

CARBETOCINA

En prevención de la atonía uterina tras parto por cesárea (Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital de Barcelona)

Fecha: 26 de Marzo de 2012

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME ⁽¹⁾

Fármaco: Carbetocina.

Indicación clínica solicitada: Prevención de la atonía uterina tras parto por cesárea con anestesia epidural o espinal.

Autores / Revisores: Vicente Escudero, Hospital Gregorio Marañón (Noviembre 2008) y M.Teresa Sánchez Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Febrero 2010). Última revisión Carmen Lacasa. Hospital de Barcelona (Marzo 2012).

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: declaran no tener

2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo: Dra. Nofreda. Servicio: Obstetricia/Ginecología.

Justificación de la solicitud: Duración de acción larga que evita dosis posteriores como ocurre con la oxitocina.

Fecha recepción de la solicitud: Marzo de 2012.

3. AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO ⁽¹⁾

Nombre genérico: Carbetocina.

Nombre comercial: Duratobal® amp 100 mcg/ml, 1 ml

Laboratorio: Ferring, S.A.

Grupo terapéutico. Denominación: oxitocina y análogos. Código ATC: H01BB03.

Vía de administración: Bolus intravenoso lento en un minuto mínimo.

Periodo de validez: 2 años. Conservación: en nevera (2 – 8 ° C). No congelar.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Vía de registro: Reconocimiento mutuo.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste PVC (PVL+ IVA)
Duratobal® 100 mcg /1 ml, amp	5 amp	658634	156 € (150 € + 4% IVA)

4. AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA⁽¹⁾

4.1 Mecanismo de acción.

Carbetocina es un agonista de oxitocina de acción prolongada. Como la oxitocina, la carbetocina se une selectivamente a receptores de oxitocina en el músculo liso del útero, estimula las contracciones rítmicas del útero, aumenta la frecuencia de contracciones existentes y el tono de la musculatura del útero. En el útero postparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

Julio /2007: AEMyPS: Prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

En partos por cesárea: dosis única de 100 mcg IV directa, lo más rápidamente posible después de la extracción del niño, preferiblemente antes de la extracción de la placenta.

4.4 Farmacocinética.

Inicio de acción en 2 min, duración de acción 1 a 2 h (vida media de unos 40 minutos, de 4 a 10 veces superior a la de la oxitocina).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares ^(1,2)		
NOMBRE	OXITOCINA	CARBETOCINA
Presentación	Syntocinón® amp 10UI/ml, 1 ml	Duratobal® amp 100mcg/ml, 1 ml
	0,432 € (PVC)	31,2 € (PVC)
Características diferenciales	Indicaciones	
	<ul style="list-style-type: none">• Inducción del parto a término.• Estimulo de contractibilidad en casos de inercia uterina primaria o secundaria.• Control de la hemorragia postparto, en pacientes donde los derivados del cornezuelo no estén indicados.	Prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal.
	Posología y forma de administración	
	<ul style="list-style-type: none">• Inducción del parto o estímulo de contractilidad uterina: infusión de 10UI de oxitocina disuelta en 1000ml de SF.• Hemorragia postparto: infusión de 10 a 40 UI de oxitocina disueltas en 1000 ml de SF. También se puede usar vía IV (2 o 10 UI) o IM (10 UI, tras la expulsión de la placenta).	Prevención de la atonía uterina postparto: administrar de 100 mcg IV directa tras el parto.

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

El registro por la AGEMED es por reconocimiento mutuo, por ello no se dispone del informe EPAR de la EMEA. Está comercializado en 11 países europeos. En UK y Suiza se introdujo en 1997 y 1998 respectivamente. El resto de los países la han introducido en 2006 y 2007. No está comercializada en USA, sí en CANADÁ.

A fecha 19 de enero de 2010 se efectuó una búsqueda bibliográfica a través MEDLINE, PubMed. Se introdujo la palabra "carbetocin" y se limitó a sólo ensayos clínicos aleatorizados hechos en humanos. También se hizo otra búsqueda limitándola a metanálisis.

Los resultados obtenidos fueron un metanálisis y seis ensayos clínicos aleatorizados.

Para realizar este informe se han considerado 2 ensayos clínicos aleatorizados fase III y uno postcomercialización, que comparan la eficacia y seguridad de carbetocina frente a oxitocina, junto con un metanálisis realizado por la *Cochrane* para la indicación autorizada en ficha técnica.

Además, se incluye la evaluación de 3 ensayos realizados en condiciones fuera de la indicación autorizada en ficha técnica (se usa la carbetocina vía IM y parto vaginal).

A fecha 26 de Marzo de 2012 se efectuó una búsqueda a través de MEDLINE PubMed desde febrero de 2010 y se encontraron tres ensayos aleatorizados (2011) y un metaanálisis (2012)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos: indicación autorizada en ficha técnica.

Boucher M. Horbay G.L.A. Griffin P. All col. "Double-blind, Randomized Comparison of the Effect of Carbetocin and Oxytocin on Intraoperative Blood Loss and Uterine Tone of Patients Undergoing Cesarean Section" J Perinatol. 1998 May-Jun;18 (3):202-7.

