



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
 MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	SUGAMMADEX
Nombre comercial y presentaciones:	BRIDION® (Schering-Plough). Vial 200 mg (100 mg/ml); 2 ml. PVL + IVA 4% = 76,96 €. Vial 500 mg (100 mg/ml); 5 ml. PVL + IVA 4% = 192,40 €.
Condiciones de dispensación:	Uso Hospitalario.
Procedimiento de autorización:	Centralizado EMEA.
Fecha de autorización:	14/10/2008.
Código ATC / DDD:	V03AB: Antídotos.
Excipientes de declaración obligatoria:	Ácido clorhídrico 3,7 % y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH). Cada ml contiene 9,7 mg de sodio*.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes quirúrgicos que requieren anestesia a menudo reciben un fármaco bloqueante neuromuscular junto con el régimen anestésico. El bloqueo neuromuscular induce una parálisis temporal que permite la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, favoreciendo el acceso quirúrgico seguro a determinados órganos y tejidos.

Los bloqueantes neuromusculares comercializados se pueden clasificar según su mecanismo de acción, estructura química, e inicio y duración del efecto, tal como refleja la siguiente tabla:

Medicamento	Tipo	Estructura química	Inicio de acción	Duración
Succinilcolina=suxametonio (Anectine®)	Despolarizante	Diacetilcolina	Muy rápido	Ultracorta
Rocuronio (Esmeron®)	No despolarizante	Aminoesteroide	Rápido	Intermedia
Vecuronio (Norcuron®)	No despolarizante	Aminoesteroide	Intermedio	Intermedia
Atracurio (Tracrium®)	No despolarizante	Bencilisoquinolina	Intermedio	Intermedia
Cis-atracurio (Nimbex®)	No despolarizante	Bencilisoquinolina	Lento	Intermedia-larga

Los bloqueantes no despolarizantes pueden requerir el uso de agentes reversores del bloqueo, que minimicen los efectos postoperatorios del bloqueo neuromuscular residual, como hipoventilación, obstrucción aérea e hipoxia. Los fármacos actualmente disponibles para revertir el bloqueo neuromuscular son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (neostigmina, edrofonio), pero tienen el inconveniente de actuar tanto a nivel de receptores nicotínicos como muscarínicos, asociándose a efectos adversos tales como hipotensión, bradicardia, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción. La adición de un fármaco antimuscarínico como la atropina o el glicopirrolato** busca contrarrestar esta actividad, pero su uso conlleva la aparición de otros efectos adversos como visión borrosa, taquicardia, sequedad de boca, etc. Además los agentes anticolinesterásicos no son útiles para revertir el bloqueo profundo, necesitan de una recuperación parcial espontánea para poder ser eficaces, y tienen una duración de acción limitada lo que en ocasiones puede conducir a que se produzca una parálisis residual.

El sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada diseñada para revertir el bloqueo inducido por los relajantes musculares no despolarizantes aminoesteroideos, rocuronio y vecuronio.

* Una dosis de 16 mg/kg supondría aproximadamente 5 meq de ClNa, o 35 ml de ClNa 0,9%

**No comercializado en España. Disponible como medicamento extranjero: Robinul®

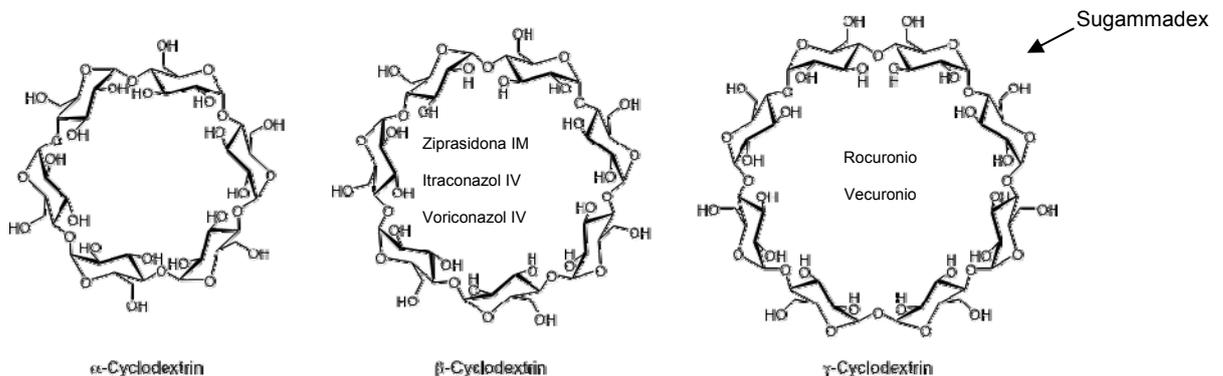
INDICACIONES APROBADAS¹

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

Para la población pediátrica: sólo se recomienda el uso de sugammadex en niños y adolescentes para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes neuromusculares no despolarizantes de origen esteroideo.



La administración intravenosa de sugammadex provoca la formación en el plasma de complejos solubles con rocuronio o vecuronio, ocasionando una rápida disminución de la concentración plasmática libre de éstos, lo cual origina un gradiente de concentración entre la unión neuromuscular y el compartimento plasmático. En consecuencia, se reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular, lo que origina la reversión del bloqueo. El complejo sugammadex-rocuronio/vecuronio es inactivo, y se elimina del organismo según las propiedades farmacocinéticas del sugammadex.

Sugammadex no actúa sobre la succinilcolina ni sobre los relajantes musculares del tipo bencilisoquinolínico.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosis terapéuticas (2-16 mg/kg), cuando se administra en forma de bolus intravenoso.

El volumen de distribución es de aproximadamente 11 a 14 litros. Ni el sugammadex ni los complejos que forma con rocuronio o vecuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos.

Sugammadex no se metaboliza y se elimina de forma inalterada por la orina. La semivida de eliminación es de 1,8 horas y el aclaramiento plasmático de aproximadamente 88 ml/min. Más del 90% de la dosis es excretada antes de 24 horas.

