en consideración que no se dispone de evidencia que demuestre desde la perspectiva del paciente, que los resultados de un desenlace subrogado como el TOF en reversión neuromuscular de pacientes con obesidad mórbida, sean válidos o se correlacionan con una menor frecuencia de eventos adversos posanestésicos.
- Adicional a los estudios reportados, la ETS disponible en relación a la tecnología evaluada no sustenta con base en evidencia la recomendación de uso restringido de sugammadex en pacientes con alto riesgo y considera que su utilización es significativamente más costosa que su comparador convencional (neostigmina).
- A la fecha, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar un beneficio neto a favor del uso de sugammadex, en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² sometidos a cirugía bajo anestesia general, sobre desenlaces de relevancia, tales como, la presencia de hipoxemia posanestésica o de eventos adversos serios. Siendo así, no se justificaría la inversión de recursos en una tecnología sanitaria con elevado costo (174 veces más) sin tener certeza de los beneficios adicionales que se logran frente al uso de neostigmina más atropina (incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud).
- Por lo expuesto, y con la evidencia disponible sobre la tecnología evaluada en pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m², el Instituto de Evaluación de Tecnologías en



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de sugammadex comparado con neostigmina en pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general.



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en el grupo de pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bajo anestesia general, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abad-Gurumeta, A., J. Ripolles-Melchor, R. Casans-Frances, A. Espinosa, E. Martinez-Hurtado, C. Fernandez-Perez, J. M. Ramirez, F. Lopez-Timoneda, and J. M. Calvo-Vecino. 2015. "A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade." *Anaesthesia* 70 (12):1441-52. doi: 10.1111/anae.13277.

Abdelaal, Mahmoud, Carel W. le Roux, and Neil G. Docherty. 2017. "Morbidity and mortality associated with obesity." *Annals of Translational Medicine* 5 (7):161. doi: 10.21037/atm.2017.03.107.

Abrishami, A., J. Ho, J. Wong, L. Yin, and F. Chung. 2009. "Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade." *Cochrane Database Syst Rev* (4):Cd007362. doi: 10.1002/14651858.CD007362.pub2.

Adams, J. P., and P. G. Murphy. 2000. "Obesity in anaesthesia and intensive care." *Br J Anaesth* 85 (1):91-108.

Boon, Martijn, Christian Martini, and Albert Dahan. 2018. "Recent advances in neuromuscular block during anesthesia." *F1000Research* 7:167. doi: 10.12688/f1000research.13169.1.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016. "Sugammadex for Adults Undergoing Surgery: Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines." CADTH. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/may-2016/RC0781%20Sugammadex%20for%20Adults%20Final.pdf>.

Carron, M., E. Parotto, and C. Ori. 2012. "The use of sugammadex in obese patients." *Can J Anaesth* 59 (3):321-2. doi: 10.1007/s12630-011-9651-y.

Carron, M., S. Veronese, M. Foletto, and C. Ori. 2013. "Sugammadex allows fast-track bariatric surgery." *Obes Surg* 23 (10):1558-63. doi: 10.1007/s11695-013-0926-y.

Carron, M., F. Zarantonello, N. Lazzarotto, P. Tellaroli, and C. Ori. 2017. "Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: A meta-analysis." *J Clin Anesth* 39:38-44. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.004.

Carron, M., F. Zarantonello, P. Tellaroli, and C. Ori. 2016. "Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials." *J Clin Anesth* 35:1-12. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.06.018.

Castro, D. S., Jr., P. Leao, S. Borges, L. Gomes, M. Pacheco, and P. Figueiredo. 2014. "Sugammadex reduces postoperative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial." *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 24 (5):420-3. doi: 10.1097/sle.0000000000000049.

Chiguala Mixán, Edward. 2012. "Parálisis neuromuscular residual postoperatoria en la unidad de recuperación postanestésica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, enero a marzo 2010." *Actas peru. anestesiología* 20 (1):8-12.

