



Carbetocina

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Duratobal®
Presentaciones: 100 mcg/ml E/5 ampollas
Laboratorio: Ferring SA
Precio adquisición: PVL: 150 € E/5
Grupo Terapéutico: H01BB03: Oxitocina y análogos

2.- Solicitud:

Dr. Antonio de la Torre González. FEA Ginecología-Obst. Fecha de solicitud: 25/09/08.
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

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

Mecanismo de acción.

Las propiedades farmacológicas y clínicas de carbetocina son las de un agonista de oxitocina de acción prolongada. 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 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.

Posología

Se deberá administrar 1ml (100 microgramos) sólo después del parto mediante cesárea. Se deberá administrar lo más rápido posible tras la extracción del niño, preferiblemente antes de extraer la placenta. Está destinado únicamente para un solo uso. No se deberá administrar más dosis de carbetocina.

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.

Farmacocinética.

La carbetocina muestra una eliminación bifásica después de la administración intravenosa con farmacocinéticas lineales en el intervalo de dosis de 400 a 800 microgramos. 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.

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Ventajas argumentadas por el solicitante

Actualmente se emplea Oxitocina 30 UI al limpiar la cavidad uterina. Las ventajas frente a ella son:

- Recuperación rápida del tono uterino
- Larga vida media (4-10 veces más que oxitocina)
- Actividad biológica (10 veces más que oxitocina)
- Buen perfil de seguridad, similar a oxitocina
- Menor necesidad de intervenciones uterotónicas adicionales (oxitócicos/masaje uterino)
- Administración simple y cómoda, dosis intravenosa única, eliminando la necesidad de una infusión y evitando errores de dosificación con oxitocina

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Existe una revisión sistemática:

Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonist for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18; (3):CD005457.

Justificación y Diseño:

La hemorragia postparto es uno de los factores contribuyentes a morbimortalidad maternal. Esta revisión pretende dar a respuesta a si el manejo es mejor con oxitocina o sus análogos, fundamentalmente carbetocina, ya que sintométrica es más efectiva pero tiene más efectos adversos.

En la búsqueda se incluyeron ensayos randomizados que comparasen agonistas (carbetocina) con otro agente uterotónico o con placebo o no tratamiento para la prevención de la hemorragia postparto.

La búsqueda incluyó el Registro Central de la Cochrane de Ensayos Controlados, medline, embase, referencias de estudios publicados no indexados en las bases de datos, literatura sin publicar. Se incluyeron así 4 estudios (1037 mujeres), 3 de ellos se compara carbetocina con oxitocina (Boucher 1998, Boucher 2004 y Dansereau 1999) y uno con placebo (Barton 1996). De los comparativos entre oxitocina y carbetocina, 2 de ellos fueron en parto con cesárea (Boucher 1998 y Dansereau 1999)

Metodología y calidad de los estudios:

El único estudio con calidad metodológica alta es el de Boucher 2004. Ninguno de los estudios realiza un análisis por intención de tratar en eficacia. En el estudio de Dansereau 1999, se encontraron diferencias entre los brazos en las características basales de las pacientes en cuanto a la distribución de mujeres con historia de diabetes gestacional, mayor riesgo por hemorragia en parto previo y embarazo de gemelos.

En cuanto al método de randomización, el más correcto fue el de Boucher 2004. En el estudio de Dansereau 1999 la randomización en bloques de 2 hacía que el 2º paciente de cada randomización pudiera ser predicho correctamente.

Resultados

Los estudios comparativos de carbetocina vs oxitocina en parto por cesárea se analizaron conjuntamente. En la variable principal de la hemorragia postparto mostraron un riesgo similar entre ambos grupos (RR=0.71; IC95%=0.14-3.53). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la pérdida de sangre/cambio en el hematocrito, aunque numéricamente fuese mejor para carbetocina, pero con un IC95% tan amplio que no puede concluirse nada.

