



FLASOG

Carbetocina en la prevención de hemorragia posparto Jack Ludmir (1) Hector Bolati (2)¹Catalina Valencia (3)

Sumario:

El presente statement sobre la Carbetocina analiza las características de este fármaco como agente uterotónico en la prevención de la hemorragia tanto en el parto vaginal como en la cesárea. Se presentan las características farmacológicas de la Carbetocina, su farmacocinética, sus interacciones con otros fármacos, su perfil de seguridad y finalmente la evidencia de su efectividad en prevención de la hemorragia posparto y post cesárea.

¹ Perelman School of Medicine, Universidad de Pennsylvania, Philadelphia.

² Profesor Universidad de Córdoba, Argentina.

³ Clínica Reina Sofía, Bogotá, Colombia.

I. INTRODUCCION

Joy Phumaphi (subdirectora general de la OMS para Salud de la Familia y la Comunidad en el año 2006), decía:

“El embarazo es un estado biológico y normal, de afirmación de vida, rodeado de esperanzas y alegrías; las mujeres no deberían fallecer al dar a luz a sus hijos; está demostrado que esas muertes se pueden evitar, incluyendo a los países más pobres, pero se necesitan grandes esfuerzos, no tan sólo en lo médico asistencial, sino en políticas de gobierno.”

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima en 150.000 el número de muertes anuales por hemorragia posparto (HPP) en el Tercer Mundo. La HPP complica el 5-15% de todos los partos. Es la causa aislada más importante de mortalidad materna. La mitad de las HPP son precoces y son, generalmente, las más agudas y graves.

Las causas de la HPP se agrupan en 4 categorías: atonía uterina, retención de productos de la concepción, trauma en el tracto genital y alteraciones de la coagulación.

La atonía uterina es la causa más frecuente de HPP, dado que está implicada en más de la mitad de los casos y causa el 4% de las muertes maternas. La placenta adherente (acretismo placentario) se presenta en 1/2.500 partos. Sin embargo, merece una mención especial por su gravedad y la tendencia ascendente de su frecuencia. En mujeres con placenta previa y útero con una o más cicatrices, el riesgo de placenta acreta puede llegar a ser igual o mayor al 25%.

Se ha demostrado que una actitud activa durante el alumbramiento disminuye la frecuencia de presentación de la HPP en más de un 40%. Por ello, se debe recomendar la prevención de ésta de forma sistemática en todos los partos y/o cesáreas con el uso de agentes uterotónicos como la: Oxitocina, Oxitocina con Ergometrina (Sintometrina) o por los últimos años la Carbetocina (nivel de evidencia 1a; grado de recomendación A).

Farmacocinética:

La Carbetocina es un análogo octapéptido sintético de la Oxitocina de mayor duración por su estructura molecular y mayor lipofiliidad. Se puede administrar por vía intravenosa o por vía intramuscular, lo que resulta en comportamientos farmacocinéticos diferentes.

En ambos casos, la dosis recomendada para una mujer adulta promedio es 100 ug, la cual se administra lentamente durante un minuto. Los efectos contráctiles del útero son evidentes en dos minutos y se pueden observar durante aproximadamente una hora, la unión máxima a los receptores se produce aproximadamente 30 minutos después de la inyección intramuscular.

La administración se realiza inmediatamente después del parto para minimizar el riesgo de hemorragia posparto mediante la inducción de las contracciones uterinas, lo que aumenta el tono muscular y la viscosidad de la sangre. La administración debe realizarse sólo una vez; administraciones adicionales podrían ser riesgosas. Si se necesita más estimulación uterina, se debe utilizar el tratamiento con otras formas de fármacos uterotónicos.

Tanto la Oxitocina endógena como la sintética tienen una vida media de aproximadamente 3,5 minutos. La dosis biodisponible es alrededor de 80%. La vida media de eliminación, tras la administración intravenosa es alrededor de 40 minutos, aunque el mecanismo de eliminación no se conoce por completo. Los estudios han demostrado que la eliminación es sólo mínimamente renal (0,7%), pero pueden ocurrir al menos parcialmente a través de la degradación enzimática de péptidos, principalmente en el extremo C-terminal. Ni la eliminación, ni el volumen de distribución son dosis dependiente.

Mecanismo de acción:

La Carbetocina actúa como un agonista de los receptores de Oxitocina periféricos, particularmente en el miometrio, con menor afinidad por células mioepiteliales. Los receptores de Oxitocina están acoplados a la proteína G y su mecanismo de acción involucra la acción de segundos mensajeros y la producción de fosfatos de inositol. La Carbetocina imita este mecanismo. La unión para Carbetocina y otros agonistas de la Oxitocina ha demostrado que es no selectiva en la terminal- N extracelular y los circuitos E2 y E3.

