



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA
PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON
FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE
REQUIRIEREN PARTO POR CESÁREA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS:

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN:

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de carbetocina endovenosa en la prevención de hemorragia postparto en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 021-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



ACOG Del inglés, *American College of Obstetricians and Gynecologists*.

AGEMED Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CADTH Del inglés, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.

DIGEMID Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.

ECA Ensayo clínico aleatorizado.



EMA Del inglés *European Medicines Agency*.

EMBASE Excerpta Medica database.

ETS Evaluación de tecnología sanitaria.

EV Vía de administración endovenosa.



FDA Del inglés, *Food and Drug Administration*.

GPC Guía de práctica clínica.

HPP Hemorragia Postparto.

ICER Del inglés, *Institute for Clinical and Economic Review*.

IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.

LILACS Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.

MA Meta-análisis.

MHRA Del inglés, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*.

MeSH Del inglés *Medical Sub Heading*.

MINSA Ministerio de Salud.



NGC Del inglés, *National Guideline Clearinghouse*.

NICE Del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*.

OMS Organización Mundial de la Salud.

PICO Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa *Outcome*.



PNUME Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

RS Revisión sistemática.

RR Riesgo relativo

SciELO Del inglés *Scientific Electronic Library Online*.



SOGC Del inglés *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*.

UI Unidades Internacionales.

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| I. RESUMEN EJECUTIVO..... | 6 |
| II. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| A. ANTECEDENTES..... | 11 |
| B. ASPECTOS GENERALES..... | 12 |
| C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARBETOCINA..... | 14 |
| III. METODOLOGÍA..... | 16 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 16 |
| B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 17 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 17 |
| IV. RESULTADOS..... | 19 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA..... | 20 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 23 |
| i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA..... | 23 |
| ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS..... | 26 |
| iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS..... | 29 |
| iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES..... | 32 |
| V. DISCUSIÓN..... | 35 |
| VI. CONCLUSIONES..... | 41 |
| VII. RECOMENDACIONES..... | 42 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 43 |
| IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO..... | 48 |



I. RESUMEN EJECUTIVO



- El *American College of Obstetricians and Gynecologists* define hemorragia postparto (HPP) como la pérdida de 1000 mL o más de sangre o la pérdida de sangre acompañada de signos y síntomas de hipovolemia dentro de las 24 horas postparto; independiente de la vía de nacimiento (i.e., vaginal o cesárea). En Perú, la HPP es la segunda causa de muerte materna durante el puerperio (21% de las muertes). Aproximadamente, el 80% de las HPP se deben a atonía uterina. Una de las principales causas de atonía es la distensión uterina. Los factores asociados a tal distensión incluyen: alta paridad, gestación múltiple, polihidramnios y macrosomía fetal.



- El tratamiento farmacológico para controlar (que incluye prevenir) la HPP consiste en la administración de fármacos uterotónicos después de la salida del feto. EsSalud cuenta con el fármaco uterotónico: oxitocina. No obstante, algunos especialistas manifiestan que en determinadas condiciones como por ejemplo la distensión uterina, el uso de oxitocina es insuficiente para manejar la HPP. En estos casos, se postula que carbetocina produciría mejores resultados con menor uso de recursos. Carbetocina es un análogo sintético de oxitocina que se une a los receptores de oxitocina del tejido muscular liso del útero para producir contracciones uterinas rítmicas. Al incrementar la frecuencia de las contracciones existentes y la tonicidad del útero se controla el sangrado. Carbetocina, administrada vía endovenosa (EV) está aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA) para la prevención de HPP; pero a la fecha no ha sido evaluada por la *Food and Drug Administration* (FDA).



- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg, EV, frente a la oxitocina, para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina, que requiriesen parto por cesárea. Los desenlaces de interés incluyen: frecuencia de sangrado de 1000 mL o más, histerectomía, eventos adversos, mortalidad, uso de fármacos uterotónicos y calidad de vida.
- La búsqueda bibliográfica se realizó en tres etapas. Primero se realizó la búsqueda sistemática de evidencia sobre la eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg EV, comparado con placebo; de acuerdo con la pregunta PICO validada con los especialistas. Sin embargo, la bibliografía mostró que oxitocina sería el comparador apropiado para la presente evaluación; dado que: (i) oxitocina es



recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y diversas guías de práctica clínica (GPC) internacionales para prevenir la HPP, (ii) en Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas señala que oxitocina es utilizada para el control (el cual incluye prevención) del sangrado uterino postparto, y (iii) se encuentra disponible en EsSalud para el manejo de HPP. Frente a ello, en la segunda etapa, se ampliaron los criterios de elegibilidad para incluir evidencia que compare carbetocina versus oxitocina. Sin embargo, la evidencia disponible para la población de interés de este dictamen (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina) fue escasa. Por lo tanto, en la tercera etapa se ampliaron los criterios de elegibilidad para incluir toda GPC, ETS y RS que compare carbetocina y oxitocina en la población general de gestantes que tuvieron parto por cesárea. Al ser una población más amplia, se espera que la población de interés del presente dictamen esté incluida en estos estudios.

- Se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC), elaboradas por la *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)* en 2009 y Dahlke et al. en 2013; dos evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), elaboradas por el Ministerio de Salud de Perú (MINSA) en 2010 y 2015; y dos revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis (MA), elaboradas por Su et al. en 2012 y Voon et al. en 2018, en la población general de gestantes que tuvieron parto por cesárea (población más amplia que la población de interés del presente dictamen). Además, se incluyeron dos estudios observacionales, realizados por Seow et al. en 2017 y Sotillo et al. en 2018, que compararon la eficacia y seguridad de carbetocina y oxitocina en gestantes con embarazo gemelar; uno de los factores de riesgo para sobre-distensión uterina (población de interés del dictamen).
- Con respecto a las GPC, la SOGC no menciona si oxitocina puede ser utilizada en cesáreas (electivas o no electivas) cambiando la dosis, la velocidad de infusión y/o la vía de administración, no obstante, recomienda que para prevenir la HPP en las cesáreas electivas, no deben emplearse bolos EV de oxitocina; debido a la mayor frecuencia de eventos adversos. Esta recomendación se basó en dos ECA que reportaron mayor frecuencia de cambios hemodinámicos (Thomas et al. 2007) y electrocardiográficos transitorios (Svanström et al. 2008). En lugar del bolo EV de oxitocina, la SOGC recomienda administrar carbetocina 100 µg EV para prevenir la HPP y reducir la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales. Esta recomendación se basó en una RS que comparó carbetocina y oxitocina; sin embargo, los resultados de dicha RS sugieren que carbetocina y oxitocina no difieren en la prevención de HPP. Por otro lado, los resultados no son



concluyentes sobre la proporción de pacientes que requieren tratamiento uterotónico adicional. La GPC elaborada por Dahlke et al. menciona que la infusión de oxitocina (10-40 UI diluida en 1L de cristaloides, durante 4-8 horas) es efectiva en la prevención de atonía uterina, pero el beneficio de la administración en bolo EV es desconocido. Por otro lado, Dahlke et al. también refiere que a pesar que el uso de carbetocina requiere menos agentes uterotónicos adicionales, no hay diferencia entre carbetocina y oxitocina en la frecuencia de HPP, transfusión sanguínea o en la caída de la hemoglobina.



- Con respecto a las ETS, ambas concluyeron que la adquisición de carbetocina no se encontraba justificada para el tratamiento de atonía uterina, hipotonía uterina o riesgo de HPP en comparación con oxitocina (alternativa disponible en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, PNUME). Aunque se identificó evidencia internacional que muestra reducción de costos con el uso de carbetocina, la ETS del MINSA 2010 estimó que, en el contexto peruano de ese entonces, el gasto en carbetocina por cada paciente en que se logre evitar el uso de fármacos uterotónicos adicionales era muy elevado. Cabe destacar que la conclusión fue la misma en la ETS del MINSA 2015; a pesar que la evidencia utilizada en cada ETS fue diferente (cada ETS solo incluyó la evidencia más reciente). Aunque la metodología de la selección y valoración de la evidencia no fue descrita, los estudios utilizados en estas ETS coinciden con la evidencia citada en las GPC y RS presentadas en este dictamen.



- Con respecto a las RS, ambas coinciden en que el uso de carbetocina en gestantes que tuvieron parto por cesárea está asociado a menor uso de fármacos uterotónicos adicionales: RR= 0.62; IC 95%: 0.44-0.88 en Su et al., y RR= 0.57; IC 95%: 0.49-0.65 en Voon et al. Por otro lado, los resultados sobre el riesgo de hemorragia difieren. En la RS de Su et al., el riesgo de HPP es similar entre carbetocina y oxitocina (RR= 0.66; IC 95%: 0.42-1.06), pero en la RS de Voon et al., el riesgo de HPP es menor con carbetocina; sin embargo, el intervalo de confianza es muy cercano a uno (RR= 0.79; IC95%: 0.66-0.94). Cabe resaltar que entre los siete ECA incluidos en la RS de Voon et al., se encuentran los cuatro ECA incluidos en la RS de Su et al. La diferencia en las estimaciones agregadas se debe principalmente a los resultados extremos del ECA de El Behery et al. (RR= 0.03; IC 95%: 0.01-0.12 para el uso de fármacos uterotónicos adicionales y RR= 0.17; IC 95%: 0.04-0.72 para el riesgo de HPP). Este ECA se realizó en gestantes con obesidad y cesárea de emergencia; las cuales son condiciones asociadas a mayor incidencia de HPP. El resultado extremo y la

diferencia en la población de estudio sugiere que la inclusión del ECA de El Behery en el MA introduce sesgo en los resultados.