El sugammadex se elimina de forma más lenta en pacientes con una tasa de filtración glomerular disminuida (insuficiencia renal y ancianos).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Se recomienda aplicar una técnica de monitorización neuromuscular apropiada para controlar la recuperación del bloqueo neuromuscular, así como la vigilancia del paciente en el post-operatorio inmediato para detectar efectos inesperados como la reaparición del bloqueo.

La dosis de sugammadex a administrar depende del nivel de bloqueo neuromuscular a revertir, y no depende del régimen de anestesia aplicado.

La dosificación de sugammadex para revertir los diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducidos por rocuronio o vecuronio es la siguiente:

Reversión de rutina:

Bloqueo moderado.

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 *** tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

Bloqueo profundo.

Se recomienda una dosis de 4 mg/kg si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del contaje post-tetánico (PTC) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio:

Se recomienda una dosis de 16 mg/kg.

No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso de que se volviera a producir un bloqueo post-operatorio después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis adicional de 4 mg/kg de sugammadex.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:

Debe respetarse un tiempo de espera de 24 horas desde la administración del tratamiento con sugammadex. En caso de necesitar una recurización se recomienda utilizar un bloqueante de tipo no esteroideo.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en $ClCr > 30$ ml/min. En pacientes con insuficiencia renal grave ($ClCr < 30$ ml/min), incluyendo pacientes que requieren diálisis no se recomienda su uso debido a la escasa experiencia disponible.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque los tiempos de recuperación son más lentos deben seguirse las mismas recomendaciones posológicas.

Obesidad:

Se recomienda utilizar el peso corporal real**** para el cálculo de la dosis.

Insuficiencia hepática:

En insuficiencia hepática leve a moderada no se requieren ajustes de dosis. Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben ser tratados con mucha precaución.

Niños y adolescentes (2-17 años):

Para la reversión de rutina del bloqueo inducido por rocuronio (el vecuronio no se ha probado en pacientes pediátricos) cuando reaparece el T2 se recomienda la administración de 2 mg/kg de sugammadex. No se recomienda su uso en otras situaciones de reversión de rutina (bloqueo profundo), ni en reversión inmediata.

***Consultar definiciones útiles en página 4

**** Dato obtenido de la ficha técnica. Ni la EMEA ni la FDA hacen mención al respecto. En principio, en base a las características del medicamento parecería más lógico emplear el peso corregido.

La solución inyectable de Bridion 100 mg/ml puede diluirse a 10 mg/ml para aumentar la exactitud de la dosis en la población pediátrica.

Neonatos y niños pequeños (<2 años):

La experiencia es limitada, por lo que no se recomienda su uso.

Embarazo y lactancia.

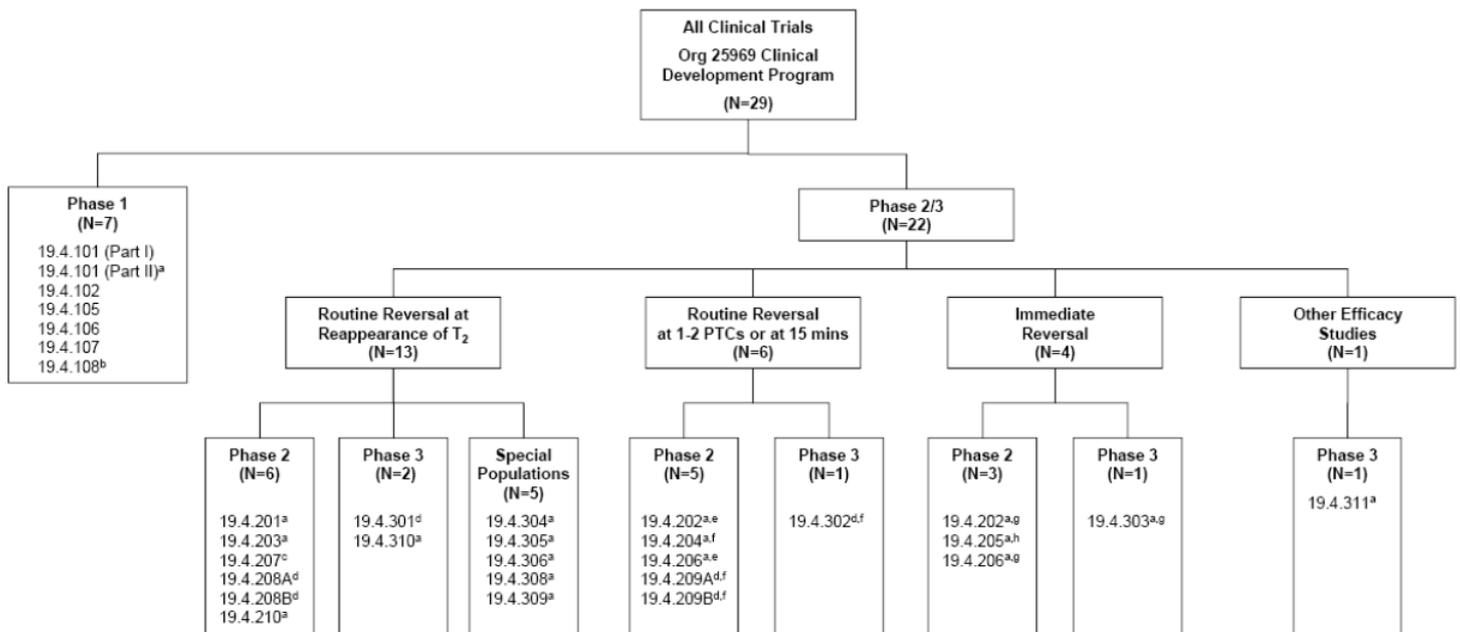
No existen datos clínicos sobre la exposición de embarazadas a sugammadex. Los estudios en animales no han demostrado toxicidad, por lo que se recomienda actuar con precaución.

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de ciclodextrinas es por lo general baja, y no se prevé que pueda tener efectos tras una dosis única, por lo que puede utilizarse durante la lactancia.

