

# CARBETOCINA

## Prevención de atonía uterina tras parto por cesárea.

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Área IV)

Fecha: Diciembre de 2016

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Carbetocina.

**Indicación clínica solicitada:** Prevención de atonía uterina tras parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal o en aquellas situaciones en las que se precise una contracción uterina de más larga duración.

**Autores / Revisores:** Alba Martínez Torró/Lucía Velasco Rocés

**Tipo de informe: Actualización.** Basado en el Informe Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón Junio de 2015

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

### 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Servicio:** Obstetricia y Ginecología.

**Justificación de la solicitud:** Primer agonista de la oxitocina de acción prolongada estudiado para prevenir la hemorragia postparto por atonía uterina

- Recuperación rápida del tono uterino.
- Acción prolongada (más de dos horas).
- Larga vida media (entre cuatro y diez veces más que oxitocina).
- Actividad biológica (diez veces mayor que oxitocina).
- Buen perfil de seguridad, similar a oxitocina.
- Menor necesidad de intervenciones uterotónicas adicionales (oxitócicos/masaje uterino).
- Administración simple y cómoda, dosis i.v. única, eliminando la necesidad de una infusión y evitando los posibles errores de dosificación.

**Fecha recepción de la solicitud:** 11/2016

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Carbetocina.

**Nombre comercial:** Duratobal®.

**Laboratorio:** Ferring.

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

**Vía de administración:** Intravenosa.

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario.

**Vía de registro:** Reconocimiento mutuo.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase	Código	Coste por unidad PVL -7,5% + 4%IVA	
DURATOBAL® 100 mcg/mL solución inyectable	5 unidades	658634	26,64 €	

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción

Las propiedades farmacológicas y clínicas de carbetocina son las de 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, aumenta la frecuencia de contracciones existentes, y aumenta el tono de la musculatura. En el útero postparto, la carbetocina es capaz de incrementar el índice y la fuerza de las contracciones espontáneas uterinas. El inicio de la contracción uterina después de la administración de carbetocina es rápido, obteniéndose una contracción firme a los 2 minutos.

Una dosis única intravenosa de 100 microgramos de carbetocina administrada tras la extracción del niño es suficiente para mantener la contracción uterina adecuada que previene la atonía uterina y el sangrado excesivo, comparable con una infusión de oxitocina durante varias horas.

#### **4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas**

AEMPS: Prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal.

#### **4.3 Posología, forma de preparación y administración.**

Extraer 1 mL de Duratobal® que contiene 100 microgramos de carbetocina y administrarlo sólo mediante inyección intravenosa, bajo una supervisión médica adecuada en un hospital.

Duratobal® se deberá administrar solamente después del parto mediante cesárea. Se deberá administrar lo más rápido posible tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta. Duratobal® está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más dosis de carbetocina.

#### **4.4 Farmacocinética.**

La semivida de la Carbetocina es de 4 a 10 veces superior a la de la oxitocina. La vida media de la carbetocina es de unos 40 minutos.

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

Características comparadas con otros medicamentos similares				
NOMBRE	OXITOCINA	CARBETOCINA	CARBOPROST	METILERGOMETRINA
<b>PRESENTACIÓN</b>	Syntocinón® 10UI/ml solución inyectable, 50 ampollas de 1 mL	Duratobal® 100 mcg/mL solución inyectable, 5 ampollas de 1 mL	Hemabate® 250 mcg/1mL solución inyectable.	Methergin® 0,20 mg/mL solución inyectable.
<b>CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES</b>	<b>Precio unitario (adquisición HUCA)</b>			
	0,37 €	26,64 €	12,44 €	0,22 €
	<b>Indicaciones</b>			
	-Provocación del parto a término. -Estímulo de contractilidad 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.	-Hemorragias postparto pos atonía uterina cuando otros no han sido eficaces. -Inducción del parto en fetos muertos si no hay respuesta a métodos convencionales	-Atonía y hemorragias del alumbramiento y del posparto. -Alumbramiento dirigido, maniobra de Credé. -Hemorragias uterinas en el curso de cesáreas. -Subinvolución uterina, loquiometra. -Hemorragias tardías del parto. -Hemorragias del aborto, abortos iniciados e incompletos. -Legrados
	<b>Posología y forma de administración</b>			
-Provocación del parto o estímulo de contractilidad uterina: infusión de 1 ampolla (10UI) de oxitocina disuelta en 1000 mL 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 forma directa una ampolla tras el parto.	-Control de hemorragia post parto persistente, la mayoría de pacientes responden a una dosis inicial de 250 mcg por vía intramuscular (una ampolla). La dosis se puede repetir en caso de no respuesta entre 15 y 90 minutos. La dosis máxima no debe exceder de 2 mg	-Atonía uterina La dosis recomendada de Methergin es 1 ml (0,2 mg) i.m. o de 0,5 a 1 ml (0,1 a 0,2 mg) i.v. lenta. La dosis puede repetirse cada 2 a 4 horas si es necesario, hasta cinco dosis en 24 horas	
*PVL-7,5%+4%(IVA)				

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Al tratarse de un registro por reconocimiento mutuo no se dispone del informe EPAR de la EMA. A fecha 29 de noviembre de 2016, se efectuó una búsqueda bibliográfica a través MEDLINE, PubMed, se introdujo el término "carbetocin" y la misma se limitó a ensayos clínicos aleatorizados hechos en humanos. Los resultados obtenidos fueron 26 ensayos clínicos aleatorizados. Así pues, para realizar este informe se han considerado 11 ensayos clínicos aleatorizados fase III en adultos,

que comparan la eficacia y seguridad del fármaco frente a oxitocina, junto con un metaanálisis realizado por la *Cochrane*.

## 5.2. a Resultados de los ensayos clínicos

**Boucher M. "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.**

Ensayo que compara la eficacia de la administración de una dosis única de carbetocina (100 µg) con una perfusión de 16h de oxitocina (*dosis 1*: 2,5UI y *dosis 2, 3 y 4*: 10UI. La variable principal es la pérdida de sangre que tiene lugar durante la cesárea. Se comparan la seguridad y el tono uterino como variables secundarias hasta 24h tras la operación. Se registra la necesidad de agentes uterotónicos adicionales.