- Con respecto a los estudios observacionales, ambos fueron realizados en gestantes con embarazo gemelar y reportaron similar eficacia en el control del sangrado. Así, Sotillo et al. observaron que el volumen del sangrado en quienes recibieron carbetocina (629 ± 285 mL) fue similar al observado en quienes recibieron oxitocina (682 ± 285 mL). Seow et al. reportaron que carbetocina es similar a oxitocina en: volumen de sangrado (871 ± 305 mL vs 922.8 ± 430 mL, respectivamente), frecuencia de sangrado mayor a 1000 mL (48% vs 59%, respectivamente) o mayor a 500 mL (88% vs 92%, respectivamente). Adicionalmente, Sotillo et al. observaron similar frecuencia de uso de fármacos uterotónicos adicionales entre carbetocina y oxitocina (8% vs 4%, respectivamente). Seow et al. no evaluaron este desenlace. Aunque los estudios observacionales son susceptibles a errores en la estimación debido a factores de confusión no controlados, estos resultados (aplicables a la población de interés del dictamen) son consistentes con los mostrados en los ECA y RS previos. Esta consistencia brinda cierta seguridad para generalizarlos a las gestantes cuyo factor de riesgo de distensión uterina es el embarazo gemelar. Sin embargo, debe evaluarse la generalización a poblaciones con otros factores de riesgo de sobre-distensión uterina como: polihidramnios o macrosomía fetal.
- A la fecha, no se cuenta con evidencia sólida que permita conocer la eficacia comparativa de carbetocina frente a oxitocina, en la población de interés del presente dictamen (gestantes con riesgo de sobre-distensión uterina y necesidad de cesárea). Tomando como referencia una población más amplia (gestantes con parto por cesárea), la evidencia sugiere que carbetocina y oxitocina son similares en: incidencia de HPP, control de sangrado e incidencia de eventos adversos; y carbetocina solo sería más eficaz en reducir la proporción de pacientes que requieren de tratamiento uterotónico adicional. Sin embargo, esta diferencia no conduce a una diferencia de relevancia clínica o una diferencia económicamente favorable. El alto costo de carbetocina (S/ 92.4 la ampolla de carbetocina vs S/ 0.40 la ampolla de oxitocina) y el desconocimiento del volumen de tratamiento uterotónico adicional evitado impiden asumir un perfil de costo-oportunidad favorable a carbetocina. En otras palabras, invertir en carbetocina en lugar de oxitocina para la prevención de HPP sin obtener beneficios adicionales para la salud de los pacientes, pondrían en riesgo la financiación de otras tecnologías que actualmente están disponibles en EsSalud y han probado ser tanto eficaces, como seguras.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON
FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE REQUIRIESEN PARTO POR CESÁREA

- Por lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de carbetocina 100µg EV para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina, que requiriesen parto por cesárea.



II. INTRODUCCIÓN



A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la carbetocina 100 µg administrada vía endovenosa (EV) para la prevención de la hemorragia postparto (HPP) en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea. Así, la Dra. Olga Huatuco Collantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martín de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico carbetocina 100µg EV en dosis única según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

| | |
|---------------------|---|
| Población | Gestante de alto riesgo por sobre distensión uterina: embarazo gemelar, polihidramnios. |
| Intervención | Carbetocina 100 µg IV. (una sola dosis) |
| Comparador | No existe comparador en tratamiento farmacológico de prevención al momento. |
| Desenlace | Disminuir la posibilidad de hemorragia postparto. Disminuir la necesidad de uso de otros fármacos uterotónicos. Sangrado intraoperatorio menor a 1000cc. Disminuir necesidad de transfusiones. Disminuir riesgo de histerectomía. |

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con médicos especialistas en ginecología y obstetricia, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, la cual facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con especialistas

| | |
|---------------------|--|
| Población | Gestantes con factores de riesgo de sobre-distensión uterina (embarazo gemelar, polihidramnios, episodio anterior de atonía uterina) que fuesen a dar parto por cesárea. |
| Intervención | Carbetocina 100 µg, administrada vía endovenosa. |
| Comparador | Placebo |
| Desenlace | Disminución de uso de fármacos uterotónicos. Disminución de la incidencia de histerectomía. Disminución de la mortalidad. Disminución de los eventos adversos. Efectos sobre la calidad de vida. Reducción de la frecuencia de sangrados de 1000cc a más. |

B. ASPECTOS GENERALES

En Perú, durante el año 2015, se registraron, vía virtual, 417 414 nacimientos; de los cuales 69% fueron financiados por el Sistema Integral de Salud (SIS), 20% por EsSalud, 8% por el Ministerio de Salud (MINSa), y 3% de forma privada. De estos, 267 283 (64%) fueron partos vaginales sin complicaciones; y 147 831 (35.4%) fueron partos por cesárea. Por otro lado, 409 561 (98.1%) fueron partos únicos, 7 676 (1.8%) fueron partos dobles, y los 177 partos restantes fueron triples o mayores. Aproximadamente, el 61% de los recién nacidos vivos pesó entre 2500 y 3499 gr. y el 32% pesó más de 3500 gr. (Ministerio de Salud 2016).

Durante la última década, el número de muertes maternas, en Perú, ha disminuido; sin embargo, durante los últimos 5 años, continúan registrándose alrededor de 400 muertes maternas al año. Aproximadamente el 54% de las muertes maternas ocurre en establecimientos de salud del MINSa y 12% en EsSalud (Ministerio de Salud 2018). El 64% de las muertes maternas ocurre durante el puerperio, 6.9% durante el parto y el resto durante la gestación. Las hemorragias del tercer periodo del parto y del postparto inmediato son la segunda causa de muerte durante el puerperio (21%). Al considerar el embarazo, parto y puerperio, la hemorragia obstétrica permanece como la segunda causa de mortalidad materna (24%) (Ministerio de Salud 2018).




La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hemorragia postparto (HPP) como la pérdida de 500mL o más de sangre por el tracto genital luego del parto del bebé (World Health Organization 1989). Sin embargo, esta definición no es un estándar. Otras entidades, como el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), aplicaban esta definición solo para el parto vaginal; aumentando el límite a 1000 mL para el parto por cesárea (American College of Obstetricians and Gynecologists 2006). A partir del 2017, la ACOG define HPP como la pérdida de 1000 mL o más de sangre o la pérdida de sangre acompañada de signos y síntomas de hipovolemia dentro de las 24 horas luego del proceso de nacimiento (incluye la pérdida intraparto) independiente de la vía de nacimiento (vaginal o cesárea)(Committee on Practice 2017). La falta de acuerdo para definir qué es una HPP dificulta la identificación del problema; lo que a su vez, genera demora en la administración del tratamiento requerido (Goffman, Nathan, and Chazotte 2016).



La atonía uterina es responsable del 80% de las HPP, aproximadamente. Luego de retirar la placenta, las arterias espirales del útero permanecen rotas. Estas arterias carecen de músculo; por lo tanto, dependen de las contracciones uterinas para bloquearse mecánicamente. En casos de atonía uterina, las contracciones son inadecuadas impidiendo el control del sangrado. Menos del 40% de los casos de atonía uterina tienen un factor de riesgo identificable. El 8% de las HPP por atonía uterina requiere de transfusión sanguínea (Bateman et al. 2010). Dentro de los factores causantes de atonía uterina se encuentran: la distensión uterina, desensibilización a la oxitocina, involución uterina deficiente, disminución del tono muscular del miometrio y la corioamnionitis. A su vez, los factores asociados a distensión uterina incluyen: la alta paridad, gestación múltiple, polihidramnios y macrosomía fetal (Baird 2017).




Actualmente, EsSalud cuenta con oxitocina como fármaco uterotónico para el manejo de las hemorragias obstétricas, como la HPP (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017). En Perú, la administración de fármacos uterotónicos forma parte del procedimiento de parto por cesárea; y deben aplicarse luego de la salida del feto (Instituto Nacional Materno Perinatal 2010). Según las recomendaciones de EsSalud, en todo parto por cesárea, se deben administrar 5 UI de oxitocina en infusión EV lenta para estimular la contracción uterina y reducir la pérdida de sangre (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2018), aunque no menciona el uso de dosis mayores para pacientes con riesgo de HPP como lo hace la OMS (Organización Mundial de la Salud 2014). No obstante, los especialistas consideran que carbetocina puede reducir el riesgo de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina y que requieren parto por cesárea. Frente a ello, se ha solicitado la evaluación de carbetocina 100 µg EV para dicha población.




En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible, acerca de la seguridad y eficacia de carbetocina, comparada con oxitocina, en términos de frecuencia de sangrado de 1000cc a más, uso de fármacos uterotónicos, incidencia de histerectomía, mortalidad, eventos adversos y calidad de vida en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina y que requiriesen cesárea.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CARBETOCINA



La tecnología a evaluarse es el uso de carbetocina 100 µg EV, dosis única, para la prevención de HPP en gestantes con riesgo de sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea.



Carbetocina (1-deamino-1-monocarbo-[2-0-metil tirosina]-oxitocina) es un análogo sintético de oxitocina. Al igual que esta, se une a los receptores de oxitocina del tejido muscular liso del útero, para producir contracciones rítmicas. Así, se incrementa la frecuencia de las contracciones existentes y la tonicidad del útero controlando el sangrado. Los receptores de oxitocina son escasos en mujeres no gestantes pero se incrementan durante el embarazo y alcanzan su pico al momento del parto (National Center for Biotechnology Information). La acción uterotónica de carbetocina EV, en gestantes, tiene una duración promedio de 60 ± 18 minutos (Hunter, Schulz, and Wassenaar 1992).

