

**INFORME TECNICO Nº 02 – 2010****Carbetocina 100ug/ml inyectable****1. ANÁLISIS****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME <sup>1</sup>	Carbetocina 100ug/ml inyectable
ATC/DCI: <sup>2</sup>	H01BB03 / Carbetocina
DDD: <sup>2</sup>	100ug
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup>	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Enero del 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Atonia uterina –Hipotonía uterina Riesgo de hemorragia post parto

**1.2 INTRODUCCIÓN**

- La hemorragia posparto (HPP) es uno de los contribuyentes principales de la mortalidad y morbilidad materna en el mundo (Lewis 2004). La muerte materna en general se produce dentro de un período corto debido al shock irreversible (Kane 1992). Los efectos sobre la morbilidad materna incluyen anemia, fatiga y depresión (McCormick 2002). Aunque en los últimos años se ha producido una notoria mejoría en el tratamiento, se sabe que contribuye a casi la mitad de las tasas de mortalidad materna posparto en los países con ingresos bajos y medios (Li 1996). Las tasas de mortalidad materna son muchos más bajas en los países desarrollados. Sin embargo, la HPP sigue siendo una causa principal de mortalidad materna en estos países, con tasas que van de 3,3 a 9,3 por millón de maternidades cada tres años desde 1985 a 1999 según la investigación sobre el registro de salud infantil y materna del Reino Unido (Weindling 2003)). Por lo tanto, la prevención de la HPP es de gran importancia en la búsqueda de una mejor asistencia sanitaria para las mujeres.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

<sup>2</sup> WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

<sup>3</sup> World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

<sup>4</sup> 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 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.



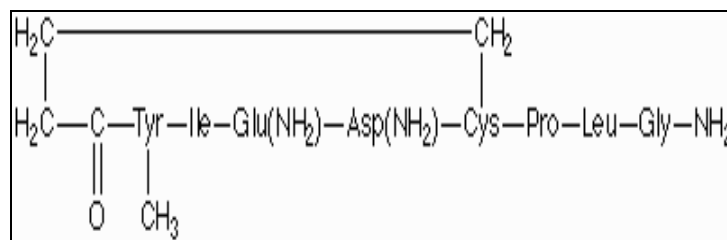
- **DEFINICION:** La definición más común de la HPP es la pérdida de sangre  $\geq 500$  ml después de un parto vaginal o  $\geq 1.000$  ml después de la cesárea. Lo inadecuado de ésta definición se puso de manifiesto en estudios donde se evaluó la pérdida de sangre mediante diferentes métodos: la pérdida de sangre promedio publicada después de un parto vaginal y cesárea fue de aproximadamente 400 a 600 ml y 1.000 ml, respectivamente, y los médicos estaban más propensos a subestimar que sobreestimar el volumen de sangre perdida.<sup>5</sup> La subestimación de la pérdida de sangre posterior al parto es un problema frecuente. El diagnóstico se realiza habitualmente en forma subjetiva y muchos casos no son detectados (Pritchard 1962).<sup>6</sup> El colegio americano de obstetricia y ginecología define a la HPP como una caída del hematocrito periparto de por lo menos el 10% o una hemorragia que requiera transfusión de sangre. La HPP se clasifica como primaria o secundaria: HPP primaria se produce dentro de las 24 horas después del parto (también llamada HPP temprana) y HPP secundaria se produce 24 horas a 12 semanas después del parto (también llamada PPH tardía).<sup>5</sup>
- **FISIOLOGIA:** El útero está compuesto de una red única de fibras musculares entrelazadas conocida como "miometrio". Los vasos sanguíneos que alimentan el lecho placentario pasan a través de este enrejado de músculo uterino (Baskett 2000). La contracción del miometrio es la principal fuerza impulsora, tanto para la separación de la placenta como para la hemostasia, por medio de la constricción de estos vasos sanguíneos. Este mecanismo que produce un ahorro de sangre se conoce como "suturas fisiológicas" o "ligaduras vivas" (Baskett 2000). El manejo activo del alumbramiento en la tercera etapa del parto (se refiere al intervalo desde el alumbramiento del bebé hasta la separación y expulsión de la placenta) es un reforzamiento del proceso fisiológico y se ha demostrado que está asociado con una reducción a la mitad en el riesgo de HPP y una menor necesidad de transfusión sanguínea (Prendiville 2002). Además, el aumento fisiológico en los factores de coagulación durante el trabajo de parto ayuda a controlar la pérdida de sangre después de la separación de la placenta. Una pérdida de sangre de hasta 500 ml durante el parto se considera "fisiológicamente normal". Es parte del mecanismo normal que hace retornar los parámetros de sangre de la madre a sus niveles normales de no embarazo, y una embarazada sana puede sobrellevarlo sin dificultad (Gyte 1992; Ripley 1999).<sup>6</sup>
- **CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO:** La falta de contracción uterina eficiente (**atonía uterina**) es la causa más común de la hemorragia postparto y puede estar relacionada a sobredistensión (gestación múltiple, macrosomía, polihidramnios), infección uterina, medicamentos (relajantes uterinos), fatiga uterina después de una labor prolongada o inducida, inversión uterina, placenta retenida. Otros factores etiológicos incluyen hemorragias relacionados a **trauma** que puede ser debido a laceraciones (perineal, vaginal, cervical uterina) incisiones (histerectomía, episiotomía), o ruptura uterina. Las laceraciones son más comunes después de un parto instrumental, los **trastornos de la coagulación** son a menudo causas muy graves de hemorragia profusa. la hemorragia postparto ocurre frecuentemente de manera impredecible en mujeres de bajo riesgo.<sup>5,6</sup>