Mientras que el receptor de Oxitocina muestra igual afinidad por la Oxitocina y por la Carbetocina, esta última tiene un efecto 8 veces más duradero que la Oxitocina, por lo que requiere sólo una dosis única. La Carbetocina inhibe la liberación de Oxitocina endógena, interrumpiendo el circuito de retroalimentación uterina con el hipotálamo y la disminución de ambas, la Oxitocina central y la periférica. Durante el embarazo, la síntesis de receptores de Oxitocina en el útero aumenta considerablemente, alcanzando un pico durante el parto.

En consecuencia, la administración de Carbetocina durante o inmediatamente después del nacimiento tendrá un efecto uterotónico y contráctil incrementado. La aplicación de Carbetocina no afecta el útero no gestante con una menor expresión de receptores de Oxitocina. La Carbetocina también incrementa la trombosis en el lecho placentario, contribuyendo a prevenir la hemorragia post-parto. Carbetocina no debe utilizarse para inducir o aumentar el trabajo de parto debido a que podría causar dificultad respiratoria o cardíaca a la madre o el feto.

Situaciones y efectos no deseados:

El perfil de seguridad es similar al de la Oxitocina, pudiendo las pacientes experimentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, picazón de la piel, aumento de la temperatura

corporal, temblores y debilidad. Excepcionalmente los pacientes pueden experimentar dolor en el pecho y la espalda, mareos, escalofríos, anemia y sudoración, sabor metálico, taquicardia y dificultad respiratoria.

Las contraindicaciones para el uso de Carbetocina incluyen uso antes del parto, inducción del parto, problemas cardiovasculares serios o reacciones alérgicas a Carbetocina u Oxitocina.

Interacciones:

Debido a la estrecha analogía de secuencia con la Vasopresina, los análogos de Oxitocina a menudo se unen con una afinidad mucho más baja que la Vasopresina con los receptores V1, en el revestimiento del útero, y V2, en los riñones, y por lo tanto pueden tener interacciones o interrumpir los circuitos de vasopresina y circuitos de retroalimentación.

Algunos anestésicos inhalados, tales como Halotano y Ciclopropano pueden reforzar el efecto hipotensivo y debilitar el efecto de la Carbetocina en el útero. No se recomienda la administración concomitante con Oxitocina, si la gestante se encuentra en inducción con Oxitocina, esta se debe suspender previa a la administración de la Carbetocina.

Potencia sobre el receptor V2 de hormona anti-diurética:

Los efectos anti-diuréticos de la Oxitocina significan que las infusiones de este fármaco, especialmente cuando se administra en una solución que no contiene electrolitos (dextrosa 5%) o a dosis altas (>20 mU/minuto), puede conducir a una hiponatremia. A la fecha, no se han reportado casos de hiponatremia con Carbetocina en la literatura, aunque no puede excluirse completamente un efecto anti-diurético dada la similaridad estructural de las moléculas de Carbetocina y Oxitocina.

Las diferencias estructurales entre la Carbetocina y la Oxitocina también influyen su capacidad unión al receptor y su potencia. De hecho, se ha demostrado *in vitro* que la Carbetocina es mucho menos potente y, por lo tanto, más selectiva, que la Oxitocina sobre el receptor V2 de hormona anti-diurética (EC50: 170 vs 7nM). A pesar de la diferente selectividad mostrada *in vitro* no puede excluirse la posibilidad de una hiponatremia, en particular en pacientes que también están recibiendo grandes volúmenes de fluidos endovenosos.

Estudios farmacocinéticos:

La Carbetocina se puede administrar por vía IV alcanzándose concentración pico a los 15 minutos o por vía IM con una concentración pico de menos de 30 minutos, esto hace práctica las dos vías de administración.

La vida media de eliminación de la Carbetocina es más prolongada que la de Oxitocina y su eliminación es renal.

Perfil de Seguridad:

A la fecha se han publicado un total de 18 estudios clínicos aleatorizados comparando Carbetocina versus otros agentes uterotónicos convencionales (Tablas 1 y 2).

Ninguno de estos estudios demuestra que la Carbetocina es un fármaco con efectos secundarios no deseados y comprueban un perfil seguro de esta medicación. Desde su fecha de introducción al ámbito clínico, el 24 de Junio de 1997 (Canadá) hasta el 30 de Junio de 2015, la Carbetocina ha sido aprobada en 78 países, se estima una exposición acumulada de 6,75 millones de pacientes, y no se ha identificado riesgo potencial alguno que requiera de actividades específicas de minimización de riesgo.