Diseño: Ensayo en fase III, doble ciego, prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia de la administración IV de una dosis única de carbetocina (100 µg) con una perfusión de 16h de oxitocina. **Nº de pacientes:** 60

Tratamiento: **Grupo oxitocina:** (dosis 1: oxitocina 2,5UI y dosis 2, 3 y 4: oxitocina 10UI). **Grupo carbetocina:** (Dosis 1: carbetocina 100µg y dosis 2, 3 y 4: suero fisiológico). Después de la eliminación de la placenta se administra en bolo *dosis 1*. Seguidamente se añade la dosis 2 a 500 ml de ringer lactato y se administra rápidamente. Cuando se ha infundido, las dosis 3 y 4 se añaden a un litro de suero glucohiposalino y se infunde a una velocidad de 125ml/h durante 16h.

Criterios de inclusión: Mujeres de 18 años o más. Sanas. Citadas para cesárea con anestesia epidural por parto simple y con una localización normal de la placenta.

Criterios de exclusión: Historia de enfermedad cardíaca, hipertensión, arritmia cardíaca, o signos de enfermedad renal, hepática o endocrina.

Variable principal: Pérdida de sangre que tiene lugar durante la cesárea. **Variables secundarias:** Seguridad y el tono uterino hasta 24h tras la cesárea. Se registra la necesidad de agentes uterotónicos adicionales.

Tipo de análisis: No se describe el tipo de análisis realizado ni tamaño de muestra necesaria para EC.

Pérdidas: 3

Resultados del estudio

Variable principal

Variable continua	Trat Carbetocina 28	Trat Oxitocina 26	Diferencia de medias (IC 95%)	p
Volumen (ml) de pérdida de sangre durante la cesárea	149	190	41(-402 a 484)	0,14

La media de volumen perdido en tratamiento con carbetocina y oxitocina son 149 ml y 190 ml respectivamente. El máximo volumen perdido es de **452 ml en los tratados con carbetocina** y de **408 ml en los tratados con oxitocina**. Estos valores son clínica y estadísticamente no significativos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos y signos vitales medidos. Se registró un mayor número de tratamientos adicionales con uterotónicos en los tratados con oxitocina, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dansereau J, Joshi A, Helewa M. All col. "Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section" *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar; 180(3 Pt 1):670-6

Diseño: Ensayo multicéntrico, fase III, doble ciego, prospectivo, randomizado, que compara la administración de carbetocina en dosis única (100 µg) con una perfusión de 8h de oxitocina (*dosis 1:* 5UI y *dosis 2:* 20UI). **Nº de pacientes:** 694

Tratamiento: **Grupo oxitocina:** (*dosis 1:* oxitocina 5UI y *dosis 2:* oxitocina 20UI). **Grupo carbetocina:** (*dosis 1:* carbetocina 100 µg y *dosis 2:* suero fisiológico). Después del nacimiento (87%) y después de la extracción de la placenta (13%) se administra en bolo *dosis 1*. Seguidamente se añade la *dosis 2* a 1000 ml de ringer lactato y se administra en infusión a 125ml/h durante 8 horas.

Criterios de inclusión: Mujeres programadas para cesárea electiva mediante incisión transversal del segmento inferior bajo anestesia local.

Criterios de exclusión: Historia de enfermedad cardíaca, recibir tratamiento para hipertensión, desórdenes renales, hepáticos o endocrinos, o coagulopatía conocida. Placenta previa o abrupción placentaria, uso de anestesia general o incisión uterina previa.

Variable principal: porcentaje de pacientes que necesitan la administración de un tratamiento uterotónico extra al del protocolo del ensayo en las 48 horas siguientes al parto. Se administrará a juicio del cirujano.

Tipo de análisis: Análisis por protocolo. Ensayo de superioridad.

Pérdidas: 35 pacientes fueron excluidos antes de administrar el fármaco y 24 pacientes por incumplimiento del protocolo. Por ello, en el análisis de seguridad se incluyeron 659 mujeres y 635 en el análisis de eficacia.

Resultados del estudio

Variable principal

Variable binaria	Trat Carbetocina 317	Trat Oxitocina 318	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p
Porcentaje de pacientes que necesitan un agente uterotónico adicional	4,7%	10,1%	5,4% (1,3-9,4)	19 (11-77)	<0,05

El resultado obtenido muestra que un 5,4% más de pacientes en el tratamiento con oxitocina necesitarán un **tratamiento extra uterotónico**, con un NNT de 19. Se observa una menor necesidad de **masaje uterino** tras la intervención en el grupo de pacientes tratados con carbetocina (2,8%) frente a los tratados con oxitocina (7,6%) con un NNT de 22. Entre ambos tratamientos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre efectos adversos ni entre los signos vitales medidos (Hb, recuento plaquetario, pulso, presión sanguínea, frecuencia respiratoria).