<sup>5</sup> Allan J. Causes and treatment of postpartum hemorrhage. UpToDate. Last literature review version 17.2: May 2009. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>6</sup> Mousa HA, Alfirevic Z. Tratamiento para la hemorragia postparto primaria. *Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2007, Issue 1.

- Un estudio que incluyó 154,311 partos comparó 666 casos de HPP frente a casos controles sin hemorragia. Los factores de riesgo significativamente asociados con hemorragias, en orden decreciente de frecuencia, fueron: <sup>5</sup>
  - Restos retenidos de placenta (OR 3,5, IC 95% 2,1-5,8)
  - Falta de progreso durante la segunda etapa del parto (OR 3,4, IC 95% 2,4-4,7)
  - Acretismo placentario (OR 3,3, IC 95% 1,7-6,4)
  - Laceraciones (OR 2,4, IC 95% 2,0-2,8)
  - Parto instrumental (OR 2,3, IC 95% 1,6-3,4)
  - Neonato de gran peso (por ejemplo > 4000 g) (OR 1,9, 95% CI 1.6-2.4)
  - Trastornos hipertensivos (OR 1,7, IC 95% 1,2-2,1)
  - Inducción del parto (OR 1,4, IC 95%: 1.1-1.7)
  - Aumento del trabajo de parto con oxitocina (OR 1,4, IC 95% 1,2-1,7 )
- Además de los factores de riesgo ya mencionados, la placenta previa, historia anterior de HPP, la obesidad, la paridad elevada, la raza (asiáticos o hispanos) y la preclampsia, se han asociado con HPP. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de mujeres con algún factor de riesgo para HPP desarrollan el trastorno y muchas mujeres sin factores de riesgo experimentan hemorragia después del parto. <sup>5,6</sup>
- Las mujeres con enfermedad de Von Willebrand o deficiencia de factor XI o que son portadoras de hemofilia tienen un mayor riesgo HPP. Sin embargo, HPP por sí sola no es una fuerte indicación para la detección de estos defectos, dado que los trastornos de sangrado rara vez son la causa de la HPP. Como un ejemplo, en un estudio de 50 mujeres con HPP sometidas a examen posparto se identificó diátesis hemorrágica en una sola mujer. Sin embargo, la hemorragia posparto inexplicable que no responde a las medidas generales deben alertar a los clínicos la posibilidad de un trastorno de la coagulación como un factor causal. <sup>5,6</sup>
- El manejo activo en la tercera etapa del parto ha probado ser efectivo en la prevención de la HPP (Prendiville 2000) y fue definido como la administración profiláctica de un agente uterotónico antes del alumbramiento de la placenta; típicamente con pinzamiento temprano del cordón umbilical y tracción controlada del cordón. <sup>7</sup>