Efectividad de la Carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto:

Para evaluar la efectividad de la Carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto, este statement revisa la evidencia basada en estudios aleatorios controlados tanto en prevención de hemorragia en parto vaginal como en pacientes sometidas a cesáreas, ya sea, electivas o de emergencia. Se analizan los tipos de estudios, la calidad de ellos, los meta-análisis realizados y se presentan discusiones y hallazgos basados en la mejor evidencia.

II. CARBETOCINA COMPARADA CON OTROS AGENTES UTEROTÓNICOS PARA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA EN PACIENTES POSPARTO.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó todos los estudios aleatorizados controlados y un meta análisis donde se comparó la Carbetocina con otros agentes uterotónicos para la prevención de hemorragia en pacientes en posparto vaginal.

Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando como palabras claves: Hemorragia posparto AND/OR agentes uterotónicos AND/OR Carbetocina.

Se consultaron las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane reviews, OVID, incluyendo los años 2004 al 2016.

La revisión sistemática reveló un total de 8 estudios aleatorizados en mujeres en posparto vaginal. (Tabla # 1). En cinco estudios la intervención consistió en la administración de Carbetocina 100ug por vía intramuscular vs. Oxitocina 5 Unidades + Ergometrina 0.5mg (Sintometrina) también vía intramuscular; en un estudio la Carbetocina se administró por vía endovenosa y en dos estudios se comparó la Carbetocina vs. Oxitocina únicamente.

En un estudio cuya población fueron pacientes con preeclampsia severa, se incluyeron mujeres posparto vaginal y también aquellas sometidas a cesárea. La mayoría de estudios incluyeron pacientes de bajo riesgo.

En cinco de los ocho estudios el objetivo primario fue la presencia de hemorragia que requiriera el uso de agentes uterotónicos adicionales. En la mayoría de estudios con este objetivo primario, la necesidad de agentes uterotónicos adicionales se evaluó con: a) tono uterino inadecuado y/o b) pérdida sanguínea mayor de 500ml asociado a hipotensión y taquicardia. En dos estudios se evaluó como objetivo primario la caída en los niveles de hemoglobina a las 24 y 48 horas respectivamente. (Tabla #1)

Los objetivos secundarios variaron entre los estudios pero incluyeron principalmente sangrado vaginal, caída en el hematocrito, cambios hemodinámicos, y náusea y vómito.

Tabla # 1. Estudios aleatorizados controlados comparando Carbetocina con otros uterotónicos en pacientes posparto vía vaginal.

Estudio (año)	País	Participantes (n)	Riesgo: alto/bajo	Objetivo Primario	Intervención	Resultados
Boucher M y otros (2004)	Canadá	160	Bajo	PPH que requiera uterotónicos adicionales	Carbetocina (C) 100ug IM v. Oxitocina 10 U IV	No diferencias en desenlace primario. Menos requerimiento de uterotónicos adicionales en el grupo(C)
Leung SW y otros (2006)	China	329 Mayor a 34 sem	Bajo	Caída en el nivel de Hb a las 48 horas	Carbetocina (C) 100ug IM v. Oxitocina 5 U + Ergometrina 0.5mg (Syntometrina) IM	No diferencias en desenlace primario. Menos efectos adversos náusea, vómito e hipertensión vómito en grupo C, mas taquicardia en grupo C
Su, LL y otros (2009)	Singapur	370 > 34 sem	Bajo	PPH que requiera uterotonicos adicionales	Carbetocina (C) 100ug IM vs. Oxitocina 5 U + Ergometrina 0.5mg (Syntometrina) IM	No diferencias en desenlace primario. Menos efectos adversos náusea, vómito en grupo (C)
Nirmala K y otros (2009)	Malasia	120 > 36 sem	Alto	PPH que requiera uterotonicos adicionales	Carbetocina (C) 100ug IM vs. Oxitocina 5 U + Ergometrina 0.5mg (Syntometrina) IM	No diferencias en desenlace primario. Diferencias en los secundarios: Menos sangrado (<500ml en ambos grupos), menor caída de Hg en grupo (C)