En la variable de empleo posterior de uterotónicos, se constató una necesidad menor de empleo de los mismos en el grupo de carbetocina. No obstante, en los 2 ensayos la dosis de carbetocina fue la misma, 100 mcg, mientras la de oxitocina fue de 5 unidades en infusión de 8 horas en el estudio de Dansereau y de 32.5 unidades en infusión de 16h en el de Boucher 1998.

En el estudio de Dansereau 1999 también se evaluó la necesidad de masaje uterino, encontrando menor necesidad en el grupo tratado con carbetocina (RR=0.38, IC95%=0.18-0.80)

En cuanto a seguridad, los resultados fueron similares.

Discusión y Conclusiones

Los autores exponen que hay poca evidencia disponible y de calidad para poder extraer conclusiones. En la variable más relevante, la prevención de la hemorragias postparto no se han puesto de manifiesto diferencias entre los tratamientos. En cuanto al uso de agentes uterotónicos adicionales o masaje, estos serían inferiores en el brazo de carbetocina. En cualquier caso se necesitarían estudios con más pacientes para poder concluir definitivamente.

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 de entrada justificado el empleo de carbetocina como fármaco de primera línea en todas las situaciones. Podría ser una opción en algunas situaciones individuales.

Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Range IR, Luther ER et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 670-6

Diseño: Doble ciego, randomizado, controlado, multicéntrico nacional (7 hospitales en Canadá). La randomización se hizo de forma computerizada y se estratificó por centro y en bloques de 2. El enmascaramiento de la asignación no se consideró adecuado. Se realizó análisis ITT sólo para variables de seguridad, no para las de eficacia.

Pacientes: Se incluyeron 694 pacientes programadas para cesárea. Se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensas en tratamiento, enfermedad endocrino, renal o hepática, con coagulopatías, placenta previa o desprendimiento abrupto, uso de anestésicos generales e incisión uterina clásica.

Se detectó desigualdad en la situación basal de las pacientes entre ambos grupos, en relación al porcentaje de pacientes con diabetes gestacional, gemelos, antecedentes de hemorragia posparto y recuento de plaquetas, aunque este último se indica que es trivial y sin relevancia clínica.

Intervención: Carbetocina 100 mcg en bolo+ infusión salina u Oxitocina 5 UI en bolo+ 20UI en infusión.

Resultados:

-Variable principal: Intervención oxitócica adicional: 15/317 (4.7%) en grupo carbetocina vs 32/318 (10.1%) en el grupo de oxitocina: OR=2.03 (1.1-2.8)

-% pacientes con involución uterina: Sin diferencias

Conclusiones:

Carbetocina ha demostrado un mejor manejo en el período postoperatorio inmediato con una seguridad adecuada. Para establecer el lugar exacto de este fármaco entre los oxitócicos es necesario algo más que los resultados de demostración de eficacia, y tener en cuenta seguridad, situaciones clínicas, conveniencia y coste.

Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenaar W. Double-blind comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. J Perinatol 1998; 18 (3): 202-7

Diseño: Doble ciego, randomizado, controlado, prospectivo, unicéntrico. No se describe el método de randomización ni de enmascaramiento. No se realiza análisis ITT.

Pacientes: Se incluyeron 60 pacientes programadas para cesárea, mayores de 18 años, localización de placenta normal, embarazo no múltiple, programadas para cesárea bajo anestesia epidural.

Se excluyeron pacientes con enfermedad cardíaca, hipertensión o arritmia, enfermedad endocrino, renal o hepática, uso de anestésicos generales.

Intervención: Carbetocina 100 mcg en bolo+ infusión salina u Oxitocina 2.5 UI en bolo+ 10 UI en infusión rápida +20UI en infusión para una duración total de 16 horas.