-Nº de pacientes: 60

-Diseño: Doble ciego, prospectivo, aleatorizado.

-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.

-Pérdidas: 3

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

### 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(-40,2 a 48,4)	0,14

Se define como variable principal el volumen de sangre perdido durante la intervención (cesárea). La media de volumen perdido en tratamiento con oxitocina y carbetocina son 190 mL y 149 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. No se puede concluir que esta falta de significación sea debida al bajo número de pacientes porque no se calculó el tamaño de muestra.

**Dansereau J. "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**

Ensayo 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

-Diseño: Multicéntrico, doble ciego, prospectivo, aleatorizado.

-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 eliminación 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 desprendimiento de placenta, uso de anestesia general o incisión uterina previa.

-Pérdidas: 35 pacientes fueron excluidos antes de administrar el fármaco, por lo que 659 fueron incluidos en el análisis de seguridad. Luego se excluyeron 24 pacientes por violación del protocolo, por lo que 635 pacientes fueron incluidos en el análisis de eficacia.

-Tipo de análisis: Análisis de superioridad.

### 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

La variable principal es el porcentaje de pacientes que necesitan la administración de un tratamiento uterotónico extra al del protocolo del ensayo en las 48 horas siguientes al parto.

El resultado obtenido muestra que un 5.4% más de pacientes en el tratamiento con oxitocina necesitarán un tratamiento extra uterotónico.

Se ve 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: 22

Entre ambos tratamientos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre efectos adversos ni entre los signos vitales medidos (hemoglobina, recuento plaquetario, pulso, presión sanguínea o frecuencia respiratoria).

En este estudio el análisis de resultados se realiza según protocolo. Puesto que el tipo de diseño del estudio es de superioridad, se debería haber hecho por intención de tratar. De esta manera se buscaría una mayor aproximación a la realidad y se evitaría la sobrestimación de un tratamiento respecto a otro.

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. doi: 10.1007/s00404-009-0973-8. Epub 2009 Feb 20. PMID:19229549

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado en mujeres embarazadas para comparar la eficacia de una inyección intravenosa (IV) de carbetocina con la de una infusión IV estándar de 2 h de oxitocina con respecto a la pérdida de sangre intraoperatoria en la prevención de la atonía uterina después de parto por cesárea, se comparó también la seguridad de los tratamientos y la capacidad de mantener el tono uterino adecuado y de reducir la incidencia y gravedad de la hemorragia postparto en mujeres en riesgo.

-Nº de pacientes: 104

-Diseño: Simple ciego, prospectivo, aleatorizado

-Tratamiento: **Grupo oxitocina: Infusión estándar de 2 horas de 10 UI (n=52) Grupo carbetocina: 100 microgramos IV (n=52)**

-Criterios de inclusión: Se incluyeron 104 pacientes con al menos un factor de riesgo para hemorragia posparto sometidas a cesárea. Se incluyeron embarazos simples a término (después de 36 semanas). Factores de riesgo para HPP y número de casos (hipertensión coexistente (n=26); anemia crónica (n=18); bajo nivel socioeconómico (n=16); historia previa de HPP (n=12); cesáreas previas (n=10); intervalo entre nacimientos > 60 meses (n=8); segunda etapa del trabajo de parto prolongada (n=8); no uso de oxitócicos (n=6).

Las cesáreas fueron planificadas o de emergencia, y se llevaron a cabo durante las siguientes condiciones; historia anterior de cesárea (n= 28), presentaciones fetales anormales (n=24 ); distonía (n=18); anomalías en la frecuencia cardíaca fetal (FCF) (n=16), y otras condiciones, tales como prolapso del cordón umbilical, desproporción feto-pélvica, retraso intrauterino del crecimiento (RCIU), megalosomía fetal, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, enfermedades maternas (tales como oftalmopatía severa), falla en la inducción del parto, y solicitud materna (n=2 para cada uno).

-Criterios de exclusión: La toxemia, eclampsia, y la epilepsia se consideraron contraindicaciones para el tratamiento.

<b>Resultados del estudio</b>					
<b>Variable principal</b>					
<b>Variable binaria</b>	<b>Trat Carbetocina 52</b>	<b>Trat Oxitocina 52</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
Número de mujeres que requieren medicación útero tónica	2 (3,85%)	5 (9,62%)	0,4 (0,08-1,97)	5,77% (-5,57% a 16,4%)	ns
Número de mujeres que requieren masaje uterino	20 (38,46%)	30 (57,69%)	0,67 (0,44-1,01)	19,23% (1,95% a 38,38%)	ns
Involución uterina Postparto (Número de pacientes con fondo uterino debajo del ombligo)	0 h 9 (17,31%)	0 h 6 (11,54%)	1,5 (0,58-3,91)	-5,77% (-19,68% a 8,09%)	ns
	2h 12 (23,08%)	2 h 10 (19,23%)	1,2 (0,57-2,53)	-3,85% (-19,59% a 11,7%)	ns
	6h 24 (46,15%)	6h 16 (30,77%)	1,5 (0,91-2,48)	-15,38% (-34% a 1,82%)	ns
	24 h 48 (92,31%)	24 h 36 (69,23%)	1,33 (1,09-1,62)	-23,08%	4 (3 a 11)

(8,79/38,17%)

Los efectos adversos no fueron significativamente diferentes entre los dos fármacos. Ambos produjeron náuseas, vómitos y disminución en la presión arterial. La carbetocina produjo leves calambres abdominales inferiores en 21 pacientes (40,3%) y dolor severo en 1 paciente (1,9%), estos síntomas fueron referidos particularmente después de la cesación del efecto de la anestesia peridural, aproximadamente la mitad de las pacientes de los dos grupos en estudio también experimentaron rubor y calor.

Conclusión: Carbetocina obtuvo, con una sola inyección IV, resultados equivalentes a los de la oxitocina en el mantenimiento de la tonicidad uterina. Tiene además una tolerancia comparable, los efectos adversos son prácticamente del mismo tipo y frecuencia en ambos grupos. Por lo tanto, la efectividad de carbetocina consiste, gracias a su larga vida media, en una única inyección, mientras que la oxitocina requiere inyecciones repetidas o una perfusión de varias horas, con una variabilidad de las dosis administradas. Por su larga duración de acción y su sencillez de uso, carbetocina hace posible la estandarización de procedimientos.