Reyes O y otros (2011)	Panamá	55	Preeclampsia severa	PPH que requiera uterotónicos adicionales	Carbetocina (C) 100ug IV en 2 min vs Oxitocina 20 u + 1000 ml lactato de ringer 1000 ml/hora IV	No diferencias. Menos volumen infundido en el grupo (C), lo que puede ser benéfico en pacientes con PE.
Askar A y otros (2011)	Egipto	240 > 37 sem	Bajo	PPH que requiera uterotónicos adicionales	Carbetocina (C) 100ug IM vs. Oxitocina 5 U + Ergometrina 0.5mg (Syntometrina) IM	No diferencias en desenlace primario. Menos nausea y vómito en grupo (C), más hipertensión en grupo Syntometrina
Samimi M y otros (2013)	Irán	200	Bajo	Caída en el nivel de Hb a las 24 horas	Carbetocina (C) 100ug IM vs. Oxitocina 5 U + Ergometrina 0.2mg (Syntometrina) IM	Menor caída de la Hb a las 24 horas y más taquicardia en grupo (C), más hipertensión en grupo Syntometrina
Maged A y otros (2015)	Egipto	200 37 - 40 sem	Alto	PPH > 500 ml	Carbetocina (C) 100ug IM vs. Oxitocina 5 U IM	Menos sangrado, uterotónicos de rescate, caída de Hb en grupo C, Mas hipotensión y taquicardia en grupo C

Calidad de los estudios:

La mayoría de los estudios fueron de buena calidad en los que se redujo el sesgo al seleccionar pacientes utilizando como criterio la metodología de aleatorización por bloque y el ocultamiento a la terapia recibida.

Costo - Efectividad:

Ninguno de los estudios realizo análisis de costo efectividad, en dos de los ensayos aleatorizados que la comparan con Syntometrina se menciona que la Carbetocina es más costosa, alrededor de 39 dólares por ampolla comparado con 4 dólares de la ampolla de Syntometrina y que el perfil de efectos adversos al ser menor podría salvar costos.

Resultados basados en Meta-análisis de datos:

La revisión Cochrane de Su LL, Chong YS y Samuel del 2012 no mostro diferencias en la incidencia de HPP, no obstante demostró una reducción estadísticamente significativa en la necesidad de agentes uterotónicos adicionales cuando se compara con Oxitocina. En cuanto a los desenlaces secundarios se presentó menos nausea y vómito en el grupo que uso Carbetocina y más hipertensión en el grupo de Syntometrina. Concluyendo los autores, que se requieren estudios de costo-efectividad.

Discusión:

Esta revisión sistemática del uso de la Carbetocina posparto para prevenir la hemorragia principalmente por atonía uterina comparado con otros uterotónicos, muestra que en seis de los ocho estudios no se presentaron diferencias en los desenlaces primarios (hemorragia posparto que requiera uterotónicos adicionales, caída en el nivel de hemoglobina a las 24 y 48 horas posparto y hemorragia posparto mayor de 500 ml), cuando se comparó la Carbetocina con Syntometrina. Solo un estudio en el que se comparó con Oxitocina, se evidenciaron diferencias significativas en menor uso de uterotónicos de rescate y caída en el nivel de Hb a las 24 horas posparto en el grupo de Carbetocina.

En el análisis de desenlaces secundarios la Carbetocina comparada con Syntometrina mostro una menor incidencia de nausea, vomito e hipertensión.

En el único estudio incluido en esta revisión en que la Carbetocina se comparó con Oxitocina, el perfil de efectos adversos hemodinámicos demostró una diferencia significativa en la presencia de más hipotensión y taquicardia en el grupo de Carbetocina.

No se realizó en ninguno de los estudios análisis de costo efectividad.

Desde el punto de vista de validación externa de los resultados en 7 de los 8 estudios se realizó comparación entre Carbetocina y Syntometrina (combinación de Oxitocina más Ergometrina); esta última no se encuentra disponible en la mayoría de los países en Latinoamérica.

III. CARBETOCINA COMPARADA CON OTROS AGENTES UTEROTÓNICOS PARA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA EN PACIENTES SOMETIDAS A CESÁREAS.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura que incluyó todos los estudios aleatorios controlados que compararon Carbetocina con otros agentes uterotónicos para la prevención de hemorragia en pacientes en las que se realizó una cesárea.

La selección se llevó a cabo buscando referencias bibliografías utilizando como palabras claves: hemorragia post cesárea, agentes uterotónicos y Carbetocina. Se utilizaron las siguientes fuentes de información: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane reviews, OVID, incluyendo los años 1998 al 2016. Se excluyeron estudios que no fueron aleatorios y controlados.