Resultados:

-Variable principal: Pérdida de sangre tras la cesárea: El resultado fue de 29ml menos de media en el grupo de carbetocina, diferencia no significativa (p=0.3)

-Otros análisis:

-Tono uterino: Sin diferencias entre ambos grupos

-% pacientes con pérdida de sangre <200ml= 79% carbetocina vs 53% oxitocina p=0.041

-% pacientes con involución uterina: 28.5% carbetocina vs 21% oxitocina p<0.05

Conclusiones:

En este pequeño estudio carbetocina fue tan eficaz como oxitocina en el mantenimiento de tono uterino adecuado y en prevenir pérdida excesiva de sangre tras cesárea. Es menos probable que se requiera tratamiento de rescate adicional con oxitocina por hemorragia o atonía uterina. Fue bien tolerado.

5. Evaluación de la seguridad

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.
- Estudios en animales han demostrado que la carbetocina posee cierta actividad antidiurética (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.
- 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.

Interacciones

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, la 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.

Reacciones adversas

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.

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

Sobredosis

La sobredosificación con carbetocina puede producir hiperactividad uterina siendo o no debida a hipersensibilidad a este agente.

La hiperestimulación con contracciones fuertes (hipertónicas) o prolongadas (tetánicas) resultantes de una sobredosis de oxitocina puede llevar a la rotura uterina o hemorragia postparto.

En casos graves la sobredosificación de oxitocina puede llevar a hiponatremia e intoxicación hídrica, especialmente cuando se asocia con una ingesta excesiva de líquido concomitante. Como la carbetocina es un análogo de oxitocina, no se puede descartar la posibilidad de un efecto similar.

6.- Area económica

	Carbetocina	Oxitocina
Precio unitario (PVL+IVA)	156 €	21.58 €
Presentación	E/5 ampollas	E/50 amp (1 amp=10UI)
Posología	1 ampolla (DU)	Total: 50 UI
Coste tratamiento completo	31.2 €	2.15 €
Coste incremental respecto a terapia de referencia	29 €	Terapia de referencia
Impacto anual*	5800 €	

* n° pacientes/año previsto por el solicitante =200

El coste es 14 veces alternativa disponible, y según el número estimado de pacientes al año, el impacto estará alrededor de 6.000€

Coste Eficacia Incremental (CEI)

	VARIABLE evaluada	Medicamento comparador	RAR NNT (IC 95%) *	Coste incremental	CEI (IC95%)
Dansereau 1999	% pacientes intervención oxicítica adicional	Oxitocina	5.4% (1.3-9.4) 18 (11-77)	29 €	522 (319-2233)

7.- 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. Supone una administración más cómoda al ser dosis única en bolo.
- La evidencia disponible es escasa y de poca calidad para poder extraer conclusiones definitivas. En la variable más relevante, la prevención de la hemorragias postparto, no se han puesto de manifiesto diferencias entre los tratamientos. En cuanto al uso de agentes uterotónicos adicionales o masaje, estos sí serían inferiores en el brazo de carbetocina. En cualquier caso se necesitarían estudios con más pacientes para poder concluir definitivamente.
- La revisión sistemática de la Cochrane concluye 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 de entrada justificado el empleo de carbetocina como fármaco de primera línea en todas las situaciones. Deberían valorarse situaciones específicas para su uso.
- El coste de carbetocina frente a la alternativa es 14 veces el precio de ésta, aunque no parece que la evidencia refleje una ventaja en eficacia y seguridad del mismo índice.

El Sº Ginecología propone su inclusión limitando su empleo sólo para aquellas cesáreas consideradas de alto riesgo de hemorragia puerperal:

- Embarazos múltiples;
- Cesáreas en macrosomas;
- Cesáreas tras inducciones prolongadas (más de 12 horas de oxitocina);
- Cesáreas tras expulsivos prolongados (más de 2 horas de pujos dirigidos).

La CFT acuerda incluir el medicamento en estas indicaciones y limitar el consumo al propuesto por el solicitante. El seguimiento se realizará según datos de consumo. En caso de desviación se contactará con el jefe de servicio.

8.- Bibliografía

- Ficha técnica de Duratobal®.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonist for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2007 Jul 18; (3):CD005457.
- Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Range IR, Luther ER et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 670-6
- Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenaar W. Double-blind comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. J Perinatol 1998; 18 (3): 202-7