La administración de sugammadex se realiza en una única inyección en bolus intravenoso.

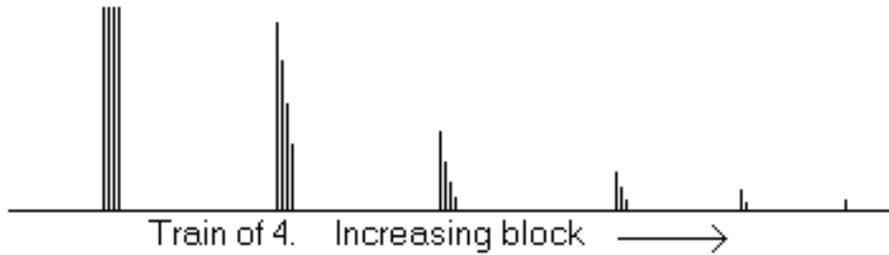
EFICACIA CLÍNICA ²⁻¹³

El desarrollo clínico del sugammadex queda esquematizado en la siguiente figura:



Algunas definiciones útiles:

- TOF (Train of four). Tren de 4 estímulos. Método de estimulación nerviosa que consiste en aplicar en un nervio motor periférico 4 estímulos de 0,2 milisegundos de duración en un período de 2 segundos. Normalmente se utiliza el nervio cubital con respuesta en el aductor del pulgar.
- TOFr (TOF ratio). Relación T4/T1. Es la relación entre la cuarta y la primera respuesta del TOF. Se expresa en una escala 0-1: 0 = bloqueo total; 1 = ausencia de bloqueo.
 - Un TOFr de 0,9 supone recuperación prácticamente completa del bloqueo.
- PTC (Post-tetanic count): Recuento post-tetánico. Estimulación de una duración, frecuencia y secuencia características que se emplea cuando no hay respuesta al TOF (bloqueos profundos).
- Bloqueo residual (Parálisis residual). Es una recuperación fisiológica incompleta (TOFr <0,9) después del uso de un bloqueante neuromuscular.



Las indicaciones autorizadas del sugammadex se basan en los siguientes 4 ensayos pivotaes en fase III:

Reversión de rutina del bloqueo MODERADO (aparición del T2)^{2,3,4,5}

19.4.301. Sugammadex vs neostigmina/glicopirrolato ambos en combinación con rocuronio/vecuronio.

19.4.310. Rocuronio + sugammadex comparado con cis-atracurio + neostigmina/glicopirrolato.

Reversión de rutina del bloqueo PROFUNDO inducido con rocuronio/vecuronio (1-2 PTC)^{2,6,7}

19.4.302. Sugammadex vs neostigmina/glicopirrolato ambos en combinación con rocuronio/vecuronio.

Reversión INMEDIATA (sólo con rocuronio)^{2,8}

19.4. 303 Sugammadex + rocuronio vs recuperación espontánea tras succinilcolina.

1- BLOQUEO MODERADO

Existen dos estudios pivotaes en los que se sustenta la indicación de sugammadex en la reversión de rutina del bloqueo moderado. En ambos el sugammadex se administró a una dosis de 2 mg/kg en el momento de la aparición del T2 después de la última dosis de rocuronio o vecuronio. La variable principal de eficacia fue el tiempo desde la administración del sugammadex hasta la recuperación de un TOFr de 0,9. Todos los pacientes recibieron anestesia con propofol y sevoflurano, y analgesia con opiáceos. Los resultados se expresan según el análisis por intención de tratar.

19.4.301^{2,3,4}

En este ensayo se comparó sugammadex 2 mg/kg con la combinación de neostigmina 50 mcg/kg con glicopirrolato 10 mcg/kg en el bloqueo inducido por rocuronio 0,6 mg/kg (\pm dosis de mantenimiento) o vecuronio 0,1 mg/kg (\pm dosis de mantenimiento). La variable tiempo hasta alcanzar el TOFr de 0,9 se expresó como la media geométrica. La recuperación fue significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina/glicopirrolato en ambos casos:

	Rocuronio + sugammadex	Rocuronio + neostigmina/glicopirrolato
Número de pacientes	48	48
Tiempo (media geométrica) hasta la recuperación de TOFr a 0,9 (minutos).	1,5	18,5 (p<0,0001)

	Vecuronio + sugammadex	Vecuronio + neostigmina/glicopirrolato
Número de pacientes	48	45
Tiempo (media geométrica) hasta la recuperación de TOFr a 0,9 (minutos).	2,8	16,8 (p<0,0001)

19.4.310^{2,5}

En el segundo estudio se comparó la reversión del bloqueo inducido por rocuronio 0,6 mg/kg (\pm hasta 2 dosis de mantenimiento) con sugammadex 2 mg/kg, con la reversión del bloqueo por cis-atracurio 0,15 mg/kg (\pm hasta 2 dosis de mantenimiento) con neostigmina 50 mcg/kg + glicopirrolato 10 mcg/kg. La variable tiempo hasta alcanzar el TOFr de 0,9 se expresó como la media geométrica. La recuperación fue significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina/glicopirrolato.

	Rocuronio + sugammadex	Cis-atracurio + neostigmina/glicopirrolato
Número de pacientes	34	39
Tiempo (media geométrica) hasta la recuperación de TOFr a 0,9 (minutos).	2,0	8,8 (p<0,0001)

2- BLOQUEO PROFUNDO

En este caso el bloqueo se revertía con una dosis más alta de sugammadex, 4 mg/kg, y en una situación de bloqueo más profundo, cuando se alcanza el recuento de 1-2 PTC después de la última dosis de rocuronio o vecuronio. La variable principal de eficacia fue el tiempo desde la administración del sugammadex hasta la recuperación de un TOFr de 0,9. Todos los pacientes recibieron anestesia con propofol y sevoflurano, y analgesia con opiáceos. Los resultados se expresan según el análisis por intención de tratar.