El número de pacientes es pequeño: 104

Cuando menciona los factores de riesgo para Hemorragia Posparto (HPP) no distingue entre grupo tratamiento y control y tampoco lo hace cuando menciona las indicaciones de cesárea solo hace referencia a que las poblaciones y los factores de riesgo para HPP fueron similares para ambos grupos.

Sin diferencias significativas en el número de pacientes que requirieron tratamiento uterotónico adicional ni en el número de mujeres que requirieron masaje uterino. Tiene además una tolerancia comparable, los eventos adversos son prácticamente del mismo tipo y frecuencia en ambos grupos de estudio.

***G Attilakos Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. BJOG 2010;117:929-936***

El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de carbetocina y oxitocina en la prevención de hemorragia posparto. La variable principal evaluada fue la proporción de mujeres en cada rama del estudio que necesitó intervención uterotónica adicional.

-Nº de pacientes: 377 mujeres

-Diseño: Único centro, doble ciego, aleatorizado.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: **Grupo activo 100 mcg de carbetocina (n=188). Grupo control 5 IU de oxitocina (n=189)**

-Criterios de inclusión: Mujeres con embarazo único sometidas a cesárea electiva o de emergencia después de la semana 37 de gestación

-Criterios de exclusión: Mujeres con embarazo múltiple, placenta previa y desprendimiento de placenta. También se excluyeron mujeres sometidas a cesárea con anestesia general, mujeres sometidas a cesárea con menos de 37 semanas de gestación y mujeres que tuvieron cesárea de emergencia por sufrimiento fetal o materno.

-Tipo de análisis: análisis por intención de tratar

- Cálculo de tamaño muestral: una auditoría anterior (2004) en nuestro hospital demostró que se utilizaron oxitócicos adicionales después del 21% de las cesáreas. Tenemos la hipótesis de que la carbetocina podría reducir esta cifra a 10%, lo que sería un hallazgo clínicamente significativo (en un estudio multicéntrico canadiense la carbetocina redujo el uso de oxitócicos adicionales de 10,1 a 4,7). La potencia de cálculo se realizó con la versión Sigmastat 2.03 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). Calculamos que necesitábamos un tamaño de muestra de 338 mujeres (169 en cada brazo) para detectar esta diferencia (21% versus 10%, 80% de potencia, alfa = 0,05). Decidimos reclutar a 190 mujeres en cada brazo (total = 380) para permitir la retirada de los participantes, los errores en la asignación al azar, etc.

**Resultados**

**Variable Principal**

Variable evaluada en el estudio	Carbetocina (n= 188)	Oxitocina (n= 189)	RR (IC 95%)	RRA (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Proporción de mujeres que requirieron intervenciones oxitócicas adicionales	33,5%	45,5%	0,74 (0,57-0,95)	11,99% (2,45% a 21,86%)	8 (5 a 41)

Significativamente más mujeres requirieron oxitócicos adicionales en el grupo de oxitocina. No hubo diferencias significativas en la pérdida de sangre estimada, ni en el tono uterino al final de la operación, ni en el número de mujeres con hemorragia mayor (pérdida de sangre > 1.000 ml) o en el número de mujeres que requirieron transfusiones sanguíneas. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas en la disminución de la hemoglobina media después de la operación ni en el tono uterino después del nacimiento.

Criterios de exclusión: Mujeres con embarazo múltiple, **placenta previa** y desprendimiento de placenta fueron excluidas porque hay un mayor riesgo de hemorragia en estas condiciones.

*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 Nov;33(11):1099-104. PMID:22082783*

Se realizó un estudio en 60 mujeres con preeclampsia severa, reclutadas entre julio y septiembre de 2010 para recibir carbetocina u oxitocina. La variable primaria estudiada fue la hemorragia posparto requiriendo uterotónicos adicionales, y las secundarias incluyeron: diferencia en los niveles de hemoglobina, desarrollo de oliguria y estado hemodinámico (presión arterial media y ritmo cardíaco) de las pacientes.

-Nº de pacientes: Se seleccionaron 75 pacientes pero sólo 60 cumplieron los criterios de inclusión. (30 fueron aleatorizadas para recibir carbetocina y 30 para recibir oxitocina). El consentimiento informado se obtuvo de las 60 pacientes, pero cinco fueron excluidas antes de que finalice el estudio (dos pacientes desarrollaron el síndrome HELLP, una tenía un embarazo gemelar no diagnosticado, una recibió el protocolo asignado antes de la extracción de la placenta, y en un caso la ampolla se rompió antes del uso).

-Diseño: Doble Ciego, prospectivo, aleatorizado

-Tratamiento: **Grupo carbetocina: Protocolo A (carbetocina + placebo) n=26 Carbetocina 100 mg + solución de ringer lactato 10 ml se inyecta directamente en la vena durante dos minutos.**

**Solución de ringer lactato 4 ml en 1000 ml de solución de ringer lactato, administrado por vía intravenosa a una velocidad de 125 ml / hora. Grupo Oxitocina: Protocolo B (Oxitocina + placebo) n=29 11 ml de solución de ringer lactato inyectado directamente en la vena durante dos minutos, 20 UI de Oxitocina diluidas en 1000 ml de solución de ringer lactato, administrado por vía intravenosa a una velocidad de 125 ml / hora.**

-Criterios de inclusión: Mujeres con embarazos únicos de más de 28 semanas de gestación que fueron admitidas al hospital con preeclampsia grave.

-Criterios de exclusión: Mujeres con síndrome HELLP, discrasia sanguínea y embarazos múltiples. Dada la condición inicial de estas pacientes se establecieron directrices para el manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo (para el manejo de crisis hipertensiva el primer fármaco utilizado fue hidralazina (5 mg IV cada 15 minutos hasta un máximo dosis total de 20 mg) y, si esto era ineficaz, labetalol (20 mg IV cada 10 minutos hasta una dosis máxima total de 300 mg). Ninguna paciente necesitó tratamiento adicional para sus síntomas ni requirió el ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Todas fueron evaluadas a cada hora y recibieron sulfato de magnesio para prevenir la preeclampsia durante el embarazo y durante un mínimo de 12 horas después del parto.