Carbetocina EV está aprobada por la European Medicines Agency (EMA) para la prevención de HPP (European Medicines Agency 2018), pero no ha sido evaluada por Food and Drug Administration (FDA). Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que durante el alumbramiento todas las parturientas deben recibir fármacos uterotónicos para prevenir la HPP y oxitocina (10 UI intramuscular o endovenoso) debe ser el uterotónico de preferencia. En caso que no se disponga de oxitocina, puede utilizarse misoprostol (Organización Mundial de la Salud 2014). Carbetocina no se encuentra entre las recomendaciones para prevenir HPP y tampoco se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (World Health Organization 2017). En Perú, carbetocina cuenta con registro sanitario (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas), pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud del Perú 2018) o del Petitorio Farmacológico de EsSalud (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017).

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 021-SDEPPYOTS-DETS-IETS1-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON
 FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE REQUIERIESEN PARTO POR CESÁREA

Tabla 1. Registros sanitarios de carbetocina y oxitocina.

| Denominación común internacional | Especificación técnica | Laboratorio | Presentación | Costo x unidad |
|----------------------------------|------------------------|------------------------------|---|----------------|
| Carbetocina (Duratocin ®) | RS: EE01974 | Laboratorios Biopas. SAC. | Ampolla 1mL contiene 100 µg de carbetocina. Vía de administración: endovenosa. | S/ 92.4 |
| Oxitocina10 UI/mL | RS: EE00607 | Sanderson S.A. (Perú) | Ampolla 1mL contiene 10 UI de oxitocina. Vía de administración: endovenosa | S/ 0.40 |

FUENTE: Sistema SAP de EsSalud.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de carbetocina, comparado con oxitocina, para prevenir la hemorragia postparto en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina y que requiriesen parto por cesárea.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *European Medicines Agency (EMA)*
- *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*
- *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED)*
- *Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)*
- *Organización Mundial de la Salud (OMS)*

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) descritas a continuación:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en obstetricia; sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico, prevención y manejo de hemorragia postparto:

- *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*
- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)*

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de Medline (vía PubMed), Embase, the Cochrane Library, LILACS y SciELO. La búsqueda se enfocó sobretudo en guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA); identificándose

términos en lenguaje simple; así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención; según la pregunta PICO especificada.

La estrategia de búsqueda de evidencia científica en las bases de datos PubMed, EMBASE y The Cochrane Library se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario, respectivamente.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, y el fármaco en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: uterine overdistention, uterine over-distention, uterine distention, twin pregnancy, multiple pregnancy, hydramnios, polyhydramnios, uterine hypotonia, uterine atony, uterine inertia.

Intervención: carbetocin, Pabal.

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, RS, y GPC; en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección. Los artículos, producto de esta búsqueda, fueron luego elegidos manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para esta revisión fueron elegibles, en primera intención, GPC (o similares) sobre la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina, que requirieron parto por cesárea. Adicionalmente, se incluyeron ETS, RS con o sin MA y ensayos clínicos (ECA) que respondieran directamente a la pregunta PICO validada con los especialistas (eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg EV, comparado con placebo). Sin embargo, la literatura científica encontrada compara carbetocina con otros fármacos uterotónicos como: oxitocina, ergometrina o misoprostol. Como la OMS, y otras GPC internacionales, recomiendan el uso de oxitocina para prevenir la HPP, y este se encuentra disponible en EsSalud, se ampliaron los criterios de selección para incluir la literatura científica que comparase carbetocina con oxitocina. Finalmente, como no se encontró evidencia que respondiese directamente a la pregunta PICO, los criterios de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-SDEPFYOTS-DETS-IETS-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON
FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE REQUIERISEN PARTO POR CESÁREA



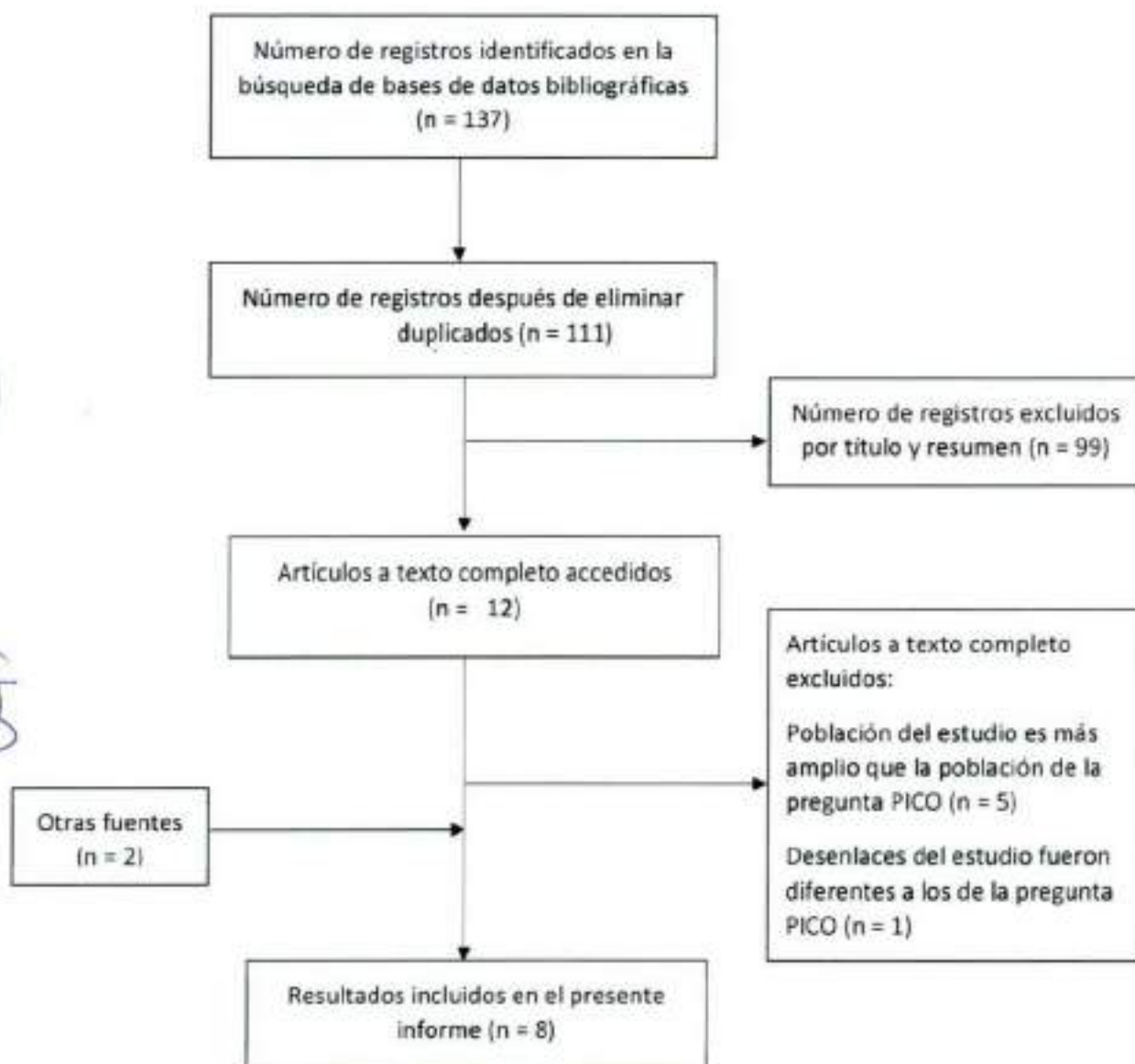
inclusión se ampliaron nuevamente para incluir: estudios observacionales que evaluaran la eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg EV, en comparación con oxitocina, para la prevención de HPP en la población de interés; así como GPC, ETS y RS que respondan la pregunta PICO en una población más amplia (gestantes que tuvieron parto por cesárea).

Se excluyeron los estudios realizados en modelos no humanos, o en muestras *in vitro*.




IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada




A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg EV para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para distensión uterina y que fuesen a tener parto por cesárea. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- 
- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) – “Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage” 2009 (Leduc, Senikas, and Lalonde 2009).*
 - Dahlke et al. 2013 – “Evidence-based surgery for cesarean delivery: An updated systematic review” (Dahlke et al. 2013).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- 
- Ministerio de Salud de Perú – “Informe de evaluación de medicamentos: Carbetocina 100µg/mL inyectable” 2010 (Ministerio de Salud 2010).
 - Ministerio de Salud de Perú – “Informe de evaluación de medicamentos: Carbetocina 100µg/mL inyectable” 2015 (Ministerio de Salud 2015).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Su LL., Chong YS., and Samuel M. 2012 – “Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage” (Su, Chong, and Samuel 2012).
- Voon HY et al. 2018 – “Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries” (Voon et al. 2018).

Estudios observacionales:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Sotillo L. et al. 2018 - "Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy" (Sotillo et al. 2018).
- Seow KM. et al. 2017 - "Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery" (Seow et al. 2017).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

- Triopon et al. 2010 - "Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin" (Triopon et al. 2010).

Este estudio fue excluido porque la población de estudio fue de gestantes que tuvieron parto por cesárea por cualquier motivo, es decir que no necesariamente presentaron factores de riesgo de hemorragia como lo plantea la población de interés de la pregunta PICO. Solo se reportaron dos factores de riesgo para distensión uterina: la gestación múltiple y el polihidramnios. Ambos representaban una pequeña fracción de la muestra estudiada: 9% y 2% respectivamente.