Borruto F, 2009 (resumen)⁽⁵⁾: ensayo post-comercialización, aleatorizado y controlado, que compara la efectividad de 100 mcg IV, dosis única, de carbetocina con 10 UI de oxitocina en Infusión IV de 2 h, respecto a las pérdidas de sangre intraparto en la prevención de la atonía uterina después de la cesárea. Se incluyeron 104 mujeres con cesárea electiva, con al menos un factor de riesgo de HPP. **La variable principal** es el porcentaje de mujeres que necesitan tratamiento adicional con oxitocina por atonía uterina. Las 52 mujeres de cada grupo reciben la medicación inmediatamente después de la extracción de la placenta. **RESULTADOS:** la necesidad de tratamiento extra con oxitocina (20 UI de oxitocina en 500 ml de SF a 200ml/h) fue del 3,8% para carbetocina vs 9,6% con oxitocina; (P < 0,001, NNT = 17). En el grupo de la carbetocina el 38,4% vs el 57,7% del grupo de oxitocina requieren al menos un masaje uterino (P < 0,01). Las pérdidas medias de sangre fueron 30 ml menos en el grupo de carbetocina frente a la oxitocina (P = 0,5); El porcentaje de mujeres con pérdidas de sangre > 500 ml fue mayor con carbetocina (81% vs 55%, P = 0,05). **CONCLUSIONES:** carbetocina en dosis única es equivalente a oxitocina en el mantenimiento del tono uterino y limitación de las pérdidas de sangre en el parto por cesárea, con igual tolerancia. La ventaja de la carbetocina es la dosis única frente a la infusión IV de varias horas con variabilidad de dosis administradas.

Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

No hay datos que avalen que el uso de carbetocina reduzca el riesgo de HPP frente a una infusión de oxitocina. En el ensayo primero se ve una tendencia al uso de menor número de tratamientos oxitócicos extras, lo que orienta al planteamiento del segundo ensayo, donde se ve que hay un 5,4% más de pacientes que reciben un tratamiento uterotónico extra en el grupo de la oxitocina que en el de la carbetocina. El análisis de resultados se realiza según protocolo, no adecuado para un estudio de superioridad. El análisis de resultados se debería haber hecho por intención de tratar con mayor aproximación del resultado a la realidad y evitar la sobrestimación de un tratamiento respecto a otro. Se estudiaron las características basales de las pacientes incluidas en sendos grupos, sin encontrarse diferencias salvo en el **número de**

partos de gemelos y en la **presencia de diabetes gestacional**, más habituales en el grupo tratado con oxitocina. Se analizaron estos dos factores como posibles factores de confusión. Se vio que en la **diabetes gestacional** era más alta la tasa de intervención con tratamiento uterotónico extra y se hizo un ajuste, y se produjo una pequeña reducción de OR.

Moerti MG y cols¹⁷, 2011 (resumen): Ensayo post-comercialización, doble ciego, aleatorizado y controlado. Incluyó 56 mujeres con cesárea y anestesia epidural. Se miden los parámetros hemodinámicos 500 segundos después de la administración de bolus iv lento de 100 mcg de carbetocina o 5 UI de oxitocina para prevenir la HPP. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en los efectos hemodinámicos para ambos fármacos, tanto para la frecuencia cardíaca como para la presión sanguínea sistólica. **Conclusiones:** Los dos fármacos tienen efectos hemodinámicos comparables y ambos tienen aceptable perfil de seguridad.

Attilakos G y cols. 2011.¹⁸ Ensayo post-comercialización aleatorizado. Incluyó 188 mujeres con carbetocina 100 mcg iv y 187 con oxitocina 5 UI iv, todas con cesárea. Se midió la proporción de pacientes en cada brazo que precisaron oxitócicos adicionales. Más mujeres los necesitaron en el grupo de oxitocina (45,5%) frente a 33,5% en el de carbetocina. No hubo diferencias significativas en las HPP (500 ml en los dos grupos), transfusiones de sangre o disminuciones de hemoglobina.

5.2.b Resultados de los ensayos clínicos: indicación no autorizada en ficha técnica (parto vaginal)

Boucher M, 2004⁽⁶⁾: ensayo randomizado, controlado y doble ciego en 160 mujeres con parto vaginal, compara la eficacia en la reducción de la incidencia y severidad de la hemorragia postparto en mujeres con, al menos un, factor de riesgo HPP, de 100 mcg IM de carbetocina después de la extracción de la placenta (n = 83) frente 10 UI en infusión IV de 2 h de oxitocina (n = 77). En las primeras 24 h del parto, no se encontraron diferencias en analíticas hematológicas ni requerimientos adicionales de tratamiento uterotónico entre ambos grupos. Sin embargo, en el grupo de carbetocina, 36 de 83 mujeres (**43,4%**) requieren al menos un masaje uterino comparado con 48 de 77 (**62,3%**) con oxitocina, (P < 0,02).

Leung SW, 2006⁽⁷⁾: ensayo prospectivo, randomizado y doble ciego en 329 mujeres con parto vaginal y sin factores de riesgo, compara la eficacia de 100 mcg IM de carbetocina (n = 165) frente a 1 ml de Syntometrine® IM (5 UI de oxitocina + 0,5 mg de ergometrina), (n = 164), administrados al final de la segunda etapa del parto. Variable principal: diferencias en los niveles de hemoglobina a las 48 h del parto. **Resultados: no se encontraron diferencias en los niveles de Hb entre ambos grupos.** La adición de oxitocina, hemorragia (pérdidas de > 500 ml) y retención de placenta fue similar. Carbetocina se asocia a menor incidencia de náuseas (1,3% vs 7,3%; RR = 0,18; IC 95%: 0,04-0,78), vómitos (0,7% vs 6,7%; RR = 0,10; IC 95%: 0,01-0,74) e hipertensión (RR = 0,5; IC95%: 0,009-2,74), pero mayor taquicardia (RR = 1,68; IC 95%: 1,03-3,37) en la madre.