Cordero Escobar, Idoris. 2013. "Recuperación o emergencia de la anestesia general...un momento crucial %J Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación." 12:189-191.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

De Baerdemaeker, Luc E. C., Eric P. Mortier, and Michel M. R. F. Struys. 2004. "Pharmacokinetics in obese patients." *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 4 (5):152-155. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh042.

De Robertis, E., G. Zito Marinosci, G. M. Romano, O. Piazza, M. Iannuzzi, F. Cirillo, S. De Simone, and G. Servillo. 2016. "The use of sugammadex for bariatric surgery: analysis of recovery time from neuromuscular blockade and possible economic impact." *Clinicoecon Outcomes Res* 8:317-22. doi: 10.2147/ceor.S109951.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018a. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. RS EE02006." accessed 18 de septiembre de 2018.

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú,. 2018b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. RS EE05873." accessed 18 de septiembre de 2018.

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dorian, Robert S. 2014. "Anesthesia for the Surgical Patient." In *Schwartz's Principles of Surgery, 10e*, edited by F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews and Raphael E. Pollock. New York, NY: McGraw-Hill Education.

European Medicines Agency. 2015. "Bridion." EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf.

Evron, S., Y. Abelansky, T. Ezri, and A. Izakson. 2017. "Respiratory events with sugammadex vs. neostigmine following laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective pilot study assessing neuromuscular reversal strategies." *Rom J Anaesth Intensive Care* 24 (2):111-114. doi: 10.21454/rjaic.7518.242.evr.

Fabregat López, Joaquín, César Augusto Candia Arana, and Caridad Greta Castillo Monzón. 2012. "La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares." *Revista Colombiana de Anestesiología* 40 (4):293-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rca.2012.05.001>.

Food and Drug Administration. 2015. "Bridion® (sugammadex)." FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf.

Gaszynski, T., T. Szewczyk, and W. Gaszynski. 2012. "Randomized comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia." *Br J Anaesth* 108 (2):236-9. doi: 10.1093/bja/aer330.

Hristovska, A. M., P. Duch, M. Allingstrup, and A. Afshari. 2017. "Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (8). doi: 10.1002/14651858.CD012763.

Jense, H. G., S. A. Dubin, P. I. Silverstein, and U. O'Leary-Escolas. 1991. "Effect of obesity on safe duration of apnea in anesthetized humans." *Anesth Analg* 72 (1):89-93.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

Jones, Christopher W., Lukas G. Keil, Mark A. Weaver, and Timothy F. J. Systematic Reviews Platts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." 3 (1):126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Kabon, Barbara, Angelika Nagele, Dayakar Reddy, Chris Eagon, James W. Fleshman, Daniel I. Sessler, and Andrea Kurz. 2004. "Obesity Decreases Perioperative Tissue Oxygenation." *Anesthesiology* 100 (2):274-280.

Kopman, Aaron F., and Brull Sorin J.. 2013. "Is Postoperative Residual Neuromuscular Block Associated with Adverse Clinical Outcomes? What Is the Evidence?" *J Current Anesthesiology Reports* Brull 3 (2):114-121. doi: 10.1007/s40140-013-0009-6.

Koppman, Aaron F. 2010. "Neostigmine versus Sugammadex: Which, When, and How Much?" *Anesthesiology* 113 (5):1010-1011. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f41847.

Koppman, Aaron F. 1997. "Surrogate Endpoints and Neuromuscular Recovery" *Anesthesiology* 87 (5):1029-1031.

Littleton, S. W. 2012. "Impact of obesity on respiratory function." *Respirology* 17 (1):43-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02096.x.

Manterola, Carlos, and Tamara Otzen. 2015. "Los Sesgos en Investigación Clínica %J International Journal of Morphology." 33:1156-1164.

Manuel Moreno, G. 2012. "Definición y clasificación de la obesidad." *Revista Médica Clínica Las Condes* 23 (2):124-128. doi: 10.1016/S0716-8640(12)70288-2.

Mittendorfer, Bettina, and Linda R. Peterson. 2008. "Cardiovascular Consequences of Obesity and Targets for Treatment." *Drug discovery today. Therapeutic strategies* 5 (1):53-61. doi: 10.1016/j.ddstr.2008.07.001.