### 1.3 FARMACOLOGIA



#### ESTRUCTURA DE CARBETOCINA

1-Acido butírico-2-[3-(p-metoxifenil)-L-alanina] oxitocina

<sup>7</sup> Silverman F. et al. Management of the third stage of labor. UpToDate. Last literature review version 17.2: May 2009



- La carbetocina es un octapéptido sintético análogo de acción prolongada de la oxitocina con propiedades agonistas.<sup>14,15</sup>
- Propiedades farmacodinámicas:<sup>14,15</sup>
  - Las propiedades clínicas y farmacológicas de carbetocina son similares a las que se observan con oxitocina. Al igual que 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 aumenta el tono de la musculatura del útero.
  - En el útero posparto, 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 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.
- Propiedades farmacocinéticas:<sup>14,15</sup>
  - La carbetocina muestra una eliminación bifásica después de la administración intravenosa con farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 400 a 800 mcg. La semivida de eliminación terminal es aproximadamente de 40 minutos. El aclaramiento renal de la molécula sin modificar es bajo, <1% de la dosis inyectada se excreta sin cambios por el riñón.
  - Se detectaron concentraciones plasmáticas de carbetocina en 5 madres lactantes sanas a los 15 minutos y alcanzó un máximo de  $1035 \pm 218$  pg/ml dentro de los 60 min. Los picos de concentración en la leche fueron aproximadamente 56 veces menores que en plasma a los 120 min.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)<sup>8</sup> Carbetocina 100mcg inyectable no se encuentra registrada, es decir, el medicamento no está disponible comercialmente en los EE.UU.
- La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)<sup>9</sup>, y el Formulario Nacional Británico 58<sup>10</sup> actualizado a Septiembre del 2009, autorizan el uso de Carbetocina 100mcg inyectable para la prevención de atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal, ninguna de las agencias europeas autorizan su uso en parto vaginal.
- La carbetocina no se encuentra considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud<sup>10</sup>, ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud<sup>1</sup>

<sup>8</sup> U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

<sup>9</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/home.htm>

<sup>10</sup> World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).



- En el Perú, a Enero 2010, el principio activo carbetocina cuenta con un solo registro sanitario vigente lo cual genera una situación de monopolio.<sup>11</sup>