Nirmala K, 2009⁽⁸⁾: ensayo prospectivo, randomizado y controlado en 120 mujeres con parto vaginal y con factores de riesgo hemorrágico, compara la eficacia de 100 mcg IM de carbetocina (n = 60) frente a 1 ml de Syntometrine® IM (5 UI de oxitocina + 0,5 mg de ergometrina), (n = 60). Resultados: **no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos** en, cambios en signos vitales (complicaciones), tiempo hasta buena contracción uterina, necesidades adicionales de oxitocina, efectos secundarios y requerimientos transfusionales. En el grupo de carbetocina hay menos pérdidas de sangre, sin significación estadística (244 +/-114 ml vs 343 +/-143 ml, IC95%: 52-146 ml) y de niveles de Hb (0,3 +/-0,2 g/dl vs 0,4 +/-0,2 g/dl, IC 95%: 0,1-0,2 g/dl).

Reyes OA y González GM 2011¹⁶. Ensayo post-comercialización, doble ciego, aleatorizado y controlado. Incluyó 60 mujeres con preeclampsia severa. Se midió las HPP que precisaron uterotónicos adicionales como resultado primario y como secundarios las diferencias entre grupos de los niveles de hemoglobina, la aparición de oliguria y el estado hemodinámico (presión arterial media y frecuencia cardíaca) después de la administración de los fármacos. **Resultados:** Ambas fueron igualmente efectivas en la prevención de la HPP y su perfil de severidad fue similar. Conclusiones: la carbetocina puede ser una alternativa a la oxitocina en

la tercera fase del partopreeclampsia por administrar menos volumen en casos de hipertensión arterial.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Su LL, Chong YS, Samuel M. Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.

Antecedentes

La hemorragia postparto (HPP) es uno de los contribuyentes principales a la mortalidad y morbilidad materna en el mundo. El tratamiento activo del alumbramiento ha probado ser efectivo en la prevención de la HPP. La Syntometrina® es más efectiva que la oxitocina pero se asocia con más efectos secundarios. La carbetocina, un agonista de la oxitocina de acción prolongada parece ser un agente prometedor para la prevención de la HPP.

Objetivos

Determinar si el uso del agonista de la oxitocina (carbetocina) es tan efectivo como los agentes uterotónicos convencionales para la prevención de la HPP y evaluar las mejores vías de administración y las dosis óptimas del agonista de la oxitocina.

Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios que compararon el agonista de la oxitocina (carbetocina) con otros agentes o con placebo o ningún tratamiento para la prevención de la HPP.

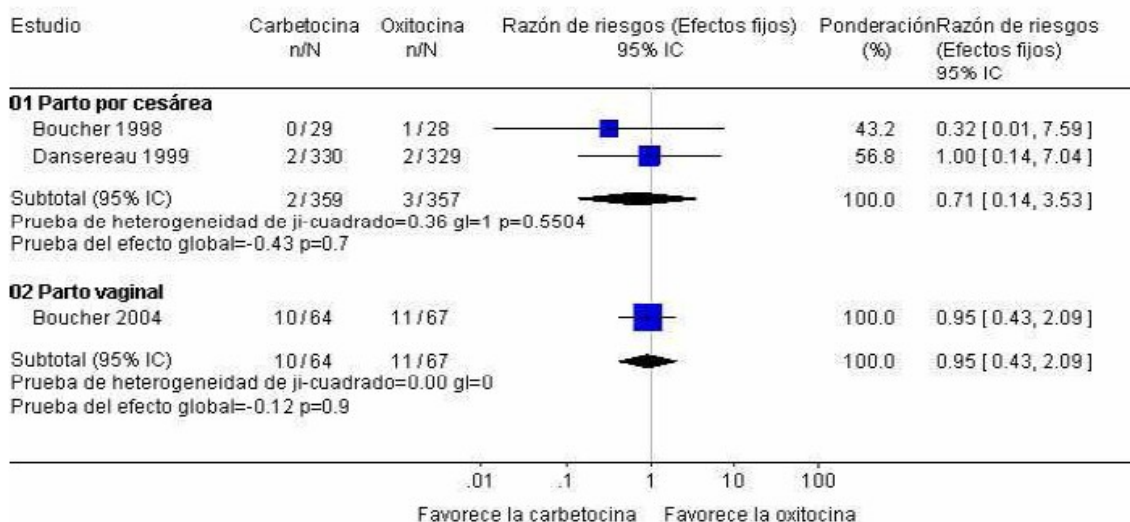
Resultados principales

Se identificaron 4 ensayos controlados aleatorizados que incluyen a 1037 mujeres. Tres comparan el uso de carbetocina con oxitocina (*Boucher 1998; Boucher 2004; Dansereau 1999*) y uno la compara con placebo (*Barton 1996*); de los que comparan oxitocina con carbetocina, en dos de ellos el parto es por cesárea (*Boucher 1998; Dansereau 1999*) y el otro es parto vaginal (*Boucher 2004*).