<b>Resultados del estudio</b>				
<b>Variable principal</b>				
<b>Variable</b>	<b>Trat Carbetocina (n=26)</b>	<b>Trat Oxitocina (n=29)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
Necesidad de uterotónicos adicionales	0 (0%)	1 (3,45%)	3,45% (-10,28% a 16,63%)	29 (6 a -10) ns
Necesidad de transfusión sanguínea	0 (0%)	3 (10,34%)	10,34% (-5,7% a 24,89%)	10 (4 a -18) ns
Necesidad de legrado instrumental de la cavidad uterina	2 (7,69%)	4 (13,79%)	6,1% (-11,56% a 24,52%)	16 (4 a -9) ns
Oliguria	6 (23,08%)	9 (31,03%)	7,96% (-13,86% a 31,4%)	13 (3 a -7) ns

No hubo diferencia entre los grupos carbetocina y oxitocina en cuanto a necesidad de uterotónicos adicionales, necesidad de transfusión sanguínea, legrado instrumental de la cavidad uterina, niveles de hemoglobina ni en las tasas de oliguria. Seis pacientes en el grupo Carbetocina desarrollaron oliguria y todas respondieron a la administración de fluidos IV (500 mL de ringer lactato durante 30 minutos). De las nueve pacientes del grupo de oxitocina que desarrollaron oliguria, siete (77.8%) respondieron a la administración de fluidos, una de las restantes requirió una segunda administración del mismo volumen, y otra necesitó diuréticos (furosemida 20 mg IV). No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos.

<b>Resultados del estudio</b>				
<b>Variable principal</b>				
<b>Variable</b>	<b>Trat Carbetocina (n=26)</b>	<b>Trat Oxitocina (n=29)</b>	<b>Dif. de Medias (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
Nivel de Hemoglobina Posparto g/Dl, media ( SD)	10,8 (1,68)	11,14 (1,76)	-0,34 (0,59; -1,27)	ns
Diferencias en los niveles de Hemoglobina (admisión-posparto), media ( SD)	1,24 (0,87)	1,41 (1,12)	-0,17 (0,38; -0,72)	ns

Muchos de los efectos adversos observados en ambos grupos, se pueden atribuir a la patología subyacente. Se incluyeron los síntomas reportados por los pacientes si no estaban presentes antes de la aplicación del protocolo y si aparecieron inmediatamente después de la administración del fármaco. No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos (dolor de cabeza, palpitaciones, fiebre, náuseas, vómitos, sensación de calor, rubor facial, malestar, otros) Conclusiones: Los resultados de este estudio piloto muestran que la carbetocina es tan efectiva como la oxitocina en la prevención de hemorragia posparto en mujeres con preeclampsia severa, no causa alteraciones en el estado hemodinámico de las pacientes y presenta pocos efectos secundarios, algunos de los cuales podrían atribuirse a la preeclampsia o a otros fármacos utilizados en estas pacientes

El número de pacientes es pequeño (n=55). El análisis de resultados se realiza según protocolo, este análisis de resultados se debería haber hecho por intención de tratar. De esta manera se buscaría una mayor aproximación a la realidad y evitar la sobrestimación de un tratamiento respecto a otro.

*De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R, Severi FM, Petraglia F. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Jun; 25(6):732-5. doi: 10.3109/14767058.2011.587920. Epub 2011 Jul 15. PMID:21761999*

El Objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de carbetocina con oxitocina en el mantenimiento del tono uterino y en la reducción de la incidencia y severidad de hemorragia posparto. También se evaluaron seguridad, efectos adversos y necesidad de medicación uterotónica adicional.

-Nº de pacientes: 110

-Diseño: Simple ciego, prospectivo.

-Tratamiento: **Grupo oxitocina: 10 unidades internacionales (UI) IV seguidas por infusión IV de 20 IU por 24 h (n=55). Grupo carbetocina: única dosis (100 mg) IV de carbetocina (n=55).** La medicación en estudio se diluyó en 10 ml de solución salina normal y se administró lentamente (30-60 s) por vía intravenosa.

-Criterios de inclusión: Embarazos de al menos 37 semanas de gestación y un factor de riesgo para hemorragia posparto (multiparidad, embarazo múltiple, cesárea previa, polihidramnios, macrosomía fetal, miomas uterinos, placenta previa, parto prolongado, corioamnionitis, hemorragia posparto previa). En particular, entre las mujeres que recibieron Carbetocina se incluyeron: cesárea previa (n = 45); embarazo múltiple (n = 7); cirugía previa para miomas uterinos (n = 2) y polihidramnios (n = 1). Entre las que recibieron Oxitocina: cesárea previa (n = 43); embarazo múltiple (n = 8); cirugía previa para miomas uterinos (n = 2); polihidramnios (n = 1) y macrosomía fetal (n = 1).

-Criterios de exclusión: La preeclampsia, eclampsia, enfermedad hepática, cardiovascular o renal y la epilepsia se consideraron contraindicaciones para el tratamiento con carbetocina. Las pacientes con riesgo de hemorragia posparto sometidas a parto vaginal fueron excluidas del estudio. También se excluyeron las pacientes sometidas a cesárea con anestesia general y las mujeres que tuvieron cesárea de emergencia por distress fetal o materno donde.

### Resultados del estudio

#### Variable principal

Variable Continua	Trat Carbetocina 55	Trat Oxitocina 55	RR (IC95%)	RAR (IC 95%)	NNT
Porcentaje de pacientes que requirieron intervención uterotónica adicional (n)	1,82% (1)	38,18% (21)	0,05 (0,01-0,34)	36,36% (23,07% a 50,39%)	3 (2 a 4)

La diferencia en el porcentaje de pacientes que requirieron intervención uterotónica adicional fue estadísticamente significativa, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas en: pérdida de sangre intraoperatoria (ml), tono e involución uterina, cantidad de loquios, signos vitales, niveles de hemoglobina sérica y efectos adversos. La diferencia con respecto a dolor posoperatorio en el grupo de Carbetocina y de Oxitocina sí fue significativamente diferente los días 0 y 1.