- Holleboom et al. 2013 - "Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands" (Holleboom et al. 2013).

Este estudio fue excluido porque era un estudio de etiqueta abierta que incluyó a toda gestante que fuese a dar parto por cesárea. Tal como en el caso anterior, los factores de riesgo para distensión uterina estuvieron presentes en menos del 10% de las gestantes incluidas en el estudio.

- Fahmy et al. 2016 - "Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section" (Fahmy, Yousef, and Zaki 2016).

Este estudio, pese a evaluar a una población con un factor de riesgo para sobre-distensión uterina, fue excluido porque no evaluaba los desenlaces de interés para esta revisión.



- Elbohoty et al. 2016 – “Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery” (Elbohoty et al. 2016).

Este estudio fue excluido porque los factores de riesgo para distensión uterina no formaron parte de los criterios de elegibilidad. Pese a que el 83% de la muestra presentó factores de riesgo para HPP, no se describen cuáles fueron. Por lo tanto, no se puede saber qué porcentaje de estos factores estaban relacionados a la sobre-distensión uterina y no a las otras causas de HPP.



- Dansereau et al. - “Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section.” 1999 (Dansereau et al. 1999).

Este estudio fue excluido porque, los factores de riesgo para distensión uterina tampoco formaron parte de los criterios de elegibilidad y porque usaron un diseño secuencial de cálculo de tamaño de muestra; es decir, el desenlace fue medido a intervalos regulares hasta que hubiese evidencia suficiente para declarar la superioridad de alguno de los tratamientos o su equivalencia.




- Borruto F, Treisser A, 2009 – “Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial”.

Este estudio fue excluido porque, a pesar que uno de los criterios de inclusión era tener al menos un factor de riesgo para HPP, la mayoría de estos no eran factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Solo hubieron dos casos con factores de riesgo para sobre-distensión uterina (macrosomía fetal) (Borruto, Treisser, and Comparetto 2009).

En resumen, los seis estudios fueron excluidos porque la población de interés del dictamen está sub-representada. Aunque esto también ocurre en las RS, estas fueron incluidas por tener mayor nivel de evidencia.


B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA




Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada – "Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage" 2009. (Leduc, Senikas, and Lalonde 2009)

Métodos



Esta GPC fue desarrollada por el *Clinical Practice Obstetrics Committee* y aprobado por el *Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists* de Canadá. La información se obtuvo a partir de una búsqueda en Medline, PubMed, la base de datos de RS de Cochrane, *ACP Journal Club*, y *BMJ Clinical Evidence*; concentrándose principalmente en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), RS y GPC publicadas entre 1995 y 2007. Cada documento completo fue valorado según la escala de Jadad. La calidad y los niveles de evidencia fueron valorados según la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*.

Recomendaciones



Esta GPC recomienda administrar oxitocina, ergonovina o misoprostol para prevenir HPP solo en los partos vaginales. Además, señala que oxitocina puede usarse en bolo EV (5-10 UI durante 1-2 minutos) para los partos vaginales; pero no para las cesáreas electivas. Esta recomendación tiene calificación II-B; es decir, la evidencia fue obtenida de EC no controlados, bien diseñados (calidad de evidencia: II-1), y es suficientemente adecuada para recomendar una acción clínica preventiva (clasificación de la recomendación: B). La recomendación en contra del bolo EV de oxitocina en las cesáreas electivas se apoya en dos ECA (Thomas, Koh, y Cooper 2007; Svanström et al. 2008). La GPC no menciona si oxitocina puede utilizarse en cesáreas (electivas o no electivas) cambiando la dosis, la velocidad de infusión y/o la vía de administración.


Esta GPC recomienda administrar 100 µg de carbetocina (mediante bolo EV, durante un minuto), en lugar de oxitocina, para prevenir la HPP y reducir la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales. Esta recomendación tiene calificación I-B; es decir, la evidencia fue obtenida de al menos un ECA (calidad de evidencia: I), y es suficientemente adecuada para recomendar una acción clínica preventiva (clasificación de la recomendación: B). Esta recomendación se sustenta en la información de una RS (Su, Chong, and Samuel 2007) y tres ECA (Dansereau et al. 1999, Boucher et al. 2004, Leung et al. 2006). Cabe resaltar que estas recomendaciones están dirigidas a una población

más amplia que la población de interés de la pregunta PICO (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina, que requiriesen parto por cesárea).

Análisis crítico

La GPC no detalla los criterios de selección de los estudios, ni brinda información sobre las fortalezas y limitaciones de la evidencia utilizada para elaborar sus recomendaciones. Por ejemplo, esta GPC recomienda no utilizar oxitocina en bolo EV en las cesáreas electivas porque presenta mayor frecuencia de eventos adversos. Esta recomendación se basó solo en dos ECA. El primero (Thomas, Koh, y Cooper 2007) comparó oxitocina 5 UI administrada en bolo EV, tan rápido como fuese posible, versus oxitocina 5 UI administrada en un periodo de 5 minutos y el segundo (Svanström et al. 2008) comparó oxitocina 10 UI versus metilergomerina 0.2 mg; ambos administrados via EV, en 30 segundos. Aunque estos estudios reportan cambios más intensos en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el nivel ST del electrocardiograma cuando oxitocina es administrada en bolo EV, se requieren de más estudios, realizados en circunstancias similares para demostrar la consistencia de los resultados, además de vincular estos cambios con desenlaces de relevancia clínica. Por otro lado, si el problema es la velocidad de administración (y posiblemente la dosis de oxitocina administrada), la GPC debió valorar la eficacia y seguridad de oxitocina administrada a dosis, velocidad y/o vía de administración distintas.


Esta GPC tampoco menciona los resultados de la RS (Su, Chong, and Samuel 2007); solo dice que éstos son consistentes con dos de los tres ECA incluidos en la GPC. Sin embargo, al analizar con mayor profundidad, la evidencia utilizada por esta GPC, observamos que la RS incluyó cuatro ECA: dos comparan carbetocina y oxitocina en gestantes que tuvieron parto por cesárea (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999), otro realizó el mismo análisis en gestantes que tuvieron parto vaginal (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999), y el último comparó carbetocina con placebo (Barton and Jackson 1996). Así, observamos que los ECA cuyos resultados coincidían con la RS ya estaban incluidos dentro de dicha RS. Sin embargo, esta afirmación está solo parcialmente sustentada; porque coincidieron en no encontrar diferencia entre carbetocina y oxitocina para los desenlaces relacionados al control del sangrado, frecuencia de HPP (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999) y cambio del nivel de hemoglobina (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999). Pero, en lo referente al requerimiento de fármacos uterotónicos adicionales, los resultados fueron contradictorios. Después de eliminar los ECA repetidos, observamos solo dos ECA que comparan carbetocina con otros uterotónicos en gestantes que tuvieron parto por cesárea (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999). Tal como lo señala la RS, la



evidencia disponible es limitada, pero sugiere que no hay diferencia entre carbetocina y oxitocina para prevenir la HPP; aunque carbetocina requeriría fármacos uterotónicos adicionales y/o masaje uterino en menor proporción de pacientes. Finalmente, la GPC recomienda el uso de carbetocina; a pesar la similitud en los resultados relacionados al control del sangrado durante el parto; y los resultados contradictorios sobre la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales.


Dahlke, J. D. et al. 2013 – “Evidence-based surgery for cesarean delivery: An updated systematic review” (Dahlke et al. 2013).

Métodos



Esta GPC tuvo como objetivo: proporcionar orientación actualizada, basada en la evidencia, para decisiones quirúrgicas durante el parto por cesárea. La revisión fue realizada según la *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). La búsqueda bibliográfica incluyó trabajos en inglés, de las bases de datos MEDLINE, PubMed y Cochrane publicados entre enero de 2005 y septiembre de 2012. Las recomendaciones se brindaron usando la terminología de la *US Preventive Services Task Force*. Esta CPG es la actualización de una GPC publicada en 2005 (Berghella, Baxter, and Chauhan 2005).

Recomendaciones



La GPC de 2005 (Berghella, Baxter, and Chauhan 2005) formuló que carbetocina (si estuviese disponible) podría recomendarse en lugar de oxitocina para prevenir la atonía uterina. Esta recomendación se basó en dos ECA (Dansereau et al. 1999, Boucher et al. 1998). La actualización del 2013 (Dahlke et al. 2013) incluye dos ECA adicionales que comparaban carbetocina con oxitocina (Borruto, Treisser, and Comparetto 2009, Attilakos et al. 2010). Los autores reportan que la incidencia de HPP, no es diferente a la observada en las gestantes que reciben oxitocina. Sin embargo, las gestantes que recibieron carbetocina requirieron menos fármacos uterotónicos adicionales. Finalmente, los autores mantienen la recomendación original y califican esta recomendación como grado C; es decir, la carbetocina sólo puede ofrecerse si otras consideraciones sustentan dicha decisión para cada paciente en particular. Sin embargo, la certeza es moderada; es decir, la confianza en los estimados está limitada por factores metodológicos; y la adición de nueva información podría cambiar los resultados.