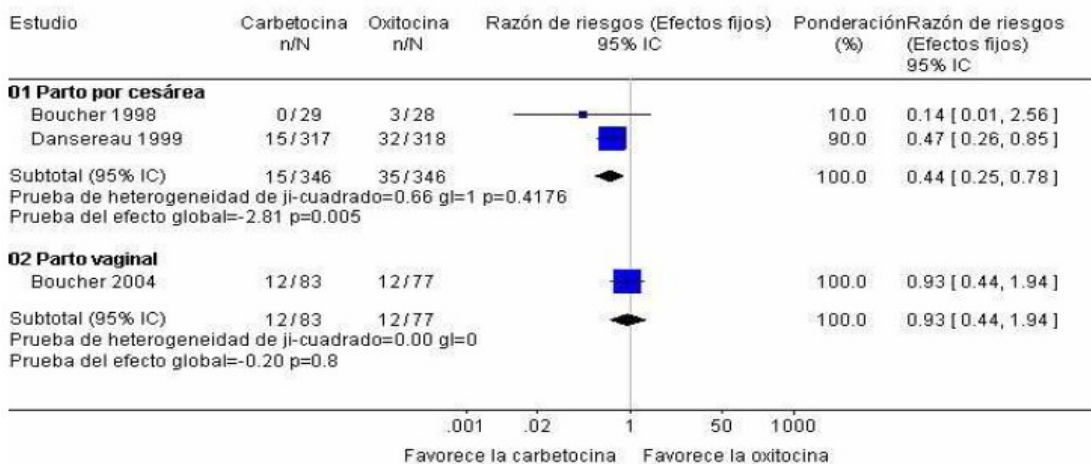
El riesgo de HPP fue similar en los brazos de oxitocina y carbetocina para las participantes que se sometieron a parto por cesárea y las participantes, con factores de riesgo para HPP, que se sometieron a parto vaginal. El uso de carbetocina resultó en una reducción estadísticamente significativa de la necesidad de un agente uterotónico terapéutico (riesgo relativo [RR] 0,44; IC 95%: 0,25 a 0,78) comparado con la oxitocina para quienes se sometieron a cesárea pero no para el parto vaginal. La carbetocina también se asocia con una disminución de la necesidad de masaje uterino en los partos vaginales y por cesárea (RR 0,38; IC del 95%: 0,18 a 0,80; RR 0,70; IC del 95%: 0,51 a 0,94), respectivamente. Sin embargo, esta medida de resultado sólo fue documentada en un estudio sobre parto por cesárea y en el único estudio sobre parto vaginal.

Los datos agrupados de los ensayos no revelaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos entre la carbetocina y la oxitocina.

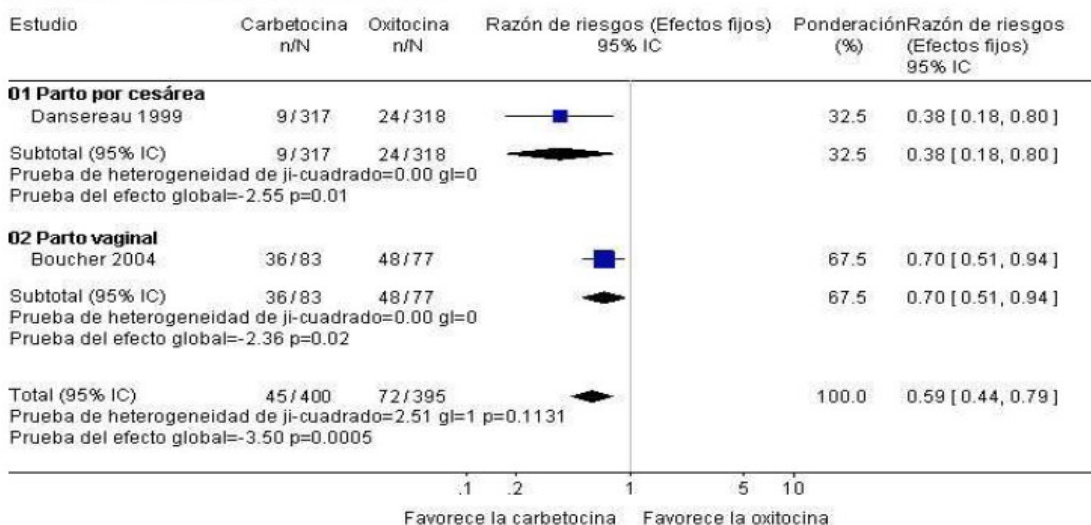
Revisión: Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto
 Comparación: 01 Carbetocina versus oxitocina
 Resultado: 01 Hemorragia posparto



Revisión: Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto
 Comparación: 01 Carbetocina versus oxitocina
 Resultado: 02 Uso de tratamiento uterotónico adicional



Revisión: Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto
 Comparación: 01 Carbetocina versus oxitocina
 Resultado: 15 Necesidad de masaje uterino



No hubo suficientes pruebas para mostrar el beneficio de la carbetocina sobre la oxitocina para la prevención de la HPP. Por lo tanto, no se justifica el uso de carbetocina como agente uterotónico sistemático de primera línea en todos los países. Sin embargo, puede ser una opción en situaciones individualizadas en vista de la disminución de la necesidad de masaje uterino y la disminución de la necesidad de agentes uterotónicos terapéuticos.