### Resultados del estudio

#### Variable principal

Variable Continua	Trat Carbetocina 55	Trat Oxitocina 55	Odds ratio (OR)	Riesgo Relativo (RR)	Valor p
Número de	Día 0 24	Día 0 45	Día 0 0,17	Día 0 0,46	Día 0 <0,001

mujeres con VAS mayor o igual a 4	Día 1	29	Día 1	44	Día 1	0,27	Día 1	0,56	Día 1	<0,01
	Día 2	21	Día 2	29	Día 2	0,55	Día 2	0,74	Día 2	ns
	Día 3	9	Día 3	18	Día 3	0,40	Día 3	0,60	Día 3	ns

VAS: Escala analógica Visual.

El nivel de dolor abdominal que perciben las pacientes después del uso de carbetocina fue menor que después del uso de oxitocina. Esta menor percepción del dolor fue estadísticamente significativa el día de la cesárea y el día posterior. Además, la necesidad de dosis de rescate del analgésico paracetamol se redujo significativamente en el grupo de carbetocina.

La estructura química de la oxitocina se asemeja a la de la hormona antidiurética vasopresina, por lo que podría tener un efecto antidiurético moderado, de acuerdo con nuestros resultados, carbetocina tuvo un moderado efecto antidiurético sin diferencias estadísticamente significativas en la producción de orina de 24 hs después de la cirugía con respecto a la Oxitocina.

El número de paciente es pequeño n:110

### 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

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 maternidades por trienio (*Weindling 2003*). En los estudios citados no se encuentran diferencias entre carbetocina y oxitocina en cuanto a la prevención de la HPP.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

*Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.*

El objetivo principal de la revisión es determinar si el tratamiento con carbetocina es tan efectivo como el tratamiento uterotónico tradicional para la prevención de HPP. Se seleccionan ensayos controlados en los que se compara carbetocina con oxitocina o con placebo. Los resultados se analizan por separado. Se compara la administración de carbetocina con oxitocina o con placebo, y si el parto es por cesárea o vaginal. Se incluyeron 11 estudios (2635 mujeres) en la revisión. Seis ensayos compararon carbetocina con oxitocina; cuatro de ellos se llevaron a cabo en mujeres sometidas a parto por cesárea (*Attilakos 2010; Borruto 2009; Boucher 1998; Dansereau 1999 n= 1235*), uno en mujeres después de parto vaginal y uno no indicando el tipo de parto. De los cuatro ensayos que compararon carbetocina con oxitocina, dos ensayos (*Boucher 1998; Dansereau 1999*) se llevaron a cabo en mujeres que se sometieron a cesárea electiva. Dos ensayos (*Attilakos 2010; Borruto 2009*) incluyeron pacientes sometidas tanto a cesárea electiva como de emergencia. Dos ensayos (*Attilakos 2010; Dansereau 1999*) reclutaron mujeres con o sin factores de riesgo para la hemorragia posparto (PPH), mientras que el estudio de Borruto 2009 incluyó a mujeres con al menos un factor de riesgo para la HPP. La carbetocina se administró como una inyección intravenosa de 100 mcg. en todos los ensayos mientras que la oxitocina se administró por vía intravenosa pero en dosis variadas. Cuatro ensayos compararon carbetocina intramuscular y sintometrina (combinación de oxitocina con ergometrina) intramuscular en mujeres sometidas a parto vaginal. Tres de los ensayos fueron en mujeres sin factores de riesgo para la hemorragia postparto y uno en mujeres con factores de riesgo. Un ensayo comparó el uso de carbetocina intravenosa con placebo.

#### Resultados

Variable evaluada en el metanálisis	Trat Carbetocina	Trat Oxitocina	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
-------------------------------------	------------------	----------------	-------------	--------------	--------------

Porcentaje de pacientes con HPP severa ( > 1000 ml)	4,19% (9/215)	4,61% (10/217)	0,91 (0,38-2,19)	0,42% (-3,74% a 4,56%)	ns
Porcentaje de ptes con HHP (>500 ml)	3,85% (23/597)	5,85% (35/598)	0,66 (0,39-1,1)	2% (-0,52% a 4,46%)	ns
Porcentaje de pacientes que reciben tratamiento uterotónico adicional	13.65% (80/586)	21.46% (126/587)	0,64 (0,49-0,82)	7,81% (3,49% a 12,16%)	13 (8 a 29)
Necesidad de transfusión sanguínea	4/188 ( 2.13%)	5/189 (2.65%)	0.8 (0.22-2.95)	0,52% (-3,12% a 4,07%)	ns
Necesidad de masaje uterino	29/369 (7,86%)	54/370 (14,59%)	0,54 (0,35-0,83)	6,74% (2,14% a 11,28%)	15 (9 a 47)

El resultado de la pérdida sanguínea media no fue un resultado específico de la revisión, pero se realizó un análisis a partir de dos estudios que informaban acerca del tema (Borruto 2009 , Boucher 1998). En las mujeres que se sometieron a cesárea, se observó mayor pérdida de sangre en el grupo de oxitocina en comparación con el grupo de carbetocina, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (diferencia (MD) -29,00 ml ; ( IC del 95% -83,18 – 25,18) ; dos ensayos, n=161.

Dos estudios (Attilakos 2010 Dansereau 1999) informaron sobre el cambio en los niveles de hemoglobina y ambos mostraron una tendencia hacia una mayor caída de los niveles en el grupo de Oxitocina; sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (MD 0,80 g / dl; (IC 95% -0,76 a 2,36 ) dos estudios n=1012.

#### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La evidencia actual muestra que carbetocina reduce significativamente la necesidad de uterotónicos terapéuticos y la necesidad de masaje uterino en comparación con la oxitocina en las mujeres sometidas a cesárea. Los datos no mostraron diferencias en el riesgo de hemorragia postparto (HPP) en las mujeres que recibieron carbetocina en comparación con la oxitocina tras partos por cesárea.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

La guía Nice: “**Caesarean Section**” (2004) en el apartado “Uso de uterotónicos” recomienda (**grado C**) el uso de 5UI de oxitocina mediante inyección IV lenta para favorecer la contracción uterina y lograr 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 la**.

En **Australian Prescriber**, en su apartado de “Nuevos fármacos” concluyen que la dosis única de carbetocina puede ser preferible a la infusión de oxitocina, pero que no disminuye la reducción de hemorragia postparto. Hacen falta más estudios, incluyendo económicos y de seguridad, para que la carbetocina pueda sustituir a la oxitocina como primera línea.