19.4.302^{2,6,7}

En este ensayo se comparó sugammadex 4 mg/kg con la combinación de neostigmina 70 mcg/kg con glicopirrolato 14 mcg/kg en el bloqueo inducido por rocuronio 0,6 mg/kg (\pm dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg) o vecuronio 0,1 mg/kg (\pm dosis de mantenimiento de 0,015 mg/kg). La variable tiempo hasta alcanzar el TOFr de 0,9 se expresó como la media geométrica. La recuperación fue significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina/glicopirrolato en ambos casos:

	Rocuronio + sugammadex	Rocuronio + neostigmina/glicopirrolato
Número de pacientes	37	37
Tiempo (media geométrica) hasta la recuperación de TOFr a 0,9 (minutos).	2,9	50,4 (p<0,0001)

	Vecuronio + sugammadex	Vecuronio + neostigmina/glicopirrolato
Número de pacientes	47	36
Tiempo (media geométrica) hasta la recuperación de TOFr a 0,9 (minutos).	4,5	66,2 (p<0,0001)

3- REVERSIÓN INMEDIATA

19.4.303^{2,8}

En este estudio se administra una dosis de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de la administración de una dosis alta de 1,2 mg/kg de rocuronio, para intentar simular la situación en la que ya

tenemos al paciente relajado, y no es posible intubar en dos intentos. Esta situación se compara con la recuperación espontánea tras la administración de la succinilcolina a dosis de 1 mg/kg. La variable principal de eficacia fue el tiempo desde la administración del rocuronio hasta la recuperación de un 10% de la T1 del TOF. Los resultados se expresan según el análisis por intención de tratar. La recuperación fue significativamente más rápida con sugammadex que con la recuperación espontánea.

	Rocuronio + sugammadex	Recuperación espontánea tras succinilcolina
Número de pacientes	55	55
Tiempo (media) hasta la recuperación del 10% del T1 (minutos).	4,4	7,1 (p<0,001)

Ensayos en poblaciones especiales^{2,9,10,11,12,13}

Además de los ensayos pivotaes, existen otra serie de ensayos centrados en poblaciones especiales en los cuales se administró sugammadex para revertir el bloqueo moderado inducido por rocuronio. La reversión del bloqueo inducido por vecuronio no ha sido investigada en estos grupos de población.

19.4.304^{2,9}. Insuficiencia renal. Cuando se administró sugammadex a dosis de 2 mg/kg en la reaparición del T2 a pacientes con función renal normal, y a pacientes con insuficiencia renal grave, no hubo diferencias significativas en el tiempo de recuperación hasta un TOFr de 0,9 entre ambos grupos. Este hecho viene a reforzar la idea de que el efecto del medicamento se produce por procesos de redistribución más que por procesos de eliminación.

19.4.305^{2,10}. Ancianos. Sugammadex administrado a dosis de 2 mg/kg en la reaparición del T2 resultó ser efectivo en la reversión del bloqueo tanto en pacientes jóvenes como en ancianos, si bien en el grupo de mayores de 75 años se observó un retraso en el tiempo de recuperación hasta un TOFr de 0,9.

19.4.306^{2,11}. Pacientes pediátricos. Se evaluó la eficacia y seguridad de sugammadex en la población pediátrica (28 días – 17 años) comparado con un grupo de población adulta. Se ensayaron dosis de sugammadex de 0,5, 1, 2, y 4 mg/kg frente a placebo. Se evaluó el tiempo de respuesta desde la administración de sugammadex en el momento de la reaparición del T2 hasta la recuperación del TOFr igual a 0,9. Se demostró que la eficacia era similar para adultos y población pediátrica, si bien en estos últimos el tiempo de respuesta era ligeramente inferior. No obstante, el escaso número de niños de corta edad (28 días - 23 meses) hace que los datos deban tomarse con cautela en este rango de edad.

19.4.308^{2,12}. Enfermedad pulmonar. Se administraron dosis de sugammadex de 2 ó 4 mg/kg en la reaparición del T2 a un grupo de población con riesgo de complicaciones pulmonares. Se demostró mediante la medida del tiempo de recuperación hasta un TOFr de 0,9 que ambas dosis eran eficaces.

19.4.309^{2,13}. Enfermedad cardíaca. En este ensayo se evaluó la seguridad y eficacia de dos dosis de sugammadex, 2 y 4 mg/kg, administrado en la reaparición del T2, comparado con placebo. Se demostró la eficacia de sugammadex en este tipo de enfermos en función del tiempo de transición hasta un TOFr de 0,9, siendo más rápida la recuperación en el grupo que recibió la dosis de 4 mg/kg.

Eficacia en función del agente anestésico empleado¹⁵

La eficacia del sugammadex se mantuvo independientemente de que el agente anestésico empleado fuera sevoflurano o propofol en un ensayo clínico en el que se administró rocuronio en infusión continua.

SEGURIDAD²⁻¹⁴

Durante el desarrollo clínico del sugammadex un total de 1.833 pacientes incluidos en 29 ensayos clínicos han estado expuestos al fármaco. En 1.713 el sugammadex se administró después de un bloqueante neuromuscular.

Se puede considerar que el perfil de seguridad del sugammadex fue en general similar al del placebo o al de la asociación de neostigmina con glicopirrolato. La mayoría de los efectos adversos que se consideraron relacionados con el sugammadex fueron de carácter leve a moderado, siendo infrecuentes los efectos adversos graves.

Se manifestaron efectos adversos en el 68% de los pacientes que recibieron sugammadex frente al 72% de los que recibieron placebo, y en el 88% de los que recibieron sugammadex vs el 89% de los que recibieron neostigmina más glicopirrolato. Los efectos adversos más comunes en cualquiera de los grupos participantes en los ensayos clínicos fueron: dolor asociado al procedimiento quirúrgico, complicaciones en el lugar de inyección, náuseas y vómitos postoperatorios. Sin embargo, y tal como cabe esperar tras un procedimiento quirúrgico, están más relacionados con la cirugía y los fármacos empleados en la anestesia que específicamente con el sugammadex. Se manifestaron efectos adversos graves en el 5,8% de los pacientes vs el 4,3% en los comparativos con placebo, y en el 3,4% vs 3,6% en los comparativos con neostigmina más glicopirrolato.