#### 1.4 EFICACIA

- Silverman J. et al. 2009. UpToDate. "Management of third stage of labor". Recomiendan la administración de un agente uterotónico (oxitocina o ergometrina combinada con oxitocina) durante la tercera etapa de parto para reducir la pérdida de sangre materna. En comparación con la oxitocina sola, la ergometrina-oxitocina parece estar asociada con una pequeña reducción en el riesgo de hemorragia posparto de 500 a 1000 ml, pero con un aumento en los efectos secundarios (vómitos, hipertensión). La oxitocina puede ser infundida (20 unidades en 1000 ml de solución salina) en la vena materna o inyectada en la vena umbilical (20 unidades), ambas vías de administración son eficaces. La inyección intravenosa en bolo (hasta 10 unidades) ha demostrado ser segura y más eficaz que la infusión lenta en un ensayo bien diseñado. A falta de un acceso venoso, la inyección intramuscular (hasta 10 unidades) es razonable.<sup>7</sup>
- Jacobs A. et al 2009. UpToDate. "Causes and treatment of postpartum haemorrhage". Mencionan que carbetocina, un análogo de acción prolongada de la oxitocina, está en uso en muchos países (pero no de los Estados Unidos) para la prevención de la atonía uterina y hemorragia posparto. En esta capacidad, parece ser tan efectiva como la oxitocina. Carbetocina 100 mcg es administrada como dosis única intravenosa lenta. El espectro de toxicidad es similar a la de la oxitocina. Parece razonable utilizar este medicamento como una alternativa a la oxitocina en los países donde está disponible, ya que es fácil de administrar y tiene una corta duración de acción, pero su eficacia en el tratamiento de la atonía uterina existente no está bien documentada.<sup>12</sup>
- Peters N. et al 2009. Realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto. Se analizaron todos los ensayos encontrados en las bases de datos Medline y Cochrane. Los resultados medidos fueron: La pérdida de sangre, el tono uterino, la cantidad y el tipo de loquios, posición en el fondo después del parto (número de centímetros por encima o por debajo del ombligo), efectos secundarios, efectos adversos, los signos vitales, los niveles de hemoglobina y hematocrito antes del parto, en comparación con 24 o 48 horas después del parto, la necesidad de la terapia uterotónicos adicionales y / o masaje uterino y la duración de la tercera fase del trabajo de parto. Los estudios obtenidos fueron difíciles de comparar debido a diferencias en el diseño del estudio y los resultados. Los revisores concluyen que carbetocina probablemente es tan efectivo como la oxitocina o sintometrina en el tratamiento profiláctico de la tercera fase del trabajo de parto. Carbetocina también tiene un perfil de seguridad similar a la oxitocina, que ahora se utiliza como tratamiento profiláctico estándar. Sin embargo, se necesita más investigación sobre este tema.<sup>13</sup>

<sup>11</sup> Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado> .Accesado en Diciembre del .2009

<sup>12</sup> Jacobs A. et al. UpToDate. Causes and treatment of postpartum hemorrhage Las literature review version 17:2: May 2009. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

<sup>13</sup> Peters, Nina C.J. MS; Duvetkot, Johannes J. MD, PhD. Carbetocin for the Prevention of Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*: February 2009 - Volume 64 - Issue 2 - pp 129-135





- Chong y col. 2007. Realizaron una revisión sistemática para determinar si el uso de un agonista de la oxitocina (carbetocina) es tan efectivo como los agentes uterotónicos convencionales para la prevención de la Hemorragia posparto (HPP). Cuatro estudios (1037 mujeres) cumplieron los criterios de inclusión para la revisión (tres estudios sobre parto por cesárea y uno sobre parto vaginal).
  - Parto por cesárea: Las pruebas limitadas de dos estudios no muestran diferencias en la HPP (RR 0,71 IC95%:0,14 a 3,53). La pruebas también sugieren que la carbetocina (100 mcg en bolo intravenoso) puede reducir de forma significativa el uso de agentes uterotónicos adicionales (RR 0,44; IC95%:0,25 a 0,78) y la necesidad de masaje uterino (RR 0,70; IC95%: 0,51 a 0,94) en comparación con la oxitocina y el placebo.
  - Parto vaginal: Sólo un estudio comparó el uso de carbetocina y oxitocina para las mujeres que se sometieron a parto vaginal. Las pruebas limitadas de este estudio no muestran diferencias significativas en la HPP (RR 0,95; IC95%:0,43 a 2,09), ni en el uso de agentes uterotónicos adicionales. Sin embargo hubo una disminución de la necesidad de masaje uterino con la administración de carbetocina (RR 0,38; IC95%: 0,18 a 0,80).

Las limitaciones que presentan los estudios para esta revisión fueron: el número pequeño de pacientes y los intervalos de confianza amplios que limitan la adecuación de la pruebas, sólo un estudio fue de calidad metodológica alta y ninguno de los estudios realizó un análisis por intención de tratar al analizar la efectividad de la oxitocina y carbetocina. Aunque el objetivo inicial fue evaluar varias medidas de resultados primarios y secundarios, los ensayos identificados no informaron algunos resultados mencionados en el protocolo inicial. Estos resultados incluyen la necesidad de transfusión de sangre, la incidencia de placenta retenida, la muerte materna, el costo y la lactancia materna. Los autores concluyen que con la carencia de evidencia clara existente, la decisión de empleo de un fármaco u otro dependerá de otros factores como el coste, por lo que no estaría justificado el empleo de carbetocina como fármaco de primera línea en todas las situaciones. Podría ser una opción en algunas situaciones individuales. <sup>4</sup>