#### 5.4.4 Otras fuentes.

Larciprete G. et al. **Carbetocin vs oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage** *Journal of Prenatal Medicine* 2013; 7 (1):12-18.

Se trata de un estudio prospectivo, de casos y controles, realizado entre julio y octubre de 2011 dentro de la unidad de Obstetricia y Ginecología de atención terciaria de Fatebenefratelli Isola Tiberina, Roma.

Se incluyeron consecutivamente 102 mujeres sometidas a cesárea electiva, con factores de riesgo para hemorragia primaria post-parto, tales como: embarazo múltiple, dos o más cesáreas previas, presencia de fibromas uterinos, miomectomía previa, presencia de placenta previa, antecedentes de HPP, macrosomía fetal y malformaciones fetales asociadas a polihidramnios. Los criterios de exclusión fueron la presencia de hipertensión, preeclampsia, enfermedad cardíaca, renal o hepática, epilepsia, uso de anestesia general y mujeres con antecedentes de hipersensibilidad a Carbetocina. Las mujeres en el grupo de Carbetocina (grupo A, n=51) recibieron un bolo intravenoso de 100 mcg. Las mujeres en el grupo control (grupo B, n=51) recibieron 20 UI de oxitocina en 1000 ml de Cloruro de Sodio 0,9% IV (150 mL/hora).

El resultado primario de este estudio fue evaluar los efectos hemodinámicos tempranos de Carbetocina y Oxitocina, en términos de impacto en la presión arterial (PA) después de la inyección. El resultado último de este estudio fue evaluar la necesidad de agentes uterotónicos adicionales y la caída del nivel de hemoglobina mediante la comparación de la concentración de hemoglobina en la admisión de la medida a las 2 y a las 24 horas luego de la cesárea. También se comprobó la pérdida de sangre inmediatamente después de la cesárea. La presión arterial (en mmHg), el tono uterino (estandarizado como muy bueno, bueno, suficiente, atonía), la posición del útero (con respecto al punto umbilical, UP) se monitorizaron 2, 12 y 24 horas después de la cesarea.

En cuanto a los efectos hemodinámicos: carbetocina y oxitocina tienen un efecto hipotensor, observándose una mayor reducción en la presión dentro del grupo de oxitocina. No hubo diferencia significativa en la cantidad estimada de pérdida de sangre y en la incidencia de hemorragia post-parto (> 1000 ml) entre ambos grupos. Del mismo modo, en ambos grupos los niveles de hemoglobina fueron similares confirmando ninguna diferencia significativa en el nivel de pérdida de sangre.

Un número significativamente mayor de mujeres requirió agentes uterotónicos adicionales (0 en el grupo carbetocina vs 23,5% en el grupo de oxitocina ( $p < 0,01$ ). Al mismo tiempo, hubo una diferencia significativa en el tono uterino y en la altura del fondo uterino. Se ha observado que las pacientes tratadas con carbetocina tienen una mayor diuresis, especialmente 12 horas después de la cesárea, y la diferencia fue estadísticamente significativa ( $1,300 \text{ ml} \pm 450 \text{ ml}$  vs  $1.100 \text{ ml} \pm 250 \text{ ml}$ ,  $p = 0,01$ ).

No hubo efectos adversos importantes registrados en ninguno de los grupos de estudio, si se observaron náuseas y vómitos con frecuencia similares.

J.R. Ortiz-Gómez et al. **Estudio clínico y farmacoeconómico de la eficacia de la carbetocina en cesáreas electivas respecto a la oxitocina a dosis bajas y a dosis habituales** *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013; 60(1):7-15

Estudio multicéntrico, aleatorizado, descriptivo, observacional y prospectivo de 156 pacientes. El grupo 1 (n = 52) recibió tras la extracción fetal y coincidiendo con el clampaje del cordón umbilical 1 UI de oxitocina seguida de una perfusión de 2,5 UI/h, el grupo 2 (n = 52) una infusión continua de 20 UI de oxitocina a un ritmo de  $700 \text{ mUI} \times \text{min}^{-1}$  seguido posteriormente a  $10 \text{ UI} \times \text{h}^{-1}$ , y el grupo 3 (n = 52) 100g de carbetocina en bolo en dosis única.

Como resultados se estableció que no hubo diferencias significativas en las variables antropométricas, obstétricas o anestésicas. Hubo diferencias significativas en el grado de contracción uterina, la hemorragia vaginal y la incidencia de efectos secundarios (cefalea y temblor), más frecuentes en el grupo de la carbetocina.

Como conclusiones establece que carbetocina presenta una mayor incidencia de efectos secundarios sin mejorar la prevención de la hemorragia. El empleo de carbetocina resulta

económicamente más cara que el empleo de dosis bajas de oxitocina pero comparando el uso de carbetocina con la oxitocina a dosis tradicionales (lo habitual en nuestro hospital), si se emplea carbetocina hay un ahorro de 76,2 euros (PVL), o de 88,5 euros (PVP) por cada paciente, un 28 o un 31% del coste que supondría usar oxitocina respectivamente. Esto supone un ahorro total en el presente estudio de 3.964 euros (PVL) o de 4.600 euros (PVP).

*Jagielska I et al Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section Ginekol Pol. 2015 Sep;86(9):689-93*

El objetivo del este estudio fue evaluar la eficacia de carbetocina y oxitocina en la prevención de la HPP después de la cesárea. El estudio incluyó 130 pacientes mujeres después de la cesárea que recibieron 1 00 pg de carbetocina IV como agente preventivo después de la cirugía. El grupo control consistió en 60 mujeres que recibieron 10 unidades de oxitocina IV. En el estudio se determinaron los factores de riesgo para la HPP y se evaluaron los valores de hemoglobina y hematocrito antes y 12 horas después del nacimiento, así como la pérdida de sangre y la necesidad de utilizar otros métodos previos y operativos. Los resultados se compararon entre los grupos

Como resultados se obtuvo que en casi el 100% de las mujeres con carbetocina y en el 90% de las mujeres con oxitocina presentaban factores de riesgo para la PPH. La disminución de los niveles de hemoglobina y hematocrito no fue estadísticamente significativa, aunque se detectó una mayor caída en el grupo con oxitocina (hemoglobina - 1,24 frente a 1,17 g%, hematocrito - 3,26 frente a 2,93%). La disminución de los valores hematológicos no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. En el grupo con carbetocina, no hubo necesidad de terapia farmacológica adicional o procedimientos quirúrgicos. No se observaron eventos adversos en ninguno de los grupos.