En los ensayos en los que se comparó sugammadex con placebo, los efectos adversos que tuvieron una incidencia superior al 2% y que ocurrieron al menos con el doble de frecuencia entre los pacientes de sugammadex fueron complicaciones de la anestesia (8% vs 1,4%) y tos (2,8% vs 1,4%). Las complicaciones de la anestesia se caracterizan por signos de anestesia superficial como movimientos espontáneos, tos, muecas, o succión del tubo endotraqueal. Se presentaron fundamentalmente en los ensayos de fase II, en los cuales el sugammadex se administraba entre 3 y 15 minutos del bloqueante neuromuscular, mientras que en los ensayos de fase III en los que se administraba en la reaparición del T2 o tras 1-2 PTC la incidencia fue menor.

En los ensayos clínicos en los que se comparó sugammadex con neostigmina/glicopirrolato, aquellos efectos adversos que tuvieron una incidencia superior a un 2%, y que se dieron al menos con el doble de frecuencia en el grupo de sugammadex fueron: flatulencia (5,6% vs 2,4%) y trastornos gastrointestinales postoperatorios (2,2% vs 0%), mientras que en el grupo control fueron boca seca (8,4% vs 2,2%), ansiedad (4,8% vs 1,7%), y prolongación del bloqueo neuromuscular (2,4% vs 0%).

La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a sugammadex fue baja (<1%), y se detectó fundamentalmente en los ensayos en fase I (7 pacientes), mientras que en los ensayos en fase III las manifestaciones alérgicas que se presentaron no se correlacionaron con el sugammadex según los investigadores. Sin embargo, la FDA ha decidido no autorizar el uso de este fármaco mientras no se estudie con más detalle el riesgo real de este tipo de reacciones.

A dosis supra-terapéuticas (>16 mg/kg) el efecto más común fue la disgeusia, con sensación de sabor metálico. Sin embargo a dosis de 2-4 mg/kg no se produce este trastorno.

Se produjo bloqueo neuromuscular residual o recurrente cuando se utilizaron dosis infra-terapéuticas (<2 mg/kg) en ensayos fase I-II.

Se observaron casos de prolongación del intervalo QTc con sugammadex en todas las fases del desarrollo clínico, especialmente cuando se administró sevoflurano como anestésico.

Reacciones adversas graves. Se consideraron en 7 casos como relacionadas con el sugammadex por parte de los investigadores: en 3 casos alargamiento del intervalo QTc, un caso de hipotensión, 2 casos de broncoespasmo y un caso con incapacidad para respirar.

Poblaciones especiales. Los pocos datos disponibles en pacientes pediátricos sugieren que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) es similar al observado en adultos.

Durante un ensayo clínico en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se notificaron dos casos de broncoespasmo como reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento.

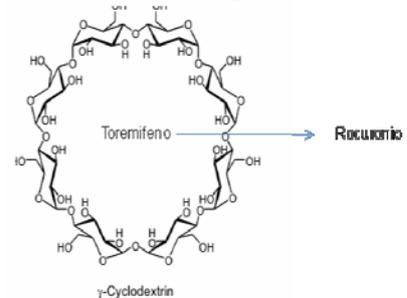
Sobredosis. Durante los ensayos clínicos se notificó un caso de sobredosis accidental (40 mg/kg) sin que se produjera ningún efecto adverso significativo. En estudios de tolerancia en humanos sugammadex se administró en dosis de hasta 96 mg/kg. No se notificaron reacciones adversas relacionadas con la dosis ni

efectos adversos graves. La disgeusia es una reacción adversa dosis-dependiente, siendo especialmente frecuente a dosis supra terapéuticas utilizadas en el desarrollo clínico del fármaco.

Interacciones ¹⁻²

En base a los datos in vitro, se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas con los siguientes medicamentos:

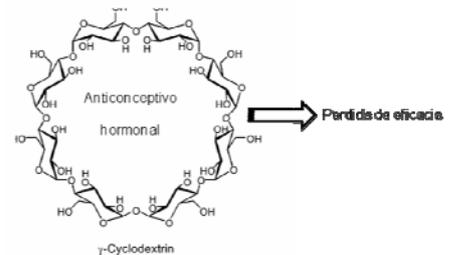
Interacciones por desplazamiento del bloqueante del complejo:



Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después del tratamiento con sugammadex, podría producir un desplazamiento del rocuronio o el vecuronio del complejo de sugammadex y en consecuencia, podría observarse una reaparición del bloqueo.

Se esperan interacciones por desplazamiento con unos pocos medicamentos: toremifeno, dosis altas de flucloxacilina y administración intravenosa de ácido fusídico. De todos ellos, tan solo el toremifeno (Fareston®) se encuentra comercializado en España, y el ácido fusídico solo se encuentra disponible en preparados por vía tópica y vía oral.

Interacciones que afectan a la eficacia de otros medicamentos:



Anticonceptivos hormonales (progestágenos). Debido a la captura del anticonceptivo por parte del sugammadex la administración de una dosis en bolus se considera equivalente al olvido de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo oral (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si el sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral debe referirse a las recomendaciones en caso de olvido de una dosis del prospecto del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales no orales (implantes, parches, etc), la paciente debe utilizar un método anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días y seguir las recomendaciones del prospecto del producto.