Análisis crítico

Aunque el objetivo de esta revisión era proporcionar orientación (como una GPC) durante el parto por cesárea, los autores solo muestran los resultados de dos estudios, sin mostrar la recomendación propiamente dicha. Es importante resaltar que, de acuerdo con la RS, la eficacia de carbetocina y oxitocina son similares y la única diferencia estuvo en la proporción de pacientes que requirieron fármacos uterotónicos adicionales. Finalmente, al igual que en la GPC anterior, la población del estudio son las gestantes que tuvieron parto por cesárea; la cual es una población más amplia que la de interés para este dictamen (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina). Por lo tanto, los resultados podrían no ser del todo aplicables a la población de interés del presente dictamen.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Ministerio de Salud de Perú – Informe de evaluación de medicamentos:
Carbetocina 100µg/ml inyectable, 2010 (Ministerio de Salud 2010)

Métodos

Esta ETS fue realizada por la DIGEMID-MINSA, Perú como parte de la evaluación de la carbetocina 100 µg/mL inyectable a solicitud de ser incluida en el PNUME. La búsqueda bibliográfica se realizó en enero del 2010 y las condiciones clínicas evaluadas fueron: atonía uterina, hipotonía uterina y riesgo de hemorragia postparto. La ETS incluye la valoración de la eficacia, seguridad y costos.

Resultados

Los desarrolladores de la ETS concluyeron que la adquisición de carbetocina 100 µg EV no se encuentra justificada para el tratamiento de atonía uterina, hipotonía uterina o riesgo de hemorragia postparto vaginal o cesárea.

La valoración de la eficacia incluyó el análisis de: dos síntesis de UptoDate (Silverman F. et al. , Jacobs A. et al.), dos RS (Peters and Duvekot 2009, Su, Chong, and Samuel 2007), tres ensayos clínicos (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999, Boucher et al. 1998) y una guía desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization 2007). La primera síntesis (Silverman F. et al.) da recomendaciones sobre oxitocina y ergometrina, pero no, sobre carbetocina. La segunda síntesis (Jacobs A. et al.) solo menciona que la carbetocina es usada en varios países (pero no en



Estados Unidos), y que su eficacia en el tratamiento de la atonía uterina existente no está bien documentada. Las síntesis originales no pudieron encontrarse. Sin embargo, la actualización del 2018 (Berghella V. 2018) menciona que: 1) la carbetocina es tanto o más efectiva que la oxitocina para prevenir la HPP y 2) el espectro de toxicidad de ambas es similar; aunque la data disponible es limitada. Las dos RS mostraron que no hay diferencia entre carbetocina y oxitocina en la prevención de HPP, pero la carbetocina reduciría de forma significativa el uso de fármacos uterotónicos adicionales y la necesidad de masaje uterino. Los ensayos clínicos se realizaron en tres distintas poblaciones; obteniendo resultados contradictorios. Finalmente, la guía de la OMS recomienda el uso de oxitocina para la prevención de HPP, y en su ausencia utilizar ergometrina; pero, no hace mención de la carbetocina.



La valoración de la seguridad incluyó el análisis de una RS (Su, Chong, and Samuel 2007) y dos fichas técnicas; una de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED), y otra del *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)*. Todas estas referencias reportaron que la carbetocina y la oxitocina presentaban reacciones adversas del mismo tipo y con la misma frecuencia.

Análisis crítico


La ETS menciona los resultados de la evidencia obtenida y realiza un análisis de las fortalezas y limitaciones de los mismos. Sin embargo, no menciona cuál fue la estrategia de búsqueda de la evidencia; ni los criterios de selección de la misma. La ETS no menciona los métodos utilizados para llegar a su decisión final. Sin embargo, los resultados de la evidencia utilizada dan soporte a dicha conclusión. Nuevamente, los resultados están dirigidos a la población gestante que tuvieron parto por cesárea en general. Por lo tanto, se debe tener cuidado al tratar de aplicar estos resultados a una población más específica; como la población de interés del presente dictamen (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina).



**Ministerio de Salud de Perú – Informe de evaluación de medicamentos:
Carbetocina 100µg/ml inyectable, 2015 (Ministerio de Salud 2015)**


Métodos

Esta ETS fue realizada por la DIGEMID-MINSA, Perú como parte de la evaluación de la carbetocina 100 µg/mL inyectable para la elaboración de la lista complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME. La indicación específica de la solicitud fue prevenir la hemorragia postparto por atonía uterina postcesárea, con anestesia




epidural o raquídea. Las fuentes de información utilizadas incluyeron: bases de datos libres (por ejemplo: PubMed, The Cochrane Library, entre otras.), páginas web (por ejemplo: OMS, Organización Panamericana de la Salud, entre otras) y bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (por ejemplo: DynaMed, UpToDate, BestPractice, entre otras). No se especifica el periodo de la búsqueda bibliográfica.

Resultados



Los desarrolladores de la ETS concluyeron no incluir la carbetocina 100 µg/mL inyectable en la Lista Complementaria de medicamentos al PNUME porque la evidencia recolectada no sustentaba su uso al compararse con la oxitocina (alternativa disponible en el PNUME).



La valoración de la efectividad y la eficacia incluyó dos RS (Su, Chong, and Samuel 2012, Jin et al. 2016) y un ECA (Rosales-Ortiz et al. 2014). Los resultados de los tres estudios no muestran diferencia en la prevención de HPP; solo en la necesidad de terapia uterotónica adicional y necesidad de masaje uterino; a favor de la carbetocina. El análisis de la calidad de los estudios incluidos en la primera RS (Su, Chong, and Samuel 2012) mostró que todos ellos tenían al menos una limitación metodológica; ya sea en la generación de la secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación o la ausencia de análisis por intención a tratar. La segunda RS (Jin et al. 2016) y el ECA no cuentan con una evaluación de su calidad.

La valoración de la seguridad incluyó las dos RS anteriores (Jin et al. 2016, Su, Chong, and Samuel 2012) y dos fichas técnicas: una de la AGEMED y otra del MHRA. Ninguna de las RS encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de dolor de cabeza, escalofríos, dolor abdominal o uterino, mareos, temblor, náuseas, vómito, dolor de espalda, prurito, sensación de calor. La información obtenida de las fichas técnicas es la misma que se obtuvo en la ETS anterior (Ministerio de Salud 2010).

Análisis crítico


La ETS menciona las fuentes utilizadas para la búsqueda de evidencia. Sin embargo, no menciona las estrategias de búsqueda utilizadas, ni las fechas en las cuales se realizó la búsqueda. No se mostraron las fortalezas de ninguna de las referencias utilizadas y solo se mostraron las limitaciones de la RS del 2012. Por otro lado, la citación del ECA utilizado corresponde al resumen de un póster. No se ha encontrado el texto completo de dicho ECA. La ETS no menciona los métodos utilizados para llegar a su decisión final. Sin embargo, los resultados de la evidencia utilizada dan soporte a dicha conclusión.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS




Su, L.L., Chong, YS., and Samuel, M. 2012 – “Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage” (Su, Chong, and Samuel 2012).

Métodos



Esta RS tenía como objetivo primario determinar si carbetocina es tan efectiva, como los fármacos uterotónicos convencionales (oxitocina, ergometrina y prostaglandinas), para prevenir la HPP. Los desenlaces primarios de la RS fueron la incidencia de HPP severa (sangrado de 1000 mL o mayor), la incidencia de morbilidad severa (por ejemplo: cirugía mayor, falla orgánica, admisión a unidad de cuidados intensivos, entre otros) y la mortalidad materna. Los desenlaces secundarios incluyeron otras mediciones del volumen de sangrado, remoción manual de placenta, transfusión sanguínea, uso de uterotónicos adicionales, tratamiento adicional para controlar la HPP, eventos adversos, anemia postnatal, eventos tromboembólicos, costos, admisión a cuidados intensivos neonatales, dificultad respiratoria, ictericia que requiera fototerapia y falta de amamantamiento al alta. La búsqueda bibliográfica se realizó en *The Cochrane Pregnancy and Childbirth Groups Trials Register* (marzo de 2011), *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library, 2011)*, MEDLINE (via OVID) (de 1966 al 1 de marzo de 2011), y EMBASE (Dialog Dastar) (de 1974 al 1 de marzo de 2011).

Resultados



Esta RS identificó cuatro ECA que compararon carbetocina con oxitocina en gestantes que tuvieron parto por cesárea (Attilakos et al. 2010, Borruto, Treisser, and Comparetto 2009, Boucher et al. 1998, Dansereau et al. 1999). El riesgo de HPP fue similar entre aquellas que recibieron carbetocina y aquellas que recibieron oxitocina (RR: 0.66; IC 95%: 0.42-1.06). Comparado con oxitocina, el uso de carbetocina estuvo asociado a menor necesidad de terapia uterotónica adicional (RR: 0.62; IC 95%: 0.44-0.88). Por otro lado, no se encontró diferencia en el riesgo de dolor de cabeza, escalofríos, dolor abdominal, mareos, temblores, náuseas, vómitos, dolor de espalda, prurito/picazón, sensación de calor, sabor metálico, rubor, sudor, dificultad para respirar y contracciones ventriculares prematuras.

Análisis crítico

Esta RS responde parcialmente a la pregunta PICO. Esta RS muestra resultados para la población gestante que tuvo parto por cesárea. Aunque incluye a la población de



interés del dictamen (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina), la población de la RS es muy amplia e incluye gestantes con características ajenas al interés de este dictamen. Por ejemplo, en dos ECA (Attilakos et al. 2010, Borruto, Treisser, and Comparetto 2009, Boucher et al. 1998, Dansereau et al. 1999) las cesáreas fueron tanto electivas como de emergencia, mientras que la población de interés del dictamen es solo de cesáreas electivas. Por lo tanto, los resultados obtenidos para toda la población que tuvo parto por cesárea, podría no aplicarse a la subpoblación con factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Otra limitación es la heterogeneidad del comparador. Aunque la dosis de carbetocina fue igual para todos los estudios, no sucedió así para la oxitocina. Por lo tanto, la validez del estimado agregado estaría afectada por la variabilidad de las dosis de oxitocina empleadas en el grupo de comparación de cada estudio. En conclusión, aunque estos resultados pueden servir como punto de referencia, no pueden generalizarse directamente a la población de interés de la PICO, debido a las diferencias en la población de estudio y la variabilidad del tratamiento utilizado como comparador.