La revisión sistemática reveló un total de 10 estudios aleatorios en mujeres que tuvieron cesáreas electivas o no programadas. (Tabla # 2). En nueve estudios se incluyeron solamente pacientes que tuvieron cesáreas. Un estudio (Reyes y otros 2011)

incluyó pacientes que fueron aleatorizados en el periodo expulsivo del trabajo de parto e incluyó pacientes que terminaron con cesáreas o con partos vaginales.

En los 10 estudios una sola dosis de Carbetocina de 100 ug fue administrada en forma intravenosa y en bolo comparada con la administración de Oxitocina en varias dosis que variaron de acuerdo al estudio. En un sólo estudio se comparó la Carbetocina con Oxitocina más Misoprostol sublingual (Elgafor el Sharkwy 2013).

La mayoría de los estudios incluyeron pacientes de alto riesgo con antecedentes ya sea de preeclampsia, diabetes gestacional, obesidad, cesáreas de emergencia o historial de hemorragia posparto en gestación anterior. Tres estudios recientes incluyeron pacientes de alto riesgo que tuvieron cesáreas de emergencia.

Seis de los 10 estudios tuvieron como objetivo primario el uso de agentes uterotónicos adicionales en las primeras 24 horas post cesárea. La necesidad de agentes uterotónicos adicionales fue a la discreción del médico tratante basado además de la estimación de la pérdida de sangre en la presencia de atonía uterina al examen clínico. En 2 estudios el objetivo primario fue la hemorragia post cesárea > 1000 ml en las primeras 24 horas.

Los objetivos secundarios variaron entre los estudios pero incluyeron principalmente la incidencia de hemorragia posparto y la necesidad de transfusión de sangre.

Tabla # 2. Estudios aleatorios controlados comparando Carbetocina con otros agentes en pacientes que se sometieron a cesáreas.

Estudio (año)	País	Participantes (n)	Riesgo: alto/bajo	Objetivo Primario	Intervención	Resultados
Boucher y otros (1998)	Canadá	57	Bajo	Estimación pérdida de sangre	Carbetocina 100ug IV bolo v. Oxitocina 2.5 u IV bolo + 3 10u bolo	Carbetocina similar a la Oxitocina en la estimación de pérdida de sangre durante la cesárea
Dansereau y otros (1999)	Canadá	694	Alto y bajo	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100ug IV bolo v. Oxitocina 5 u IV bolo + 20 u infusión IV	Menor uso de agentes uterotónicos adicionales con una sola dosis de Carbetocina
Borruto y otros (2009)	Italia	104	Alto	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 10 u infusión IV	Menor uso de agentes uterotónicos adicionales con una sola dosis de Carbetocina
Attilakos y otros (2010)	Inglaterra	377	Alto y bajo	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 5 IU IV bolo	Menor uso de agentes uterotónicos adicionales con Carbetocina pero no reducción en hemorragia post cesárea o necesidad de transfusión
Moertl y otros (2011)	Alemania	84	Bajo	Pulso	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 5 IU IV bolo	No diferencia en cambios hemodinámicos entre Carbetocina y Oxitocina
Elgafor el Sharkwy (2013)	Egipto	380	Alto	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 20IU infusión IV	No diferencia en el uso de agentes uterotónicos adicionales entre los dos grupos

					+misoprostol 400 ug SL	
El Behery y otros (2015)	Egipto	180	Alto	Hemorragia post parto >1000 ml	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 20 IU infusión IV	Menor de incidencia de hemorragia post cesárea con Carbetocina
Razali y otros (2015)	Malasia	600	Alto	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 10 IU IV bolo	Menor uso de agentes uterotónicos adicionales con Carbetocina pero no reducción en hemorragia post cesárea o necesidad de transfusión
Whigham y otros (2016)	Australia	114	Alto	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 5 IU IV bolo	No diferencia en la necesidad de agentes uterotónicos adicionales entre los 2 grupos
Reyes y otros (2011)	Panamá	60	Alto	Uterotónicos terapéuticos	Carbetocina 100 ug IV bolo v. Oxitocina 20 IU infusión IV	Carbetocina igual de efectivo que la Oxitocina en pacientes con preeclampsia

Calidad de los estudios:

La mayoría de los estudios fueron de buena calidad en los que se redujo el sesgo al seleccionar pacientes utilizando como criterio, la metodología de aleatorización por bloque y el ocultamiento a la terapia recibida. Solo en tres de los estudios no estuvo claro el método de aleatorización.