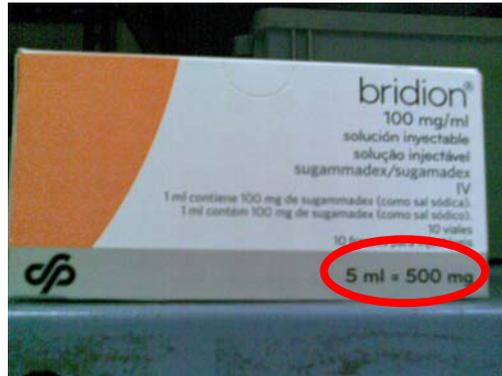
Interferencia con pruebas de laboratorio:

El sugammadex puede interferir en la determinación de la progesterona en suero y de algunos parámetros de la coagulación como tiempo parcial de tromboplastina activada, y tiempo de protrombina (INR). Esta interferencia fue observada en muestras de plasma enriquecidas con una concentración de sugammadex en el mismo intervalo que el obtenido para la Cmax tras una dosis de 16 mg/kg. Se desconoce la relevancia clínica de estos resultados ya que no se ha estudiado en pacientes.

Programa de gestión de riesgos

La EMEA ha solicitado al laboratorio la realización de un estudio específico (19.4.115) para evaluar el efecto del sugammadex sobre la coagulación.

Se recomienda la implantación de algún sistema en los hospitales para evitar confusiones entre los dos envases de acondicionamiento primario, debido a la similitud de las dos dosis disponibles.



COSTE

COSTE POR TRATAMIENTO (PVL+ IVA. Se ha tenido en cuenta el peso de un paciente promedio = 70 kg)		
	Sugammadex (Bridion®)	Neostigmina (Prostigmine®, Neostigmina Braun®)*
Presentación comercial	Vial 200 mg y 500 mg (76,96 € y 192,4 €).	Neostigmina 0,5 mg/ml ampollas 5 ml (0,44 € por ampolla).
Bloqueo moderado (2 mg/kg)	76,96 €	0,44 – 0,88 €
Bloqueo profundo (4mg/kg)	153,92 €	0,44 – 0,88 €
Reversión inmediata (16 mg/kg)	461,76 €	No aplicable.

* En lugar de asociar glicopirrolato a la neostigmina, en nuestro medio se utiliza atropina amp 1 mg/ml con un coste de 0,22 €/amp. El precio del ROBINUL® (glicopirrolato) en el año 2009 era de 2,68 €/ ampolla. Para 70 kg: 10,73 €

CONCLUSIONES ^{2,15-17}

Sugammadex ha demostrado producir una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la neostigmina, tanto en el bloqueo moderado como el bloqueo profundo inducido por rocuronio. En el caso del vecuronio algunos autores¹⁷ consideran que el número de estudios es insuficiente para obtener conclusiones definitivas. También ha demostrado acortar el tiempo de recuperación después de un bloqueo moderado inducido por rocuronio respecto al obtenido con neostigmina después de un bloqueo por cis-atracurio.

Sugammadex ha demostrado una mayor rapidez en la reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio respecto a la recuperación espontánea tras la administración de succinilcolina.

El perfil de seguridad se puede considerar como adecuado. No obstante, quedan algunos puntos por resolver, como el riesgo real de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, y un posible efecto sobre la coagulación.

Sugammadex es un medicamento que aunque no tenga un coste exagerado por paciente a la dosis más habitual (2 mg/kg), en caso de utilizarse de forma sistemática tendrá un impacto económico importante. Además es previsible un aumento de la utilización de rocuronio/vecuronio en perjuicio de los otros bloqueantes disponibles al estar disponible sugammadex.

El lugar en la terapéutica del sugammadex deberá establecerse considerando el perfil beneficio/riesgo/coste del fármaco.

Consideramos que el uso de sugammadex sólo estaría justificado en determinados supuestos:

- 1- Aquellas situaciones clínicas en las que la reducción del tiempo de recuperación del bloqueo en unos pocos minutos sea vital para el paciente como, por ejemplo, la intubación o ventilación fallida, o la intubación de secuencia rápida.
- 2- Reversión inmediata del bloqueo profundo por razones críticas u organizativas.
- 3- Situaciones en las que los medicamentos ya disponibles (neostigmina, succinilcolina) estén contraindicados o supongan un problema.
- 4- Intervenciones de corta duración que requieran un grado de bloqueo profundo.

De cualquier manera, y debido a su superior coste, debería evitarse su utilización para aquellas situaciones de uso rutinario, en las que no tenga trascendencia clínica acortar los tiempos de recuperación del bloqueo.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso Hospitalario.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

MIEMBROS DEL COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO

- José Manuel Agud Aparicio.
- Iñigo Aizpurua Imaz.
- Pedro Aranegi Lasuen.
- M^a José Arrizabalaga Arrizabalo.
- M^a Victoria Egurbide Arberas.
- Julia Fernández Uría.
- Francisco Javier González Mielgo.
- Olatz Ibarra Barrueta.
- Rafael Ilardia Lorentzen.
- Unax Lertxundi Etxebarria.
- Gonzalo López Arzoz.
- Carlos Martínez Martínez.
- Isabel Porras Arregui.
- M^a Luisa Vilella Ciriza.

Miembros consultores:

- Carlos Merino Palacios.
- César Augusto Valero Martínez.

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE USO HOSPITALARIO INFORME DE EVALUACIÓN Nº 10 / NOVIEMBRE 2009

ISSN 2171-8946

Disponible en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime/es>

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Bridion®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Acceso: octubre 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-PI-es.pdf>
2. European Public Assessment Report for Bridion®. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Acceso: octubre 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/bridion/H-885-en6.pdf>

Ensayos pivotaes fase III

3. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, et al. Sugammadex (2.0mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50mg/kg) [abstract no. 9AP7-10]. Eur J Anaesthesiol. 2007 Jun; 24: 124-125. Plus poster presented at the 2007 Congress of the European Society of Anaesthesiology; 2007 Jun 9-12; Munich.
4. Khuenl-Brady KS, Wattwill M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine : a multicenter, randomized, controlled trial. Ahead of print.
5. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C; et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine Br J Anaesth. 2008;100: 622-630.
6. Jones RK, Caldwell JE, Brull S, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology. 2008;109:816-824.
7. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, et al. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine [abstract no. A1578 plus poster]. 2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA).
8. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B et al. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. Anesthesiology. 2009;110:1020-1025.