Voon, H.Y. et al. 2018 – “Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries” (Voon et al. 2018)


Métodos

Esta RS tenía como objetivo: analizar la efectividad de carbetocina, en comparación con oxitocina, para la prevención de la HPP en partos por cesárea. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes fuentes: MEDLINE, *Database of Abstract of Reviews of Effects (DARE)*, *Cochrane Controlled Trials Register (CENTRAL)*, *Cochrane Database of Systematic reviews* y *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*. La búsqueda incluyó todas las publicaciones hasta el 15 de mayo de 2016. No se aplicaron restricciones de lenguaje. Las listas de referencias de las publicaciones fueron revisadas para identificar otras publicaciones relevantes.

Resultados



Se incluyeron siete ECA (Razali N et al. 2016, Attilakos et al. 2010, Borruto, Treisser, and Comparetto 2009, Dansereau et al. 1999, Boucher et al. 1998, Whigham CA et al. 2016, El Behery MM et al. 2016). La administración de carbetocina estuvo estandarizada (100 µg EV), pero la dosis de oxitocina fue variable en los siete estudios. En cinco estudios, la HPP fue definida como el sangrado de 1000 mL o más, un estudio definió HPP como la pérdida de 500 mL o más y un estudio no definió HPP.





Comparadas con las pacientes que recibieron oxitocina, las que recibieron carbetocina tuvieron, aproximadamente, 20% menos riesgo de padecer HPP (RR: 0.79; IC95%: 0.66-0.94, valor-p: 0.009). La variación del RR atribuible a la heterogeneidad I^2 fue de 25.8%. La incidencia de transfusiones sanguíneas también fue menor con carbetocina (RR= 0.31; IC95%: 0.15-0.64, valor-p=0.002). La variación del RR atribuible a la heterogeneidad I^2 fue del 37.0%. Finalmente, la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales también fue menor en el grupo que recibió carbetocina (RR: 0.57; IC95%: 0.49-0.65, valor-p<0.001); sin embargo, la heterogeneidad I^2 entre los estudios fue mucho mayor (81.7%). No se evaluaron otros desenlaces.


Análisis crítico



Esta RS responde indirectamente a la pregunta PICO. Como en el caso anterior, la población de estudio estuvo conformada por gestantes que tuvieron parto por cesárea. La inclusión de gestantes con otras características (adicionales o diferentes a los factores de riesgo para sobre-distensión uterina) afectaría los resultados que se obtendrían si se analizara solo a la población con factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Esto se pone de manifiesto en esta RS porque a pesar de incluir los cuatro ECA de la RS de Su et al. 2012, las conclusiones son distintas. Esta diferencia se debe principalmente al ECA de El Behery et al. 2016 cuyo riesgo relativo de HPP (RR= 0.17, IC95%: 0.04-0.72, valor-p=0.03) fue el más extremo y favorable a carbetocina. Este estudio se realizó en una población de gestantes con obesidad y cesárea de emergencia (definida como la necesidad de aplicar cesárea cuando esta no estaba planeada inicialmente). Ambas condiciones están asociadas a mayor incidencia de HPP y otras morbilidades maternas e infantiles. Esto podría explicar las diferencias en la reducción de HPP y la mayor incidencia de eventos adversos sobretudo en el grupo que recibió oxitocina (hasta 75%) en comparación con los otros ECA incluidos en el MA. En consecuencia, la inclusión del estudio de El Behery en el MA introduce sesgo de selección por tratarse de una población con mayor riesgo de HPP, comparado con las poblaciones evaluadas en los demás estudios. Mediante el diagrama de bosque de esta RS (ver figura 1 del material suplementario), se puede apreciar que, a excepción del ECA de El Behery, los demás ECA tienen presentados resultados consistentes entre sí y acorde con lo observado en la RS anterior (Su, Chong, and Samuel 2012). Aun así, tal como en la RS anterior, estos resultados solo pueden ser tomados como una referencia inicial ya que estos corresponden a una población más amplia y podrían no ser del todo generalizables directamente a una población tan específica como lo son las gestantes con riesgo de sobre-distensión uterina.

¹ I^2 : proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES




La evidencia mostrada, hasta el momento, responde indirectamente a la pregunta PICO porque está dirigida a la población gestante que tuvo parto por cesárea, independiente de la presencia de factores de riesgo para distensión uterina. No se han encontrado GPC, ETS, RS o ECA dirigidas directamente a esta población en específico. Pero, sí se encontraron dos estudios observacionales; realizados en gestantes con embarazo gemelar; el cual es un factor de riesgo para sobre-distensión uterina y se presenta a continuación:

Sotillo, L. et al (2018) - "Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy." (Sotillo et al. 2018).



Métodos


El objetivo del estudio fue comparar la efectividad de carbetocina y oxitocina para la prevención de HPP cuando eran administradas en embarazos gemelares que necesitaron cesárea. El estudio se llevó a cabo entre enero de 2010 y diciembre de 2013 en el departamento de obstetricia del hospital universitario La Paz, un centro de referencia de tercer nivel en Madrid, España.



Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con embarazo gemelar mayor a 24 semanas de gestación, que dieron parto por cesárea mediante histerotomía de segmento inferior, bajo anestesia epidural o espinal y ausencia de contraindicaciones maternas para el uso de carbetocina. Se excluyeron a aquellas mujeres que tuvieron tratamiento con productos sanguíneos previos al parto, malformaciones fetales severas, fetoscopia durante el curso del embarazo, síndrome HELLP o eclampsia, incisión transversa del istmo uterino y anestesia general. Se evaluaron los resultados de 166 pacientes. De ellas, 80 mujeres recibieron 20 UI de oxitocina diluida en 500 mL de lactato Ringer durante 10-15 minutos. Si el tono uterino no fue adecuado, se dio una dosis extra de 10-20 UI de oxitocina o una dosis de mantenimiento de 20 UI durante una hora. Las 86 pacientes restantes recibieron 100 µg de carbetocina EV en bolo, durante un minuto después del parto. Si el tono uterino no fue adecuado, se administró misoprostol o metilergometrina.



Resultados

No se halló diferencia estadísticamente significativa en el volumen del sangrado (682 ± 325 mL en el grupo que recibió oxitocina, versus 629 ± 285 mL en el grupo que recibió carbetocina, valor- $p=0.27$), ni en la frecuencia de tratamiento uterotónico adicional (8% en el grupo que recibió oxitocina, versus 4% en el grupo que recibió carbetocina, valor-



p=0.23). Por otro lado, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la caída promedio de hemoglobina (1.7 ± 0.9 en el grupo que recibió oxitocina, versus 1.2 ± 0.9 en el grupo que recibió carbetocina, valor-p=0.02), la caída promedio de hematocrito ($5 \pm 4.1\%$ en el grupo que recibió oxitocina, versus $3.7 \pm 3.0\%$ en el grupo que recibió carbetocina, valor-p=0.03) y la frecuencia de transfusiones sanguíneas (9% en el grupo que recibió oxitocina, versus 1% en el grupo que recibió carbetocina, valor-p=0.03). No se reportó la incidencia de eventos adversos.

Análisis crítico




Este estudio responde parcialmente a la pregunta PICO. La población de estudio está conformada por gestantes con embarazo gemelar, el cual es un factor de riesgo para sobre-distensión uterina (población de interés del presente dictamen). Aunque existen otros factores de riesgo como macrosomía fetal o polihidramnios, los cuales no fueron incluidos en la población de estudio, los resultados nos permiten valorar la eficacia y seguridad de carbetocina en las gestantes con uno de los factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Una limitación de este estudio es su diseño observacional. Es así que a pesar de que las características pre-quirúrgicas estuvieron balanceadas en ambos grupos la falta de cegamiento en la asignación de los tratamientos genera la posibilidad de introducción de sesgo en los desenlaces subjetivos. Por ejemplo, a pesar de que el volumen promedio de sangrado fue similar para carbetocina y oxitocina la indicación de transfusión sanguínea fue mayor en el grupo que recibió oxitocina. Por otro lado, hay que resaltar que las diferencias estadísticas observadas en la caída promedio de hemoglobina y la caída promedio de hematocrito no se traducen en diferencias clínicamente relevantes. Pese a las limitaciones en los desenlaces con mayor componente subjetivo los resultados de los desenlaces objetivos van acorde con lo mostrado en los ECA incluidos en las RS incluidas en el presente dictamen lo cual refuerza la validez de estos resultados.

Seow, K. M. et al (2017) -"Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery."(Seow et al. 2017).


Métodos

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la carbetocina con la oxitocina en mujeres con embarazos gemelares que tuvieron parto por cesárea de manera electiva. El estudio se llevó a cabo entre enero y diciembre de 2014 en un hospital terciario de Taipei, Taiwan. Se incluyeron a mujeres con embarazo gemelar




inducido por fertilización *in vitro*. Se excluyeron a las mujeres con hipertensión gestacional, pre-eclampsia e insuficiencia cardiaca o renal. Se evaluaron a 25 mujeres que recibieron un bolo EV de carbetocina 100 µg tan pronto como nació el bebé, pero antes de retirar la placenta. Otras 39 mujeres recibieron una infusión continua de 10 UI de oxitocina EV -diluida en 500 mL de NaCl al 0.9%- tan pronto como nació el bebé y continuó durante las siguientes 24 horas como medio de prevención de HPP. Todos los procedimientos fueron realizados por el primer autor, con asistencia del residente *senior*. No se evaluó la incidencia de eventos adversos.