Resultados basados en Meta-análisis de datos y estudios recientes:

Tanto la revisión Cochrane de Su LL, Chong YS y Samuel del 2012 como la reciente revisión sistemática y meta-análisis de Jin B y otros del 2016 demuestran una reducción del uso de agentes uterotónicos terapéuticos en las primeras 24 horas en pacientes que recibieron Carbetocina comparados con pacientes que recibieron Oxitocina al momento de la cesárea (Riesgo relativo (RR) de 0.68, 95% IC: 0.55-0.84) (Tabla #3). También hubo una reducción significativa en la necesidad de masaje uterino en pacientes que recibieron Carbetocina (RR = 0.54, 95% IC: 0.31 – 0.96). Sin embargo no hubo diferencia en las tasas de hemorragia posparto y de hemorragias severas (RR= 0.91, 95% IC: 0.39-2.15) (Figura # 1).

El meta-análisis de efectos secundarios incluyendo náusea, vómitos, cefaleas, sudoración, temores, escalofríos fueron similares en mujeres que recibieron Carbetocina comparados con Oxitocina post cesárea. La única diferencia significativa fue la menor incidencia de mareos en pacientes recibiendo Carbetocina (RR = 0.31, 95% IC 0.12 – 0.83). (Tabla #3).

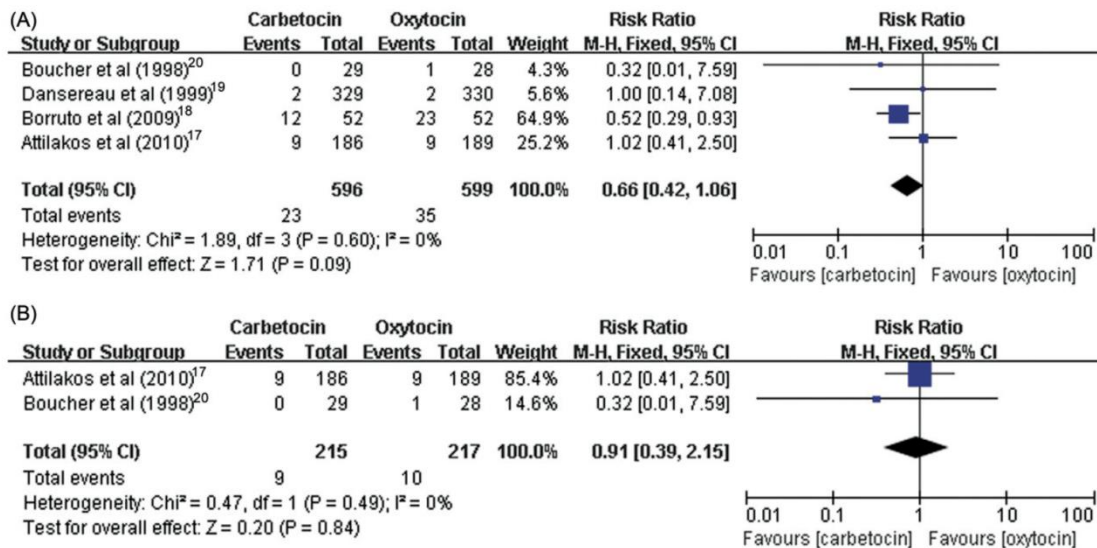
Desde la publicación del meta-análisis de Jin y otros, dos estudios recientes comparando Carbetocina con Oxitocina en cesáreas emergentes no electivas, dieron resultados contrarios en lo referente al uso de agentes uterotónicos terapéuticos post cesárea. El estudio de Razali y otros de Malasia (2015) encontró una disminución significativa en el uso de agentes uterotónicos terapéuticos post cesárea emergente con

el uso de Carbetocina (38.8% v. 57.2%) (RR 0.68; IC 0.57-0.81). En comparación Whigham y otros en Australia (2016), no encontraron diferencia significativa en el uso de uterotónicos post cesárea (22.0% v. 13.2%, $p = 0.323$).

Tabla # 3. Meta-análisis de resultados comparando Carbetocina con Oxitocina en mujeres que tuvieron cesáreas. (Jin B y otros. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29(3): 400-407)