Su LL, Chong YS, Samuel M¹⁹. Carbetocina para prevenir la hemorragia post parto. Cochrane Database Syst Rev 2012 Feb 15;2:CD005457.

Antecedentes

La hemorragia postparto es una de las causas principales de la mortalidad y morbilidad materna. La aplicación de las medidas activas en la tercera etapa del parto ha probado ser efectiva en su prevención. El empleo de oxitocina-metilergometrina es más efectivo que la oxitocina sola. La carbetocina parece ser un fármaco prometedor para su prevención.

Objetivos

Determinar si el uso de carbetocina es tan efectivo como los agentes uterotónicos convencionales para la prevención de la hemorragia postparto y evaluar sus mejores vías de administración y dosis óptimas.

Métodos de búsqueda

Investigación en las bases de datos Cochrane, MEDLINE y EMBASSE

Recogida de datos y análisis

Análisis aleatorizados y controlados que comparan la carbetocina con otros agentes uterotónicos o con placebo o sin tratamiento para la prevención de la HPP.

Resultados principales

Se incluyeron 11 estudios (2.635 mujeres) en la revisión. Seis compararon carbetocina con oxitocina, uno incluyó mujeres con parto vaginal y uno no estableció con claridad el tipo de parto. La dosis de carbetocina fue de 100 mcg intravenosa y la oxitocina también intravenosa a dosis varias. Cuatro estudios compararon la oxitocina-metilergometrina y carbetocina por vía intramuscular y en partos vaginales. Tres se realizaron en mujeres sin riesgo de HPP y uno en mujeres con riesgo de HPP. La carbetocina redujo significativamente la necesidad de otros uterotónicos. Redujo la necesidad de masaje uterino después de parto vaginal o de cesárea. Los datos mezclados indicaron que la carbetocina redujo el riesgo de HPP pero limitados por el número de estudios y el riesgo de sesgo en los mismos. La pérdida de sangre fue menor en las mujeres que recibieron carbetocina. El riesgo de hipertensión postparto fue significativamente menor con carbetocina.

Conclusiones

Hay datos que sugieren que 100 mcg de carbetocina intravenosa es más efectiva que la oxitocina para prevenir la HPP en mujeres con cesáreas., pero se precisan más estudios para validar este hallazgo. La carbetocina se asocia a menos pérdida de sangre y menos efectos adversos que la oxitocina-metilergometrina en la prevención de la HPP. Se necesita más investigación para analizar el coste-efectividad de la carbetocina.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

La guía NICE: “**Caesarean Section**” (2004)⁽¹⁰⁾ en el apartado “Uso de uterotónicos” recomienda con **nivel de evidencia C** el uso de 5UI de oxitocina mediante inyección IV lenta para favorecer la contracción uterina y una disminución en la pérdida de sangre. Basándose en el estudio *Boucher M. 1998*, establecen que no existen diferencias en cuanto a las pérdidas de sangre en los grupos tratados con oxitocina y carbetocina, con un nivel de **evidencia Ib**. El NHS Scotland julio 2006, no recomienda el uso de carbetocina en la prevención de la atonía uterina y exceso de sangrado tras parto por cesárea con anestesia epidural o espinal.

Rev. Prescriber 2008⁽¹¹⁾, concluye que la carbetocina es un análogo de oxitocina de acción prolongada sin ventajas a nivel de eficacia (reducción de hemorragia postparto) y seguridad. La ventaja de la dosis única de carbetocina a favor de la perfusión de oxitocina en cuanto al manejo del medicamento, se anula por presentar mayores riesgos debidos a la dosis única de acción prolongada frente a la perfusión que permite mayor intervención y control en caso de mala tolerancia.

La Guía de Manejo de la HPP de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense (SOGC) 2009⁽¹²⁾, recoge las siguientes recomendaciones al respecto:

1. Oxitocina 10 UI, IM es el tratamiento y vía de administración de elección para prevenir la HPP en partos vaginales de bajo riesgo (IA).
2. Infusión IV de oxitocina (20 a 40 UI en 1.000 ml, a 150 ml/h) es una alternativa aceptable en el manejo activo de la tercera etapa del parto para prevenir HPP (IB).
3. Oxitocina en bolo IV de 5 a 10 UI, en 1 a 2 min, puede ser utilizado en la prevención de la HPP después del parto vaginal pero no en caso de cesárea electiva (IIB).

4. Ergonovina, se considera de segunda elección respecto a la oxitocina en la prevención de la HPP por el mayor riesgo de efectos secundarios sobre la madre y retención de placenta, está contraindicada en pacientes hipertensas (IA).

5. Carbetocina 100 mcg bolo IV (1 min), puede ser una alternativa a la infusión IV de oxitocina en cesárea electiva para la prevención de la HPP y disminuye las necesidades de agentes uterotónicos (IB).

6. Carbetocina 100 mcg IM, en parto vaginal con 1 factor de riesgo, previene la HPP, disminuye la necesidad de masaje uterino cuando se compara con infusión continua de oxitocina (IB).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La carbetocina fue bien tolerada en los ensayos clínicos y mostró un perfil de tolerabilidad similar al de la oxitocina. Los efectos adversos más comunes en los ensayos clínicos presentados fueron las alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos)

APARATO Y SISTEMAS	REACCIONES ADVERSAS DE FICHA TÉCNICA ⁽¹⁾	
	MUY FRECUENTES (>1/10)	FRECUENTES (>1/100<1/10)
Hematológicos y linfático		Anemia
Sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo
Vascular	Hipotensión, rubor	
Digestivo	Náuseas, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos
Musculoesquelético y tejido conjuntivo		Hígado graso, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis
Piel y tejido subcutáneo	Prurito	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, calor

Su LL, Chong YS, Samuel M. Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.