Resultados



No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de sangrados mayores a 1000 mL (48% en el grupo que recibió carbetocina, versus 59% en el grupo que recibió oxitocina, valor- $p=0.390$), la frecuencia de sangrados mayores a 500 mL (88% en el grupo que recibió carbetocina versus 92% en el grupo que recibió oxitocina, valor- $p=0.564$) o el volumen de sangrado (871 ± 305 mL en el grupo que recibió carbetocina, versus 922.8 ± 430 mL en el grupo que recibió oxitocina, valor- $p=0.06$).

Análisis crítico



Este estudio responde parcialmente a la pregunta PICO. Como en el estudio anterior, la población de estudio está conformada exclusivamente por gestantes con embarazo gemelar lo cual limita la extrapolación de resultados a las gestantes con otros factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Además, el diseño observacional permite la introducción de sesgos que podrían afectar los resultados. A pesar de ello, los resultados de eficacia y frecuencia de tratamiento uterotónico adicional encontrados en ambos estudios observacionales son similares a los mostrados en los ECA de las RS previas. La consistencia en los resultados proporciona cierta seguridad para ser aplicados a las gestantes con embarazo múltiple. Sin embargo, debe evaluarse la aplicabilidad de estos resultados a poblaciones con factores de riesgo de sobre-distensión uterina que involucran otros mecanismos; como polihidramnios o macrosomía fetal.

V. DISCUSIÓN

Comentarios sobre la evidencia

En Perú, durante los últimos 5 años, se registraron alrededor de 400 muertes maternas al año (12% de ellas en EsSalud). Las hemorragias del tercer periodo del parto y postparto inmediato son la segunda causa de muerte materna durante el puerperio (21% de las muertes) (Ministerio de Salud 2018). La atonía uterina es la responsable de aproximadamente el 80% de las HPP. Una de las principales causas de atonía es la distensión uterina; cuyos factores de riesgo incluyen: alta paridad, gestación múltiple, polihidramnios y macrosomía fetal. Sin embargo, menos del 40%, de las pacientes con atonía uterina, tienen un factor de riesgo identificable (Bateman et al. 2010).

El tratamiento farmacológico para controlar (que incluye prevenir) la HPP consiste en la administración de fármacos uterotónicos después de la salida del feto. Aunque carbetocina es un fármaco uterotónico usado en Canadá y algunos países europeos (European Medicines Agency 2018), su comercialización en Estados Unidos no ha sido aprobada por la FDA ni se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (World Health Organization 2017). En contraste, oxitocina sí se encuentra dentro de la lista de medicamentos esenciales de la OMS y es usada en todo el mundo para el manejo de las hemorragias obstétricas, incluyendo la población de interés para el presente dictamen. Además, oxitocina se encuentra en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del Perú, proclamado por el MINSA (Ministerio de Salud del Perú 2018) y se encuentra disponible en EsSalud para dicha indicación (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017). En este contexto, se ha solicitado la evaluación de carbetocina 100 µg EV como una alternativa que podría ofrecer un beneficio adicional para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible, acerca de la seguridad y eficacia de carbetocina, comparada con oxitocina, en términos de frecuencia de sangrado de 1000cc a más, uso de fármacos uterotónicos, incidencia de histerectomía, mortalidad, eventos adversos y calidad de vida en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina y que requiriesen cesárea.


A través de la búsqueda sistemática de literatura, se hallaron dos GPC: una elaborada por SOGC (Leduc, Senikas, and Lalonde 2009) y la segunda elaborada por un grupo de médicos de Estados Unidos (Dahlke et al. 2013); dos ETS elaboradas por DIGEMID en

2010 (Ministerio de Salud 2010) y 2015 (Ministerio de Salud 2015) y dos RS con MA (Su, Chong, and Samuel 2012), (Voon et al. 2018) que responden indirectamente a la pregunta PICO por referirse a una población más amplia (gestantes que tuvieron parto por cesárea). Además, se incluyeron dos estudios observacionales que responden a la pregunta PICO en gestantes con gestación múltiple (factor de riesgo para sobre-distensión uterina) (Sotillo et al. 2018), (Seow et al. 2017).


Con respecto a las GPC, la elaborada por la SOGC (Leduc, Senikas, and Lalonde 2009) recomienda el uso de carbetocina en cesáreas electivas, para prevenir la HPP. Esta recomendación se apoya en una RS y tres ECA. Esta GPC destaca que las conclusiones de la RS coinciden con los resultados de dos (Boucher et al. 2004, Dansereau et al. 1999) de los tres ECA. Sin embargo, estos dos ECA ya estaban incluidos en la RS; lo cual genera una inexacta percepción de mayor volumen de evidencia. Además, al valorar los resultados de ambos ECA, estos solo coincidieron en que carbetocina y oxitocina tienen similar eficacia para prevenir HPP; mientras que los resultados sobre la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales fueron contradictorios.

Por otro lado, la GPC elaborada por Dahlke et al. en 2013 es la actualización de una GPC elaborada por Berghella et al. en 2005. La GPC de Berghella et al. se basó en dos ECA para formular su recomendación de utilizar carbetocina (si estuviese disponible), en lugar de oxitocina, para prevenir la atonía uterina. La actualización de Dahlke et al. añade dos ECA al cuerpo de evidencia sin cambiar la recomendación. Sin embargo, al analizar la evidencia y tal como lo manifiesta Dahlke et al., no hay diferencia en la frecuencia de HPP, transfusión sanguínea o en la caída de la hemoglobina. La única diferencia es que al utilizarse carbetocina, se requieren fármacos uterotónicos adicionales con menor frecuencia. Aunque ambas GPC recomiendan el uso de carbetocina (Dahlke et al. lo hace condicional a su disponibilidad), la evidencia utilizada en dichas GPC no muestran diferencia en la eficacia. La única diferencia se encuentra en la necesidad de fármacos uterotónicos adicionales, aunque el volumen del tratamiento adicional no ha sido cuantificado.

Con respecto a las ETS, ambas fueron elaboradas por la DIGEMID de Perú con una diferencia de 5 años entre ellas. La evidencia utilizada para cada ETS no fue la misma; probablemente debido a un límite en las fechas de las publicaciones a utilizarse. A pesar de las diferencias en la evidencia incluida, ambas ETS concluyeron que la adquisición de carbetocina no se encontraba justificada para el tratamiento de atonía uterina, hipotonía uterina o riesgo de HPP en comparación con la alternativa disponible en el PNUME. No se observaron diferencias en la eficacia o seguridad de carbetocina vs oxitocina para la prevención de HPP, aunque el uso de carbetocina estuvo asociado a



menor frecuencia de uso de fármacos uterotónicos adicionales. De acuerdo con la información recolectada por una de las ETS (Ministerio de Salud 2010), se necesitarían tratar a 19 pacientes con carbetocina (en comparación con oxitocina) para evitar que una de ellas requiera fármacos uterotónicos adicionales. En el ámbito económico, esto significa un gasto adicional de S/ 1900, aproximadamente, por cada 19 pacientes. Finalmente, la metodología de la selección y valoración de la evidencia no se encuentra descrita en las ETS. A pesar de las limitaciones mencionadas, se rescata que sus resultados coinciden con lo observado en las GPC y RS presentadas en este dictamen.



Con respecto a las RS, ambas coinciden que el uso de carbetocina está asociado a un menor uso de fármacos uterotónicos adicionales. Sin embargo, los resultados sobre eficacia y seguridad de carbetocina difieren. Mientras la RS de Su et al. muestra riesgos de HPP y frecuencias de eventos adversos similares entre carbetocina y oxitocina, la RS de Voon et al. muestra que el riesgo de HPP y de eventos adversos con carbetocina es menor. Al analizar los ECA incluidos en cada RS, se observa que los cuatro ECA utilizados en la RS de Su et al. están incluidos entre los siete ECA utilizados en la RS de Voon et al. La diferencia en las estimaciones agregadas se debe a un solo ECA (El Behery MM et al. 2016) el cual se realizó en gestantes con obesidad y que requirieron cesárea de emergencia. Ambas condiciones de obesidad y parto por emergencia están asociadas a mayor incidencia de HPP y otras morbilidades maternas (Lee et al. 2018, Magann et al. 2005, Perlow and Morgan 1994, Tyner and Rayburn 2013), lo que llevaría a un uso mayor de dosis de oxitocina (ya que la carbetocina es de dosis única), lo que ayudaría a entender por qué se observan en general eventos adversos (dolor de cabeza, sudoración, náusea y vómitos) en el grupo que recibió oxitocina (hasta 75%), lo que es incluso mayor a lo observado en otros estudios. Sin embargo, esto también quiere decir que la inclusión de este ECA en el MA está introduciendo sesgo (ver figura 1 del material suplementario). Por otro lado, las dosis de oxitocina utilizadas en los diferentes ECA fueron heterogéneas (ver tabla 4 del material suplementario); lo cual dificulta la generalización de los resultados agregados. Finalmente, como se mencionó, la población de las RS corresponde a gestantes que tuvieron parto por cesárea en general y no específicamente a gestantes con riesgo de sobre-distensión uterina que es el desenlace de interés del presente dictamen por lo que ésta responde indirectamente a la pregunta PICO. Por todo lo expuesto, las RS sugieren que carbetocina y oxitocina presentan similar seguridad (frecuencia de eventos adversos) y eficacia (prevención de HPP) en la población de gestantes que requieren parto por cesárea en general, mientras que se observa un beneficio de carbetocina frente a oxitocina en cuanto a la proporción de pacientes que requieren de fármacos uterotónicos adicionales. Sin embargo, estos resultados son insuficientes para determinar la significancia clínica de una menor proporción de pacientes que requiera de tratamiento uterotónico adicional; y tampoco

tenemos la certeza que estos resultados, obtenidos de la población general de gestantes que requieren parto por cesárea, puedan ser totalmente aplicables a la sub-población específica de gestantes con riesgo de sobre-distensión uterina.