Outcome measures	Studies (no. of subjects)	Carbetocin n/N	Oxytocin n/N	Relative risk (95% CI)	Heterogeneity (p)
Therapeutic uterotonics	5 (1553)	106/776	157/777	0.68 (0.55–0.84)	0.38
PPH	4 (1195)	23/596	35/599	0.66 (0.42–1.06)	0.60
Severe PPH	2 (432)	9/215	10/217	0.91 (0.39–2.15)	0.49
Uterine massage	2 (739)	29/369	54/370	0.54 (0.31–0.96)	0.17
Incidence of blood transfusion	2 (757)	5/378	9/379	0.56 (0.19–1.65)	0.36
Adverse effects					
Abdominal pain/back pain	4 (1197)	167/598	166/599	1.01 (0.86–1.19)	0.94
Nausea	4 (1149)	107/574	115/575	0.93 (0.74–1.17)	0.91
Flushing	3 (1068)	93/533	81/535	1.15 (0.89–1.49)	0.93
Headache	5 (1253)	58/626	62/627	0.94 (0.67–1.31)	0.43
Feeling of warmth	2 (715)	66/357	56/358	1.18 (0.86–1.13)	0.56
Tremors	2 (1036)	39/517	53/519	0.74 (0.50–1.09)	0.64
Vomiting	3 (1093)	36/546	41/547	0.88 (0.57–1.35)	0.37
Metallic taste	2 (936)	22/517	22/419	0.95 (0.54–1.70)	0.99
Sweating	2 (1036)	11/517	11/519	1.00 (0.44–2.29)	1.00
Dizziness	2 (538)	5/269	16/269	0.31 (0.12, 0.83)	0.35
Short of breath/dyspnea	3 (537)	7/268	9/269	0.79 (0.31–2.01)	0.58
Tachycardia	2 (433)	2/216	1/217	1.50 (0.25–8.89)	0.22
Hypotension	1 (377)	4/188	2/189	2.01 (0.37–10.85)	NE
Pruritus	1 (57)	3/28	3/28	0.97 (0.21–4.39)	NE
Chills	1 (57)	1/28	2/28	0.48 (0.05–5.03)	NE
Blurred vision	1 (377)	0/188	1/189	0.34 (0.01–8.17)	NE

Figura # 1. Comparación de Carbetocina con Oxitocina en la incidencia de hemorragia (A) y hemorragia severa posparto (B) en pacientes que tuvieron cesárea. (Jin B y otros. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29(3): 400-407)



Cambios hemodinámicos:

En lo referente a los cambios hemodinámicos observados en pacientes que recibieron Carbetocina versus Oxitocina post cesárea los estudios de Moertl y otros (2011), y Pisani y otros (2012) no demostraron diferencia alguna entre estos dos fármacos en lo referente al pulso, presión arterial, resistencia periférica total y gasto cardiaco. Adicionalmente, el estudio de Reyes (2011) demostró que la Carbetocina no muestra efectos hemodinámicos mayores en mujeres con preeclampsia severa y la administración de pocos volúmenes la hacen una opción terapéutica para este tipo de pacientes.

Costo - Efectividad:

Solo hay dos estudios publicados analizando el costo-efectividad del uso de la Carbetocina. Del Ángel García y otros 2006 en México, estudiaron el costo-efectividad de Carbetocina versus Oxitocina post cesárea en prevención de hemorragia. Este estudio encontró que el costo por paciente es menor con Carbetocina (\$3525) comparado con Oxitocina (\$4054) $p < 0.01$. Sin embargo no se proporcionaron datos adecuados para el análisis y las suposiciones hechas de los costos.

En 2011 Higgins y colaboradores en el Reino Unido publicaron su estudio comparando Carbetocina versus Oxitocina en cesáreas electivas. Estos investigadores no encontraron diferencia alguna en parámetros clínicos incluyendo el uso de agentes uterotónicos adicionales. Al realizar el análisis financiero, los autores contrarios a los hallazgos de Del Ángel García, encontraron un incremento significativo en el cuidado de mujeres de bajo riesgo que se sometieron a una cesárea electiva y que recibieron Carbetocina. El costo adicional de 18.51 Libras Esterlinas por paciente fue significativo ($p = 0.0097$).

Discusión:

Esta revisión sistemática del uso de la Carbetocina post cesárea para prevenir la hemorragia principalmente por atonía uterina, demuestra un perfil hemodinámico de la Carbetocina similar al de la Oxitocina, por lo tanto su uso tanto en la cesárea electiva como emergente es seguro en la dosis de 100ug IV en bolo.

La ventaja observada con el uso profiláctico de la Carbetocina post cesárea comparada con el uso de la Oxitocina, es una disminución de alrededor del 30% (basada en meta-análisis de 5 estudios aleatorios) en el uso de agentes uterotónicos adicionales en pacientes que recibieron Carbetocina (aunque estudios más recientes no demuestran el beneficio (Whigham 2016) ; sin embargo el uso de la Carbetocina no resultó en diferencias significativas en las tasas de hemorragia y hemorragia severa, y en la necesidad de transfusión sanguínea.