Poblaciones especiales

9. Staals IM, Snoeck MM, Driessen J, Flockton EA et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. Br J Anaesth. 2008;101:492-497.
10. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy and safety of sugammadex for reversal of rocuronium-induced blockade in elderly patients [abstract no. A1583 plus poster]. 2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA).
11. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. Anesthesiology. 2009;110 :284-294.
12. Amao R, Zornow MH, McTaggart Cowan R, et al. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease [abstract no. A1582 plus poster]. 2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists; 2007 Oct 13-17; San Francisco (CA)

13. Dahl V, Pendeville P, Hollmann M, Heier T, et al. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anesthesiol.* 2009;26 :874-884.
14. Rex C, Wagner S, Spies, Scholz J. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology.* 2009;111:30-35.

Otros

15. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex : A review of its use in anesthetic practice. *Drugs.* 2009;69 :919-942.
16. Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Sugammadex 100mg/ml solution for injection (Bridion®) 527/09.
17. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade (Review) En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, [2009] [3]. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>

ANEXO 1.- ENSAYOS CLÍNICOS en BLOQUEO MODERADO

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>19.4.301</p> <p>Parte del vecuronio: Khuenl-Brady K et al. Anesth Analg 2009. Ahead of print.</p> <p>Parte del rocuronio: Abstract. Blobner M, et al. Eur J Anaesthesil 2007; 24 (suppl 39): 124-5</p> <p>Financiado por Schering-Plough</p> <p>Período de estudio: Noviembre 2005-Marzo 2006</p>	<p>Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado, con evaluación ciega de la seguridad</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Demostrar una recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por ROC/VEC más rápida con sugammadex que con la combinación neostigmina + glicopirrolato, ambos administrados en la reparación de T2.</p> <p>Como objetivo secundario: evaluar la seguridad.</p>	<p>Grupo ROC</p> <p>n= 96</p> <ul style="list-style-type: none"> - 48 sugammadex - 48 neostigmina + glicopirrolato <p>Grupo VEC</p> <p>n= 93</p> <ul style="list-style-type: none"> - 48 sugammadex - 45 neostigmina + glicopirrolato <p><u>Criterios de inclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 años - ASA I-III - Cirugía programada <p><u>Criterios de exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas anticipados para garantizar la vía aérea - Enfermedades neuromusculares - Insuficiencia renal - Historia familiar de hipertermia maligna - Alergia a medicamentos utilizados durante la anestesia - Mujeres en edad gestante únicamente tomando anticonceptivos hormonales - Medicamentos que pueden interferir en el efecto de los BNM 	<p>Bloqueo neuromuscular con ROC (0,6 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg) o con VEC (0,1 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento 0,02-0,03 mg/kg).</p> <p>En la reaparición de T2, administración de un bolo de sugammadex de 2mg/kg, o neostigmina (50 mcg/kg) + glicopirrolato (10 mcg/kg) en ambos grupos.</p>	<p><u>Variable principal:</u></p> <p>Media geométrica del tiempo (min) necesario desde la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de TOFr=0,9</p> <p>Otras variables:</p> <p>Igual pero hasta TOFr=0,8 y TOFr=0,7</p>	<p><u>Ramas ROC:</u></p> <p>Media geométrica (min) e IC95%:</p> <p>ROC + sugammadex 1,5 (1,3-1,7)</p> <p>ROC + neostigmina/glicopirrolato 18,5 (14,3-23,9)</p> <p>P valor <0,0001</p> <p><u>Ramas VEC</u></p> <p>Media geométrica (min) e IC95%:</p> <p>VEC + sugammadex 2,8 (2,3-3,4)</p> <p>VEC + neostigmina/glicopirrolato 16,8 (12,9-21,9)</p> <p>P valor <0,0001</p> <p>Efecto estimado del tratamiento: 6,7 (IC95%: 5-9,1)</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 0</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorizac. apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>

ASA: Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists.
índice de masa corporal. PTC: recuento post tetánico.

BNM: bloqueante neuromuscular ROC: rocuronio VEC: vecuronio T2: segundo impulso del TOF. IMC:

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variabes de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>19.4.310</p> <p>Flockton EA et al. British Journal of Anesthesia. 2008;100:622-630.</p> <p>(CRYSTAL)</p> <p>Financiado por Schering-Plough</p> <p>Período de estudio: Noviembre 2005-Mayo 2006</p>	<p>Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado, con evaluación ciega de la seguridad.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Demostrar que la recuperación del bloqueo inducido por ROC con sugammadex es más rápida que la obtenida con neostigmina tras cis-atracurio, administrados en la reaparición del T2.</p> <p>Como objetivo secundario: evaluar la seguridad.</p>	<p>Grupo ROC n= 34</p> <p>Grupo Cis-Atracurio n= 39</p> <p><u>Criterios de inclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 años - ASA I-III - Cirugía programada <p><u>Criterios de exclusión</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas anticipados para garantizar la vía aérea - Enfermedades neuromusculares - Insuficiencia renal - Historia familiar de hipertermia maligna - Alergia a medicamentos utilizados durante la anestesia - Mujeres en edad gestante únicamente tomando anticonceptivos hormonales - Medicamentos que pueden interferir en el efecto de los BNM 	<p>Bloqueo neuromuscular con ROC (0,6 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg) o con Cis-atracurio (0,15 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento 0,03 mg/kg).</p> <p>En la reaparición de T2, administración de un bolo de sugammadex de 2mg/kg después de la última dosis de ROC, o neostigmina (50 mcg/kg) + glicopirrolato (10 mcg/kg) después de la última dosis de cis-atracurio.</p>	<p><u>Variable principal:</u></p> <p>Media geométrica del tiempo (min) necesario desde la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de TOFr=0,9</p> <p>Otras variables:</p> <p>Igual pero hasta TOFr=0,8 y TOFr=0,7</p>	<p>Media geométrica (min) e IC95%:</p> <p>ROC + sugammadex 2,0 (1,7-2,4)</p> <p>Cis-atracurio + neostigmina/glicopirrolato 8,8 (7,4-10,4)</p> <p>P valor <0,0001</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 0</p> <p>Pérdidas: 1</p> <p>Aleatorizac. apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>