- Boucher M et al 2004. Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego cuyo objetivo fue comparar carbetocina i.m. vs oxitocina i.v. en la reducción de la incidencia y de las hemorragias posparto en mujeres con alto riesgo de hemorragia (antecedentes de hemorragia posparto, > 5 partos, embarazo múltiple, macrosomía fetal, polihidramnios, corioaminionitis, hemorragia anterior al parto (sangrado vaginal posterior a las 20 semanas de gestación que requirió cuidado médico), inducción del parto con oxitocina, prolongación del parto >12 horas o parto excesivamente rápido. Se seleccionaron 160 mujeres embarazadas, los criterios de inclusión fueron mujeres embarazadas > 18 años que presentan como mínimo un factor de riesgo de hemorragia posparto y se excluyeron del estudio a mujeres embarazadas < 18 años, coagulopatías, enfermedad coronaria, enfermedad renal o hepática crónica y enfermedad endocrina. Se administró carbetocina i.m.100mcg a 83 pacientes y Oxitocina i.v. 10UI (2 horas) a 77 pacientes. Resultados: El perfil de la población y los factores de riesgo fueron similares para cada grupo. No se observaron diferencias significativas en el número de mujeres que requieren medicación uterotónicos adicionales (12 en cada grupo). Sin embargo, en el grupo de carbetocina, 36 de las 83 mujeres (43,4%) requirieron al menos 1 masaje uterino en comparación con 48 de las 77 mujeres (62,3%) en el grupo de oxitocina (P <.02) NNT = 6. En general, la intervención uterotónico fue clínicamente indicado en 37 de las mujeres (44,6%) que recibieron carbetocina en comparación con 49 de las mujeres (63,6%) que recibieron oxitocina IV (P <.02). No hubo diferencias en los



datos de laboratorio para HPP entre los 2 grupos. Carbetocina i.m. es tan efectiva como oxitocina i.v. en pacientes con factores riesgo. La limitación que presenta el estudio es que incluye pacientes con parto vaginal y la carbetocina está indicada para administración i.v.<sup>14</sup>

- Dansereau J. et al 1999. Realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de carbetocina i.v. frente a oxitocina i.v. en la prevención de la atonía posparto tras cesárea. Se incluyeron en el estudio 694 mujeres embarazadas programadas para una operación cesárea opcional a través de una incisión transversal del segmento inferior bajo anestesia regional. Fueron excluidas si presentaban enfermedad coronaria, hipertensión crónica que requiera tratamiento, alteraciones hepáticas, renales o endocrinas (distintas a la diabetes gestacional) o coagulopatía coronaria. El diagnóstico de placenta previa o placenta abrupta, uso de anestesia general e incisión uterina también fueron criterios para la exclusión. Aunque no se encontraban entre los criterios de exclusión, se registraron los siguientes factores de riesgo de sangrado excesivo: historial previo de atonía uterina y sangrado posparto, gestación de gemelos, número de operaciones cesárea previas y multiparidad (> de 5 partos). Se administró carbetocina i.v. 100mcg a 317 pacientes y oxitocina i.v. (bolo de 5UI + perfusión de 8 horas de 20 UI) a 318 pacientes. Los resultados de la variable principal:
  - Intervención oxitócica adicional: 15/317 (4.7%) en el grupo carbetocina vs 32/318(10.1%) en el grupo de oxitocina. (OR 2.03; 1.1-2.8). NNT =19.Carbetocina puede reducir de forma significativa el uso de agentes uterotónicos adicionales, en cuanto al perfil de seguridad no hubo diferencias estadísticamente significativas entre carbetocina y oxitocina. Las limitaciones que se observaron en el estudio fueron las diferencias en las características basales iniciales de los pacientes en ambos grupos, como el número de mujeres con diabetes gestacional (carbetocina 11(3.3%) vs oxitocina 28 (8.5%)) y el historial de hemorragia posparto (carbetocina 2(0.6%) vs oxitocina 5 (1.5%))<sup>15</sup>
- Boucher M et al 1998. Realizaron un estudio doble ciego, randomizado, prospectivo, unicéntrico. No se describe el método de randomización ni de enmascaramiento. No se realiza análisis por Intención a tratar (ITT). El objetivo del estudio fue comparar el efecto de carbetocina y oxitocina en la pérdida de sangre y tono uterino en pacientes sometidas a cesárea. Se seleccionaron 60 pacientes, los criterios de inclusión fueron mujeres embarazadas > 18 años, con buen estado de salud, embarazo simple y a las que fueron programadas para una operación cesárea empleando anestesia epidural, se excluyeron mujeres con hipertensión y enfermedad cardíaca, endocrina, renal o hepática. Se administró carbetocina i.v.100mcg a 29 pacientes y oxitocina (Bolo de 2.5UI + 30 UI) a 28 pacientes. Los resultados de las variables fueron:
  - Pérdida de sangre tras la cesárea: El resultado fue de 29 ml menos de media en el grupo de carbetocina. Diferencia no significativa (p=0.3)
  - Pérdida de sangre > 200ml: 53% en el grupo de carbetocina y 79% en el grupo de oxitocina, (p< 0.05) NNT = 4.
  - Tono uterino: sin diferencias entre ambos grupos.
  - Pacientes con involución uterina: 21% con oxitocina y 28.5% con carbetocina (p<0.5). NNT 14.