Monk, T. G., H. Rietbergen, T. Woo, and H. Fennema. 2017. "Use of Sugammadex in Patients With Obesity: A Pooled Analysis." *Am J Ther* 24 (5):e507-e516. doi: 10.1097/mjt.0000000000000305.

Naguib, M., A. F. Kopman, and J. E. Ensor. 2007. "Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis." *Br J Anaesth* 98 (3):302-16. doi: 10.1093/bja/ael386.

Nightingale, C. E., M. P. Margaron, E. Shearer, J. W. Redman, D. N. Lucas, J. M. Cousins, W. T. A. Fox, N. J. Kennedy, P. J. Venn, M. Skues, D. Gabbott, U. Misra, J. J. Pandit, M. T. Popat, and R. Griffiths. 2015. "Peri-operative management of the obese surgical patient 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia." *Anaesthesia* 70 (7):859-876. doi: 10.1111/anae.13101.

Schardt, Connie, Martha B. Adams, Thomas Owens, Sheri Keitz, and Paul Fontelo. 2007. "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions." *BMC Medical Informatics and Decision Making* 7:16-16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.

Schulz, Kenneth F., Douglas G. Altman, and David Moher. 2010. "CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials." *Journal of Clinical Epidemiology* 63 (8):834-840. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.02.005.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

Scottish Medicines Consortium. 2013. "Sugammadex 100mg/mL (1mL, 2mL, 5mL) solution for injection (Bridion®) SMC No. (527/09)." SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2334/sugammadex_bridion_final_february_2013_for_website.pdf.

Soriano Soriano, Norman Pavel. 2012. "Frecuencia de parálisis residual de los bloqueadores neuromusculares en la Unidad de Recuperación post-anestésica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins febrero-junio 2012." Médico Cirujano, Universidad San Martín de Porres.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

TABLA 1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	obesity[mesh] OR "Obesity, Morbid"[mesh] OR obesit*[tiab] OR obese[tiab]	305997
	#2	sugammadex[supplementary concept] OR sugammadex[tiab] OR bridion[tiab] OR "org 25969"[tiab]	906
	#3	#1 AND #2	40

Base de datos	MEDLINE via OVID (http://ovidsp.ovid.com) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	obesity.sh OR obesity, morbid.sh OR obesit*.mp OR obese.mp	307061
	#2	sugammadex.mp OR bridion.mp OR org 25969.mp	906
	#3	#1 AND #2	41

Base de datos	EMBASE (https://www.embase.com) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	'obesity'/exp OR obesit* OR obese	553890
	#2	sugammadex/exp OR sugammadex OR bridion OR 'org 25969'	1740
	#3	#1 AND #2	156

Base de datos	Web of Science (Colección principal) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	TS=("obesity" OR obesit* OR obese)	342652
	#2	TS=(sugammadex OR bridion OR "org 25969")	975
	#3	#1 AND #2	48

Base de datos	Scopus (https://www.scopus.com/) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS (obesity OR obesit* OR obese) OR TITLE-ABS-KEY (obesity OR obesit* OR obese)	423362



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 054-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX COMPARADO CON NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA SOMETIDOS A CIRUGÍA BAJO ANESTESIA GENERAL

	#2	INDEXTERMS (sugammadex OR bridion OR {org 25969}) OR TITLE-ABS-KEY (sugammadex OR bridion OR {org 25969})	1472
	#3	#1 AND #2	111



Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Obesity] explode all trees	11495
	#2	obesity*	28495
	#3	#1 OR #2	28565
	#4	sugammadex	361
	#5	#3 AND #4	20



Base de datos	Centre for Reviews and Dissemination-CRD (https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	sugammadex	9

Base de datos	TRIP (https://www.tripdatabase.com/) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	obesity OR obese	27438
	#2	sugammadex	269
	#3	#1 AND #2	10

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 10 de septiembre de 2018		Resultado
Estrategia	#1	sugammadex	34