ANEXO 2.- ENSAYO CLÍNICO en BLOQUEO PROFUNDO

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>19.4.302</p> <p>Parte del rocuronio: Jones K et al. Anesthesiology. 2008;109:816-824.</p> <p>Parte del vecuronio: Abstract. Lemmens HJM, et al. Anesthesiology y 2007; 107: A1578.</p> <p>(SIGNAL)</p> <p>Financiado por Schering-Plough</p> <p>Período de estudio: Noviembre 2005- Noviembre 2006</p>	<p>Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado, con evaluación ciega de la seguridad</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Demostrar una recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por ROC/VEC más rápida con sugammadex que con la combinación neostigmina+glicopirrolato, ambos administrados en la reparación de 1-2 PTC</p> <p>Como objetivo secundario: evaluar la seguridad</p>	<p>Grupo ROC n = 74</p> <ul style="list-style-type: none"> - 37 sugammadex - 37 neostigmina+ glicopirrolato <p>Grupo VEC n= 83</p> <ul style="list-style-type: none"> - 47 sugammadex - 36 neostigmina + glicopirrolato <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - >18 años - ASA I-III - Cirugía programada <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas anticipados para garantizar la vía aérea - Enfermedades neuromusculares - Insuficiencia renal - Historia familiar de hipertermia maligna - Alergia a medicamentos utilizados durante la anestesia - Mujeres en edad gestante únicamente tomando anticonceptivos hormonales - Medicamentos que pueden interferir en el efecto de los BNM 	<p>Bloqueo neuromuscular con ROC (0,6 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg) o con VEC (0,1 mg/kg en la inducción y dosis de mantenimiento 0,015mg/kg).</p> <p>En la reaparición de 1-2 PTC administración de un bolo de sugammadex de 4 mg/kg o neostigmina (70 mcg/kg) + glicopirrolato (14 mcg/kg) en ambos grupos.</p>	<p><u>Variable principal:</u></p> <p>Media geométrica del tiempo (min) necesario desde la administración de sugammadex o neostigmina hasta la recuperación de TOFr=0,9</p> <p>Otras variables: Igual pero hasta TOFr=0,8 y TOFr=0,7</p>	<p><u>Ramas ROC:</u></p> <p>Media geométrica (min) e IC95%:</p> <p>ROC + sugammadex 2,9 (2,5-3,4)</p> <p>ROC + neostigmina/glicopirrolato 50,4 (43,5-58,4)</p> <p>P valor <0,0001</p> <p><u>Ramas VEC</u></p> <p>Media geométrica (min) e IC95%:</p> <p>VEC + sugammadex 4,5 (3,3-6,0)</p> <p>VEC + neostigmina/glicopirrolato 66,2 (55,6-78,9)</p> <p>P valor <0,0001</p>	<p>Aleatorización: 1</p> <p>Doble ciego: 0</p> <p>Pérdidas: Aleatorizac. apropiada: 1</p> <p>Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>

ANEXO 3.- ENSAYO CLÍNICO en REVERSION INMEDIATA

Referencia	Tipo de estudio y objetivo	Población (N (población ITT), características)	Pauta de tratamiento / seguimiento	Variables de medida	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / Valores p (grupo estudio vs grupo control)	Calidad del estudio (Escala Jadad)
<p>19.4.303</p> <p>Lee C et al. Anesthesiology. 2009; 110:1020-1025.</p> <p>(SPECTRUM)</p> <p>Financiado por Schering-Plough</p> <p>Período de estudio: Febrero 2006- Agosto 2006</p>	<p>Estudio multicéntrico fase III, aleatorizado, con evaluación ciega de la seguridad</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Demostrar que la recuperación del bloqueo inducido por ROC con sugammadex es más rápida que la recuperación espontánea obtenida tras succinilcolina.</p> <p>Como objetivo secundario: evaluar la seguridad.</p>	<p>Grupo ROC n= 55</p> <p>Grupo Succinilcolina n= 55</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18-65 años - ASA I-II - IMC< 30 Kg/m2 - Cirugía programada <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas anticipados para garantizar la vía aérea - Enfermedades neuromusculares - Insuficiencia renal - Historia familiar de hipertermia maligna - Alergia a medicamentos utilizados durante la anestesia - Mujeres en edad gestante únicamente tomando anticonceptivos hormonales - Medicamentos que pueden interferir en el efecto de los BNM - Isquemia miocárdica 	<p>Bloqueo neuromuscular con ROC (1,2mg/kg) o Succinilcolina (1 mg/kg)</p> <p>A los 3 minutos de la administración del ROC, administración de un bolo de sugammadex de 16 mg/kg. Recuperación espontánea en el caso de la succinilcolina</p>	<p><u>Variable principal:</u></p> <p>Media del tiempo (min) necesario desde la administración del bloqueante hasta la recuperación de T1 10%</p> <p><u>Otras variables:</u></p> <p>Igual pero hasta T1 90%</p>	<p>Media (SD) (min):</p> <p>ROC + sugammadex 4,4 (0,7) Mínimo-máximo 3,5-7,7</p> <p>Succinilcolina 7,1 (1,6) Mínimo-máximo 3,5-10,5</p> <p>P valor <0,001</p>	<p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorizac. apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p> <p>TOTAL: 3 puntos</p>

ANEXO 4

a- Clasificación del estado físico de la ASA

Clase I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
Clase II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
Clase III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
Clase IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
Clase V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial.

b- Para el cálculo de la **media geométrica**, consultar el siguiente artículo: Bland JM, Altman DG. Transformations, means and confidence intervals. BMJ. 1996;312:1079.

El uso de la media geométrica es de utilidad cuando la distribución de los datos no es simétrica. En ese caso se calcula el antilogaritmo de la media de los logaritmos de los valores individuales, siendo este valor el de la media geométrica.