En lo referente a efectos secundarios, la Carbetocina es muy similar a la Oxitocina en la mínima incidencia de efectos secundarios adversos con su uso, con la excepción de que su perfil muestra menos incidencia de mareos.

IV. CONCLUSIONES

- La Carbetocina es un análogo sintético de la Oxitocina con efecto agonista de mayor duración que muestra un perfil de seguridad similar o en ciertos aspectos superiores al de la Oxitocina, sin evidencia de efectos secundarios que requieran una vigilancia diferente o especial comparada a la Oxitocina.
- La Carbetocina puede ser usada para la prevención de la hemorragia posparto vaginal y post cesárea. Este agente uterotónico puede ser utilizado tanto en pacientes de bajo y alto riesgo y en cesáreas electivas como de emergencia.
- La Carbetocina muestra beneficio en lo referente a un menor uso de agentes uterotónicos adicionales en cesáreas tanto electivas como de emergencia.
- Es necesario realizar más estudios de costo-efectividad en Latinoamérica para poder determinar si la Carbetocina es costo-efectiva en la prevención de hemorragia posparto.

V. REFERENCIAS:

1. Ahonen J, Jokela R. Recombinant factor VIIa for life-threatening postpartum haemorrhage. *Br Jour Anaesthesia* 2005; 94:553-5
2. Askar AA, Ismail MT, El-Ezz AA, Rabie NH. Carbetocin versus syntometrine in the management of third stage of labor following vaginal delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284(6):1359-65.
3. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *BJOG* 2010; 117:929-36.
5. 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 of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol* 1998; 18:202-7.
6. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 May; 26(5):481-8.

7. 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; 280:707–12.
8. Consenso Europeo para la prevención y manejo de la hemorragia posparto. The EUPHRATES Group.
9. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, 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.
10. Del Angel García G, García-Contreras F, Constantino-Casas P, et al. Economic evaluation of carbetocine for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in Mexico. *Value Health* 2006; 9:A254.
11. Dildy GA III. Postpartum hemorrhage: new management options. *Clin Obstet Gynecol North Am.* 2002;34:330-44
12. El Behery MM, El Sayed GA, El Hameed AAA et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 DOI: 10.3109/14767058.2015.1043882.
13. Elgafor el Sharkwy IA. Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288:1231–6.
14. Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at cesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol* 2011; 31: 732-739.
15. Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K et al. Carbetocin for the prevention of post partum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(3): 400-407.
16. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG.* 2006 Dec; 113(12):1459-64.
17. Maged AM, Hassan AM, Shehata NA. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage after vaginal delivery in high risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(4):532-6.
18. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, et al. Hemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomized trial. *BJOG* 2011; 118:1349–56.

19. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2
20. Nirmala K, Zainuddin AA, Ghani NA, Zulkifli S, Jamil MA. Carbetocin versus syntometrine in prevention of post-partum hemorrhage following vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Feb; 35(1):48-54.
21. Pisani I, Tiralongo GM, Gagliardi G et al. The maternal cardiovascular effect of carbetocin compared to oxytocin in women undergoing caesarean section. *Pregnancy International: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2012; 2: 139-142.
22. Protocolo SEGO. Patología del alumbramiento y del posparto inmediato. (Actualizado en 2000). Disponible en: <http://www.prosego.es/>
23. Razali N, Latar ILM, Chan YK et al. Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial.
24. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:1099-104.
25. Samimi M, Imani-Harsini A, Abedzadeh-Kalahroudi M. Carbetocin vs. Syntometrine in Prevention of Postpartum Hemorrhage: a Double Blind Randomized Control Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Sep; 15(9):817-22.
26. Sancha M, Cabrillo E, Magdaleno F. Retención de placenta. Hemorragia del alumbramiento. Inversión uterina. En: Cabero L, editor. *Tratado de Ginecología, Obstetrica y Reproducción Humana.* Madrid. Ed. Panamericana; 2003. p. 807-11
27. SCOG International Joint Policy Statement. Management of the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynecol.* 2003; 25:952-3.
28. Su LL, Rauff M, Chan YH, Mohamad Suphan N, Lau TP, Biswas A, Chong YS. Carbetocin versus syntometrine for the third stage of labour following vaginal delivery a double-blind randomised controlled trial. *BJOG.* 2009 Oct; 116(11):1461-6.
29. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage (Review). *The Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18; 4.
30. Van Dogen PW.J, Verbruggen MM, De Groot ANJ.A, Van Roosmalen J, Sporken JM, Schulz M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol.* 1998; 77:181-7.
31. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE et al. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; DOI: 10.3109/14767058.2016.1149564.