<sup>14</sup> Boucher M, et al. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: A double-blind randomized trial. *Journal of obstetrics and Gynaecology canadá.*2004;26(5):481-8.

<sup>15</sup> Dansereau J, Joshi AK, Helewa M.E., Doran TA, Lange IR, Luther ER. Double – blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:670-6



El estudio demostró que carbetocina i.v. es tan efectiva como una infusión de oxitocina a la dosis estándar en la prevención de sangrado y el mantenimiento adecuado del tono uterino. Sin embargo el estudio presenta limitaciones en el pequeño tamaño muestral que limitan la adecuación de las pruebas.<sup>16</sup>

- OMS 2007. "Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage". En el contexto del manejo activo de la tercera etapa del parto y si todos los uterotónicos inyectables están disponibles, la Organización Mundial de la Salud recomienda que el personal especializado debe ofrecer oxitocina a todas las mujeres para la prevención de la HPP en preferencia a ergometrina. Si la oxitocina no está disponible se debe ofrecer ergometrina. Sin embargo advierten que ergometrina está asociada con más efectos adversos, especialmente aumento de la presión arterial. esto es una consideración importante particularmente en mujeres con hipertensión o enfermedad cardíaca. Estas recomendaciones le dan gran valor a evitar los efectos adversos de la ergometrina y asumir que oxitocina y ergometrina proporcionan similar beneficio para la prevención de la HPP.<sup>17</sup>

## 1.5 SEGURIDAD

- Chong y col. 2007. Los datos agrupados de los ensayos no revelaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos entre la carbetocina y la oxitocina reportados en esta revisión.<sup>4</sup>
- Las reacciones adversas observadas con carbetocina durante los ensayos clínicos fueron del mismo tipo y frecuencia que las observadas con oxitocina cuando se administra después de una cesárea bajo anestesia espinal o epidural.<sup>18, 19,20</sup>

### Reacciones adversas

Clasificación por órganos	Muy frecuente > 1/10	Frecuente >1/100<1/10
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, temblor	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, rubor	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea
Trastornos gastrointestinales	Náusea, dolor abdominal	Sabor metálico, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Escalofríos, dolor

<sup>16</sup> Boucher M, Horbay GL, Griffin P, et al .Double blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone patients undergoing caesarean section.J perinatol. 1998;18(3):202-7

<sup>17</sup> World Health Organization (WHO). WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2007. 116p.