Las conclusiones a las que se llegó tras la realización de este estudio fueron:

1. Carbetocina efectivamente previene la HPP después de la cesárea.
2. Carbetocina parece tener una alta eficiencia en la prevención de la HPP en mujeres embarazadas clasificadas en el grupo de riesgo de PPH.
3. La eficacia de carbetocina en la prevención de la HPP es mayor que la oxitocina.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

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

Carbetocina fue bien tolerada en los ensayos clínicos y mostró un perfil de tolerabilidad similar al de oxitocina. Los efectos adversos más comunes fueron: dolor abdominal, náuseas, calor y temblor. No se encontraron diferencias significativas respecto al tratamiento con oxitocina.

Las reacciones adversas detalladas en ficha técnica son:

APARATO	REACCIONES ADVERSAS	
	MUY FRECUENTES (>1/10)	FRECUENTES (>1/100<1/10)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hígado graso, aumento de enzimas hepáticas, hepatitis
Trastornos de la piel y	Prurito	

tejido subcutáneo				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Sensación de calor		Escalofríos, calor	
<b>Referencia</b> Su LL, Chong YS, Samuel M. <b>Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage.</b> <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI: 10.1002/14651858.CD005457.pub4				
Se exponen los datos sobre efectos adversos del metanálisis realizado por la <i>Cochrane</i> sobre los ensayos analizados ( <i>Boucher 1998; Dansereau 1999, Borruto 2009, Attilakos 2010</i> )				
<b>Resultados de seguridad</b>				
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat Carbetocina</b>	<b>Trat Oxitocina</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia de Riesgo Absoluto</b>	<b>NNH</b>
-Dolor de cabeza	13,17%	14,15%	0,98% (-3,75% a 5,7%)	ns
-Escalofríos	3,45%	0%	-3,45% (-15,84% a 10,28%)	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	3,95%	4,85%	0,9% (-2,41% a 4,16%)	ns
-Sudoración	3,0%	3,0%	0% (-2,6% a 2,6%)	ns
-Calor	19,76%	16,97%	-2,79% (-8,71% a 3,13%)	ns
-Sabor metálico	6,08%	6,36%	0,28% (-3,52% a 4,08%)	ns
-Dolor Abdominal	36,87%	36,03%	-0,84% (-7,86% a 6,18%)	ns
-Mareos	3,45%	3,57%	0,12% (-14,3% a 14,16%)	ns
-Prurito/Picazón	10,34%	10,71%	0,37% (-17,45% a 17,87%)	ns
-Dificultad para respirar	10,34%	0%	-10,34% (-24,18% a 5,7%)	ns
-Contracciones Ventriculares prematuras	0%	3,57%	3,57% (-10,57% a 15,63%)	ns
-Rubor	26,14%	23,03%	-3,11% (-9,68% a 3,43%)	ns

#### 6.4. Precauciones de empleo

Carbetocina debe ser administrada como dosis única en bolo tras la extracción del niño en un parto por cesárea. No existen datos en parto vaginal ni en diabetes gestacional, Nunca debe ser administrada antes de la extracción del niño ya que su 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 el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con oxitocina y/o ergometrina.

Debe usarse con precaución cuando exista migraña, asma y enfermedades cardiovasculares.

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 antes de la extracción del niño.
- Carbetocina no deberá usarse para 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.

**6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco**

No se debe utilizar carbetocina en cualquier fase anterior a la extracción del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas después de una inyección única en bolo. Este aspecto es el que marca la diferencia con la oxitocina ya que después de la interrupción de una perfusión de oxitocina se observa una rápida reducción del efecto observado.

El empleo de carbetocina presenta una serie de ventajas con respecto a oxitocina:

- Carbetocina se presenta en viales frente oxitocina en ampollas: disminuyen los accidentes por manipulación y por contaminación por partículas de vidrio.
- Carbetocina se administra en dosis iv única frente oxitocina con dosis variables: evitando los errores de dosificación.
- Carbetocina tiene un menor efecto antidiurético que la oxitocina: La oxitocina presenta un efecto antidiurético 18 veces superior a carbetocina que conduce a una mayor retención de líquidos. Durante la cesare a con anestesia regional no es infrecuente el uso de líquidos iv para contrarrestar la hipotensión secundaria a la vasodilatación derivada de la inhibición farmacológica del simpático. Esta cantidad de líquidos pueden comprometer el sistema cardiovascular. Esta situación puede verse incrementada por el mayor efecto antidiurético de la oxitocina u no con la carbetocina.
- Carbetocina frente a oxitocina presenta una diferencia significativa en la diuresis.
- Carbetocina puede ser una opción terapéutica segura en caso de preemclampsia grave al infundir menos líquidos.

Además, el empleo de los viales de carbetocina mejoraría la organización y gestión de los servicios implicados en su administración y almacenamiento:

- Los viales de carbetocina son de temperatura ambiente lo que facilita el almacenamiento en el servicio de farmacia y en quirófano.
- Mayor control en el postparto tardío en la hospitalización tras la salida de reanimación en las primeras 24 horas, donde la atención y controles que requieren estas pacientes son menos exhaustivos facilitando la labor del personal auxiliar y de enfermería.

**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		
	Medicamento	
	<b>Syntocinón®</b> 10 UI/mL solución inyectable, 50 ampollas de 1 ml	<b>Duratobal®</b> 100 mcg/mL solución inyectable, 5 ampollas de 1 ml
<b>Precio unitario</b>	0,37 € <sup>1</sup>	23,64 € <sup>2</sup>
<b>Posología</b>	3-9 UI bolo, 40 UI infusión 125 ml/h	100 mcg dosis única
<b>Coste por tratamiento*</b>	2,59 €	23,64 €
<b>Coste incremental</b>	-----	21.05 €

1 Precio adquisición HUCA . 2 PVL-7,5%+4%IVA  
 \*\* Se hacen los cálculos teniendo en cuenta la dosis más alta: 3 rescates de 3 UI ( 3 ampollas) en infusión de 40UI (4ampollas)  
 \*\* Se incluye el precio de un suero fisiológico de 500 ml que se usará para la infusión de oxitocina.