Se exponen los datos sobre efectos adversos del metanálisis realizado por la *Cochrane* sobre los ensayos analizados (Boucher 1998; Dansereau 1999)

Resultados de seguridad				
Variable	Carbetocina	Oxitocina	RAR (IC 95%)	NNH
Dolor de cabeza	12.9%	12.3%	-0.6% (-5.5 a 4.2%)	ns
Escalofríos	37.4%	36%	1.4% (-5.7% a 8.5%)	ns
Temblor	14.8%	11.2%	-3.6% (-8.7% a 1.5%)	ns
Nauseas	26.3%	28.8%	-2.5% (-9.1% a 4.0%)	ns
Vómitos	9.5%	8.9%	-5.9% (-40.6% a 40.1%)	ns
Dolor de espalda	4.8%	4.0%	-0.9% (-4.0% a 2.2%)	ns
Dolor en el punto de inyección	23.0%	26.1%	-3.1% (-3.5% a 9.7%)	ns
Sudoración	3.0%	3.0%	0% (-2.6% a 2.6%)	ns
Calor	6.4%	6.1%	-0.3% (-4.0% a 3.4%)	ns
Sabor metálico	17.0%	19.8%	2.8% (-3.1% a 8.7%)	ns

6.4. Precauciones de empleo⁽⁹⁾

La Carbetocina debe ser administrada como dosis única en bolo tras la extracción del niño en un parto por cesárea, EL efecto uterotónico persiste durante varias horas.

Se deberá determinar la causa en el caso de sangrado uterino persistente tras la administración de carbetocina. Se deben tener en cuenta causas como fragmentos de placenta retenidos, vaciamiento inadecuado o reparación del útero, o problemas de coagulación. En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con oxitocina (Syntocinon®) y/o ergometrina (Methergin®)

Debe usarse con precaución cuando exista migraña, asma y enfermedades cardiovasculares. Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee **cierta actividad antidiurética** y por tanto no se descarta la posibilidad de **hiponatremia** en pacientes que han recibido grandes volúmenes de fluidos intravenosos. Se deberá observar la aparición de los primeros signos de somnolencia, apatía y dolor de cabeza para prevenir convulsiones y coma.

Contraindicaciones:

- Durante el embarazo y parte antes de la extracción del niño.
- En la inducción del parto.
- Hipersensibilidad a la carbetocina, oxitocina o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Casos de preeclampsia y eclampsia.
- Trastornos cardiovasculares graves.
- Epilepsia.

Interacciones:

- Debido a la similitud estructural con oxitocina, no se descartan interacciones conocidas que se asocian con oxitocina:
- Se han comunicado casos de hipertensión grave cuando se administró oxitocina 3 a 4 horas tras la administración profiláctica de un vasoconstrictor junto con anestesia de bloqueo caudal.
- Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.
- No se recomienda la administración conjunta de carbetocina con prostaglandinas, ya que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina.
- Algunos anestésicos inhalados, tales como halotano y ciclopropano, pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la carbetocina en el útero. Se han comunicado arritmias durante el uso concomitante con oxitocina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Syntocinón® 10UI/ml, C/ 50 amp	Duratobal® 100mcg/ml, C/5 amp
Precio unitario (PVL+IVA)	0,37 €	31,2 €
Posología	10 a 40 UI	100 mcg, dosis única
Coste por tratamiento*	1,48 €	31,2 €
Coste incremental respecto a la terapia de referencia por tratamiento	Tratamiento de referencia	29,72

* Se hacen los cálculos teniendo en cuenta la dosis más alta ((40 UI = 4 ampollas

7.2. Coste Eficacia incremental (CEI)

Variable estudiada	NNT (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC 95%)
Evitar la administración extra de uterotónicos	19 (11-77)	29,72	560 € (324-2.269 €)

Según los datos de eficacia del ensayo *Dansereau J. 1999* y del coste del tratamiento, el coste adicional estimado para evitar que una paciente haya que ponerle una dosis extra de uterotónico es de 560 €, con un intervalo de CEI de 324 € y 2.269 €.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el Hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

En 2011 se realizaron en el Hospital de Barcelona 542 cesáreas. De estas la tercera parte pudieron presentar factores de riesgo identificables de hemorragia puerperal por atonía. Se tratarán aproximadamente 180 pacientes/año con carbetocida.

Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el Hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
180	29,72	19 (11-77)	5.350	9,47 (2,33-16,33)

El coste anual adicional para el Hospital será de 5.350 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año, respecto a si se hubiera usado oxitocina, será de 10. Es decir, de las 180 pacientes tratadas 10 recibirán el beneficio de no recibir un tratamiento uterotónico extra durante las primeras 48 horas.

8. AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

La OMS define **Hemorragia Postparto (HPP)** como la pérdida de sangre en la tercera fase del parto igual o superior a 500ml y Hemorragia Postparto Severa cuando la pérdida es igual o superior a 1000ml. La tasa de mortalidad en países desarrollados por HPP es de 3,3 a 9,3 por millón de nacimientos cada tres años desde 1985 a 1999 según la investigación confidencial sobre el registro de salud infantil y materna del Reino Unido (Weindling 2003)⁽¹³⁾. Por lo tanto, la prevención de la HPP es de gran importancia en la búsqueda de una mejor asistencia sanitaria para las mujeres.

Eficacia

La carbetocina es un agonista de receptores de oxitocina de larga duración. Está indicado para la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal. El fármaco incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital para esta indicación es la oxitocina en perfusión intravenosa.

La semivida de la carbetocina es de 4 a 10 veces mayor que la de la oxitocina, lo que puede estar relacionado con la menor necesidad de tratamientos uterotónicos extras, tras la dosis inicial. Un **4.7%** de la pacientes tratadas con carbetocina necesitan un tratamiento oxitócico extra frente al **10,1%** de las pacientes tratadas con oxitocina con una **NNT 19**. Expresado de otra forma, sería necesario tratar a 19 pacientes con carbetocina para evitar que a una de ellas necesite un tratamiento extra con oxitocina. Las ventajas en cuanto a eficacia de carbetocina respecto a oxitocina **no se consideran relevantes**. Por una parte, debido al alto número de pacientes que hay que tratar para obtener beneficio (19); y por otra, la variable, tratamientos extras, es una variable intermedia con escasa relevancia clínica. La aportación de la carbetocina en la prevención de la atonía uterina radica en la técnica de administración, dosis única, facilitando la actuación en la cesárea intraparto.

Seguridad

Los datos de seguridad encontrados en los estudios, como la comparación de efectos adversos de sendas fichas técnicas, no han mostrado diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Coste

La propuesta de la solicitud es utilizar la carbetocina en cesáreas con factores de riesgo de HPP, lo que supondría unas **180** mujeres al año. La sustitución de carbetocina por oxitocina en estas pacientes supondría un incremento de coste anual para el hospital de **5.305 €**, con lo que se evitaría que 10 pacientes al año no necesiten un tratamiento uterotónico extra tras la cesárea.

PARTO VAGINAL

La utilización de carbetocina fuera de indicación autorizada en ficha técnica, parto vaginal, **no aporta ninguna ventaja** sobre la oxitocina y supondría un importe incremento de costes para el Hospital. En el Hospital se realizaron en 2011, 690 partos vaginales:

Coste incremental/año: **20.526 €/año.**

8.2. Recomendaciones finales

Propuesta de no inclusión de carbetocina ya que los resultados en la prevención de la HPP son similares a los obtenidos con oxitocina y ambas son parecidas en su perfil de seguridad. La ventaja de dosis única de la carbetocina se anula ya que puede presentar mayores riesgos en casos de mala tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Medicamentos autorizados en España (uso humano) [base de datos de internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento [acceso 12 de enero de 2010]. Ficha técnica de Duratobal®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68550&formato=pdf&formulaio=FICHAS>
2. Medicamentos autorizados en España (uso humano) [base de datos de internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento [acceso 12 de enero de 2010]. Ficha técnica de Syntocinon®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=39393&formato=pdf&formulaio=FICHAS>
3. Boucher M, Horbay G.L.A, Griffin P, all col "Double-blind, Randomized Comparison of the Effect of Carbetocin and Oxytocin on Intraoperative Blood Loss and Uterine Tone of Patients Undergoing Cesarean Section" J Perinatol. 1998 May-Jun;18(3):202-7.
4. Dansereau J, Joshi A., Helewa M, all col. "Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section" Am J Obstet Gynecol. 1999 Mar; 180(3 Pt):670-6.
5. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. Arch Gynecol Obstet. 2009 Nov;280(5):707-12. Epub 2009 Feb 20.
6. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, all col. "Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery:a double-blind randomized trial". J Obstet Gynaecol Can. 2004 May;26(5):481-8.
7. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. BJOG. 2006 Dec;113(12):1459-64.
8. Nirmala K, Zainuddin AA, Ghani NA, Zulkifli S, Jamil MA. "Carbetocin versus syntometrine in prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery". J Obstet Gynaecol Res. 2009 Feb;35(1):48-54.
9. Su LL, Chong YS, Samuel M. Agonistas de la oxitocina para la prevención de la hemorragia posparto (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence. [Internet].[acceso 10 de febrero de 2010]. Caesarean section 2004: NICE guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG013NICEguideline.pdf>
11. Australian Prescriber. [Internet]. New drugs. Carbetocine: un analogue synthétique de l'oxytocine, sans avantage evidente, nº 291, janvier 2008 [acceso 9 de febrero de 2010]. Disponible en: <http://www.prescrire.org/bin/ryo/?id=31318>
12. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, all col. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage.. J Obstet Gynaecol Can. 2009 Oct;31(10):980-93. Review.

13. Weindling AM. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:1034-7.
14. Carbetocina. Informe a la Comisión de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón. de Madrid Noviembre de 2008.
15. Carbetocina. Informe a la Comisión de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid Febrero de 2010.
16. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:1099-104.
17. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG.* 2011; 118:1349-56.
18. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG.* 2010; 117:929-36
19. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD005457.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.