<sup>18</sup> Carbetocin. Martindale-The Complete Drug Reference. MICROMEDEX® 1.0 (Healthcare Series).Disponible en: www.thomsonhc.com.

<sup>19</sup> DURATOBAL. AGEMED. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

<sup>20</sup> PABAL. MHRA Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. UK/H/838/001/E001





- Carbetocina está contraindicada durante el embarazo y no debe ser utilizada en cualquier etapa antes del nacimiento del niño ya que su actividad uterotónica persiste durante varias horas después de una inyección única. También está contraindicada para la inducción del parto.<sup>18,19,20</sup>
- Lactancia materna. Tras la administración de una dosis de 70 mcg por vía IM entre 7 y 14 semanas después del parto se detectó el paso de cantidades reducidas de carbetocina a la leche materna. La concentración máxima promedio en la leche materna fue aproximadamente 50 veces inferior a la registrada en el plasma y la relación de la concentración entre la leche y el plasma respecto a la curva de tiempo (AUC M/P) fue sólo de 2% a 3%. Se estima que la escasa cantidad de carbetocina transferida a la leche materna o calostro luego de una inyección única, no constituye motivo de preocupación ya que carbetocina sería rápidamente degradada por las peptidasas en el tracto gastrointestinal del lactante. Es sabido que la oxitocina estimula las células mioepiteliales que rodean los conductos alveolares mamarios ocasionando la eyección de la leche materna. No existe prueba suficiente para determinar si carbetocina puede estimular también la salida de la leche materna. Sin embargo, tras recibir una dosis de 70 mcg de carbetocina por vía IM, cinco mujeres en periodo de lactancia experimentaron eyección láctea. La Academia Americana de Pediatría considera que el uso de carbetocina suele ser compatible con la lactancia materna.<sup>18,19,20</sup>
- Precauciones
  - En caso de hipotonía o atonía uterina persistente y el consecuente sangrado excesivo, se deberá considerar la terapia adicional con oxitocina y/o ergometrina. No hay datos de dosis adicionales de carbetocina o del uso de carbetocina tras la atonía uterina persistente después de la administración de oxitocina.<sup>18,19,20</sup>
  - Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antiurética (actividad vasopresina: <0,025 UI/ampolla) y por lo tanto no puede descartarse una posible hiponatremia, concretamente en pacientes que además recibieron 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.<sup>18,19</sup>
  - En general, la carbetocina deberá usarse con precaución cuando exista migraña, asma, y enfermedades cardiovasculares o algún estado en el cual una adición rápida de agua extracelular puede producir riesgo para un sistema ya sobrecargado.<sup>18,19</sup>
- Interacciones :<sup>18,19</sup>
  - Durante los ensayos clínicos, se ha administrado carbetocina en asociación con analgésicos, espasmolíticos y agentes usados para anestesia epidural o espinal y no se han identificado interacción entre estos fármacos. No se han realizado estudios específicos de interacción.
  - Ya que la carbetocina está relacionada estructuralmente con la oxitocina, no pueden excluirse la existencia de 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.

- Cuando se combina con alcaloides ergóticos, tales como metilergometrina, la oxitocina y carbetocina pueden mejorar la presión sanguínea reforzando el efecto de estos agentes. Si se administran oxitocina o metilergometrina tras carbetocina puede haber un riesgo de exposición acumulativa.
- Se ha demostrado que las prostaglandinas potencian el efecto de la oxitocina, por lo tanto es posible que pueda ocurrir también con carbetocina. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de prostaglandinas y carbetocina. Si son administrados concomitantemente, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado.
- 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.
- Carbetocina está contraindicada en insuficiencia hepática o renal, casos de pre-eclampsia y eclampsia, trastornos cardiovasculares graves y epilepsia.<sup>18,19</sup>
- No se han realizado estudios específicos en diabetes mellitus gestacional y la eficacia de la carbetocina no ha sido valorada tras un parto vaginal.<sup>18,19</sup>