### 7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Variable estudiada	NNT (IC 95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Número de pacientes que necesitan tratamiento uterotónico adicional	13 ( 8 a 29)	21,05 €	273,65 € (168,4-610,45)

Interpretación: Según los datos del estudio Su LL, Chong por cada paciente que no necesite recibir tratamiento uterotónico adicional el coste adicional estimado es 273,65 €, aunque también es compatible con un CEI entre 168,4 € y 610,45€.

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

Durante el año 2015 se realizaron 365 cesáreas, 163 de ellas presentaban factores de riesgo de hemorragia postparto:

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
163	21,05 €	13 ( 8 a 29)	3.739,22 €	12 (6 a 20 )

El coste anual adicional para el hospital será de 3.739,22 €. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año, respecto a si se hubiera usado oxitocina, será de 12. Es decir, de las 163 pacientes tratadas 12 recibirán el beneficio de no recibir un tratamiento uterotónico extra.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Carbetocina es un fármaco agonista de receptores oxitocicos que presenta un mecanismo de acción similar al oxitocina. Está indicado para la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal. El fármaco incluido en la GFT para esta indicación es la oxitocina en perfusión intravenosa.

#### Eficacia

La Hemorragia Postparto es una de las complicaciones más graves que pueden ocurrir debido a la atonía uterina tras la realización de la cesárea.

Durante el año 2015, un 12.63% de los partos en nuestro hospital han presentado hemorragia abundante requiriendo el uso de oxitocina, hemabate, misoprostol, methergin y en hasta en 15 ocasiones de balón de Bakri (327 euros cada unidad). La prevención de la hemorragia posparto severa debería incluir además la estancia media en la unidad de cuidados intensivos, uso de hemoderivados y embolizaciones; lo cual supera el objetivo de este estudio.

De la revisión Cochrane: La evidencia actual muestra que carbetocina reduce significativamente la necesidad de uterotónicos terapéuticos y la necesidad de masaje uterino en comparación con la oxitocina en las mujeres sometidas a cesárea. Los datos no mostraron diferencias en el riesgo de hemorragia postparto (HPP) en las mujeres que recibieron carbetocina en comparación con la oxitocina tras partos por cesárea.

#### 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.

La administración única de carbetocina puede ayudar a evitar el error humano al compararlo con la administración continua de oxitocina. Esto puede ocurrir cuando la orden no es cancelada en la prescripción de la paciente en las transiciones asistenciales (quirófano, reanimación y planta).

#### Coste

La propuesta del peticionario sería incluir la carbetocina para cesáreas de riesgo, lo que supondría unos 163 pacientes al año. La sustitución de carbetocina por oxitocina en estas pacientes supondría un incremento de coste anual para el hospital de 3.739,22 €, con lo que se evitaría que 12 pacientes al año no necesiten un tratamiento uterotónico extra tras la cesárea.

## 9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Medicamentos autorizados en España (uso humano) [base de datos de internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento [actualizada en noviembre 2008; fecha de acceso 11 de Noviembre de 2008]. Ficha técnica de Duratobal®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68550&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Medicamentos autorizados en España (uso humano) [base de datos de internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento [actualizada en noviembre 2008; fecha de acceso 11 de Noviembre de 2008]. Ficha técnica de Syntocinon®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=39393&formato=pdf&formulario=FICHAS>
3. Dansereau J. "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.

4. Boucher M. "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. .
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. doi: 10.1007/s00404-009-0973-8. Epub 2009 Feb 20. PMID: 19229549
6. G Attilakos Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG* 2010; 117:929-936
7. 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 Nov; 33(11):1099-104. PMID: 22082783
8. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R, Severi FM, Petraglia F. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Jun; 25(6):732-5. doi: 10.3109/14767058.2011.587920. Epub 2011 Jul 15. PMID: 21761999
- Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial
9. MG Moertl, a, b\* S Friedrich, a J Kraschl, a C Wadsack, a U Lang, a D Schlembacher, c\* *Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial.* Center, Klagenfurt, Germany c Prenatal Medicine Munich, Munich, Germany
10. Leiv Arne Rosseland, M.D., Ph.D.,\* Tor Hugo Hauge, Ph.D.,† Guro Grindheim, M.D., Ph.D.,‡ Audun Stubhaug, M.D., Ph.D.,§ Eldrid Langesæter, M.D., Ph.D.|| *Changes in Blood Pressure and Cardiac Output during Cesarean Delivery. The Effects of Oxytocin and Carbetocin Compared with Placebo*
11. Francisco Javier Posadas Robledo. *Uso de la carbetocina para prevenir la hemorragia obstétrica*
12. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD005457. DOI:10.1002/14651858.CD005457.pub4.
13. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence. [Internet]. London: Nacional Health Service; 2004 [acceso 20 de noviembre de 2008]. Caesarean section: NICE guideline. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG013NICEguideline.pdf>
14. Australian Prescriber. [Internet]. Deakin ACT: Nacional Prescribing Service; 2007, [ acceso 20 de noviembre de 2008]. New drugs. Disponible en: [http://www.australianprescriber.com/magazine/30/4/107/11/#sub\\_834](http://www.australianprescriber.com/magazine/30/4/107/11/#sub_834)
15. Larciprete G. et al. Carbetocin vs. oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage *Journal of Prenatal Medicine* 2013; 7 (1):12-18. Mayor eficacia al disminuir el sangrado con al menos el mismo efecto hemodinámico y con menor efecto antidiurético.
16. J.R. Ortiz-Gómez et al. Estudio clínico y farmacoeconómico de la eficacia de la carbetocina en cesáreas electivas respecto a la oxitocina a dosis bajas y a dosis habituales *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2013; 60(1):7-15

17. Jagielska I et al Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section Ginekol Pol. 2015 Sep;86(9):689-93

## **ANEXO**

### **APARTADO 1 del informe modelo completo**

#### **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Lucia Velasco Rocés y Alba Martínez Torróñ declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.