### 1.6 COSTOS

- No se encontraron estudios farmacoeconómicos que nos permitan determinar si carbetocina es más costo efectiva que oxitocina.
- Para el análisis de costos se calculó el coste eficacia incremental (Es el coste que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a otra) tomando en cuenta el resultado de los estudios comparativos entre carbetocina y oxitocina se obtuvo el NNT (ver cuadro adjunto)

Tratamiento	Unidades/tratamiento	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento (S/)
Oxitocina (10-40UI)	1 - 4	0.20 <sup>21</sup>	0.20-0.80
Metilergometrina (0.1-0.2 mg)	1	0.60 <sup>22</sup>	0.60
Carbetocina 100ug	1	100 <sup>23</sup>	100

<sup>21</sup> OXITOCINA 10 UI INYECTABLE 1 mL. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. (OPM). DIGEMID – MINSA 2010

<sup>22</sup> ERGOMETRINA 200Ug /ml INYECTABLE 1 mL. OBSERVATORIO PERUANO DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS. (OPM). DIGEMID –MINSA 2010

<sup>23</sup> Información obtenida del informe presentado por el Instituto Nacional Materno Perinatal. Expediente 51392-2009



--	--	--	--

- El coste de carbetocina frente a las alternativas del PNUME es 125 veces más con respecto a oxitocina y 165 veces más con respecto a metilergometrina.

**Coste Incremental** = coste/tratamiento con carbetocina – coste/tratamiento con oxitocina = S/ 99.20

	NNT	Coste incremental (S/)	Coste eficacia incremental (S/)
			NNT x coste incremental
Pérdida de sangre > 200ml <sup>(16)</sup>	4	99.20	396.80
Oxitócicos adicionales <sup>(15)</sup>	19	99.20	1884.80
Masaje uterino <sup>(14)</sup>	6	99.20	595.20

- Dado el costo de carbetocina, se estima que se necesitarían S/ 1884.80 a fin de evitar de que una paciente requiera oxitócicos adicionales y 595.20 a fin de evitar que un paciente requiera masaje uterino.

## 2. CONCLUSIONES

- Carbetocina es un análogo de la oxitocina indicado en la prevención de la atonía uterina tras el parto por cesárea bajo anestesia epidural o espinal.
- El número de ensayos que comparan oxitocina y carbetocina aún es limitado. Se requieren ensayos de mayor tamaño para permitir una mejor evaluación de la eficacia de la carbetocina y extraer conclusiones definitivas. En la variable más relevante, la prevención de la hemorragia, no se ha puesto de manifiesto diferencias entre los tratamientos. En cuanto al uso de agentes uterotónicos adicionales y masaje uterino, estos serían inferiores con carbetocina.
- Desde el punto de vista de seguridad, ambos fármacos presenta un perfil similar de efectos adversos, aunque se requiere estudios adicionales con mayor tamaño muestral.
- La conveniencia de carbetocina es una ventaja con respecto a oxitocina. La carbetocina se usa en una dosis estándar de 100 microgramos que viene en una ampolla mientras que la infusión de oxitocina en general requiere el uso de varias ampollas del fármaco, lo que consume más tiempo.
- Las revisiones sistemáticas concluyen que con la carencia de evidencia clara existente, la decisión del empleo de un fármaco u otro dependerá de otros factores como el coste, por lo que no estaría justificado el empleo de carbetocina como fármaco de primera línea en todas las situaciones, en todo caso se necesita más investigación sobre este tema.
- No se encontraron estudios farmacoeconómicos que determinen que carbetocina sea más costo efectiva que oxitocina. Sin embargo, en el análisis de costos realizado a



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU  
"Año de la Consolidación Económica y social del Perú"

partir de los estudios evaluados el coste por tratamiento con carbetocina fué superior al coste del tratamiento con oxitocina.

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Carbetocina 100mcg inyectable **no se encuentra justificada** para el tratamiento de atonía uterina - hipotonía uterina ó Riesgo de hemorragia posparto vaginal y cesárea debido a que existen en el PNUME otras alternativas costo efectivas.

Lima, 19 de Febrero del 2010

SVL/JGM/jgm