En relación a la población específica de pacientes con riesgo de sobre-distensión uterina y necesidad de cesárea, se incluyeron dos estudios observacionales. Ambos encontraron similar eficacia en el control del sangrado. Así, Sotillo et al. observaron que el volumen del sangrado en quienes recibieron carbetocina (629 ± 285 mL) fue similar al observado en quienes recibieron oxitocina (682 ± 285 mL). Seow et al. reportaron que carbetocina es similar a oxitocina en: el volumen de sangrado (871 ± 305 mL vs 922.8 ± 430 mL, respectivamente), la frecuencia de sangrado mayor a 1000 mL (48% vs 59%, respectivamente) y la frecuencia de sangrado mayor a 500 mL (88% vs 92%, respectivamente). Adicionalmente, Sotillo et al. observaron similitud en la frecuencia de uso de fármacos uterotónicos adicionales (8% vs 4%, respectivamente). Aunque los estudios observacionales son susceptibles a errores de estimación debido a factores de confusión no controlados, estos resultados (aplicables a la población de interés del dictamen) son consistentes a los mostrados en los ECA y RS previos. Esta consistencia brinda cierta seguridad para extrapolar los resultados de los estudios observacionales a la población de gestantes cuyo factor de riesgo de distensión uterina es el embarazo gemelar. Sin embargo, debe evaluarse la aplicabilidad a factores de riesgo de sobre-distensión uterina como polihidramnios o macrosomía fetal.

Opinión de los especialistas

De acuerdo con la guía "Clave roja: hemorragia de la segunda mitad del embarazo y post parto" (EsSalud 2013), carbetocina está recomendada como tratamiento preventivo en alto riesgo de atonía uterina. Los especialistas se basan en esta guía para recalcar que oxitocina se utiliza como tratamiento de las HPP ya diagnosticadas e instauradas; mientras que carbetocina es usada como prevención. Adicionalmente, los especialistas refieren que, a su criterio, la similitud de eficacia entre oxitocina y carbetocina no es concluyente; puesto que deben evaluarse otros parámetros como: intervenciones invasivas (i.e. colocación de puntos B-Lynch, cesárea-histerectomía o histerectomía inmediata) por hipotonía o atonía uterina. Estos desenlaces no han sido evaluados en la evidencia disponible; por lo cual, los especialistas señalan que deberían plantearse en futuras investigaciones; a fin de obtener parámetros que pudieran evidenciar los potenciales beneficios de carbetocina que no han sido estudiados a la fecha. En este sentido, los especialistas también señalan que es importante evaluar el porcentaje de hipotonías y atonías previsibles en pacientes sometidas a cesárea que requieren estas intervenciones invasivas; así como el porcentaje de pacientes politransfundidas y los

factores de riesgo inherentes a la transfusión sanguínea. Finalmente, los especialistas también señalan que el análisis económico debe incluir los costos por estancia hospitalaria en los casos de las intervenciones quirúrgicas invasivas.

Comentarios finales del IETSI

Carbetocina es recomendada por varias GPC para la prevención de HPP en distintas sub-poblaciones de gestantes según el tipo de parto o la presencia de factores de riesgo. Sin embargo, la evidencia disponible para la población de interés del presente dictamen (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requieren parto por cesárea) no ha podido demostrar que carbetocina sea más eficaz o segura que oxitocina. Además, siendo que oxitocina también es recomendada y utilizada en la prevención de HPP (Organización Mundial de la Salud 2014, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2018) su utilidad no puede desestimarse. Aunque siempre existe la posibilidad que carbetocina tenga beneficios en otros desenlaces no evaluados en la población de interés de este dictamen o cuyo beneficio sea mayor en sub-poblaciones de gestantes diferentes a la evaluada en este dictamen, no se puede tomar una decisión sin evidencia sólida que la respalde. Por otro lado, resaltamos la importancia del cumplimiento de la cadena de frío. Así como, oxitocina debe mantenerse en refrigeración en un rango muy pequeño de temperatura (2-8°C) (Hogerzeil, Walker, y De George 1993) para mantener su eficacia, esta puede verse afectada por otros factores, desde problemas en la calidad de la manufacturación hasta condiciones inapropiadas durante cualquier momento de la cadena de frío (Kartoglu 2015).

En resumen, a la fecha no se cuenta con evidencia sólida que permita conocer la eficacia comparativa de carbetocina frente a oxitocina en pacientes con riesgo de sobre-distensión uterina y necesidad de cesárea. El cuerpo de evidencia disponible al momento, correspondiente a dos estudios observacionales en la población de interés de la pregunta PICO, dos GPC, dos ETS y dos RS en pacientes que requieren cesárea en general, sugiere que carbetocina y oxitocina presentan similar eficacia y seguridad en términos de volumen de sangrado y frecuencia de sangrado. Los otros desenlaces de relevancia de la PICO (i.e. histerectomía, mortalidad y calidad de vida), no fueron evaluados en la evidencia identificada por lo que no es posible determinar el beneficio de carbetocina frente a oxitocina para dichos desenlaces. La evidencia solo sugiere diferencia (a favor de carbetocina) en lo concerniente a la proporción de pacientes que requieren de tratamiento uterotónico adicional; sin embargo, no se ha podido determinar la relevancia clínica de esta última diferencia en términos de los desenlaces clínicos que son clave para medir el beneficio en la paciente. Adicionalmente, el costo de carbetocina, en el contexto peruano, sigue siendo mucho mayor que el de oxitocina; y el volumen de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON
FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE REQUIRIEREN PARTO POR CESÁREA


tratamiento uterotónico adicional no ha sido comparado entre las gestantes que recibieron oxitocina y las que recibieron carbetocina. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no se puede asumir como favorable para ESSALUD porque invertir en carbetocina, en lugar de oxitocina, para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina sin claros beneficios adicionales para la salud de los pacientes, se traduciría en un gasto que al momento no es posible justificar técnicamente.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad de carbetocina 100 µg EV, en comparación con oxitocina, para prevenir la HPP en gestantes con factores riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea.
- Tras la búsqueda sistemática de literatura, solo se identificaron dos estudios observacionales que compararon la eficacia y seguridad de carbetocina y oxitocina en la población de interés (gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requirieron parto por cesárea). Ambos estudios sugieren que carbetocina y oxitocina son similares en eficacia y seguridad; sin embargo, los estudios observacionales no son suficientemente sólidos para determinar la eficacia comparativa de carbetocina frente a oxitocina, en la población de interés del presente dictamen. También se incluyeron dos GPC, dos ETS y dos RS con MA que respondían a la pregunta PICO en una población más amplia (gestantes que tuvieron parto de por cesárea). Esta evidencia indirecta coincide en que carbetocina y oxitocina son similares en eficacia (incidencia de HPP, control de sangrado) y seguridad (incidencia de eventos adversos). Carbetocina solo sería más eficaz en reducir la proporción de pacientes que requieren de tratamiento uterotónico adicional. Sin embargo, esta diferencia no conduce a una diferencia de relevancia clínica o una diferencia económicamente favorable.
- Con la evidencia disponible a la fecha, no se cuenta con argumentos técnicos que permitan concluir que carbetocina sea más eficaz o segura que oxitocina en la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina. Siendo que carbetocina no ha probado ofrecer beneficios adicionales a oxitocina (alternativa disponible en el petitorio) ni en términos de eficacia, ni de seguridad o costos, oxitocina sigue siendo la mejor alternativa disponible para la prevención de HPP en la población mencionada.
- Por lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de carbetocina 100 µg EV para la prevención de HPP en gestantes con factores de riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea.

VII. RECOMENDACIONES




Tal como se menciona en la GPC internacionales, se recomienda el uso de oxitocina, actualmente disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud, como fármaco uterotónico para la prevenir la HPP en gestantes con factores riesgo para sobre-distensión uterina que requiriesen parto por cesárea.

Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



American College of Obstetricians and Gynecologists. 2006. "ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage." *Obstet Gynecol* no. 108 (4):1039-47.

Attilakos, G., D. Psaroudakis, J. Ash, R. Buchanan, C. Winter, F. Donald, L. P. Hunt, and T. Draycott. 2010. "Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial." *BJOG* no. 117 (8):929-36. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02585.x.




Baird, E. J. 2017. "Identification and Management of Obstetric Hemorrhage." *Anesthesiol Clin* no. 35 (1):15-34. doi: 10.1016/j.anclin.2016.09.004.

Bateman, B. T., M. F. Berman, L. E. Riley, and L. R. Leffert. 2010. "The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries." *Anesth Analg* no. 110 (5):1368-73. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d74898.

Berghella V. 2018. "Management of the third stage of labor: Drug therapy to minimize hemorrhage." In *UpToDate*, edited by Lockwood C and Barss VA. UpToDate, (Accessed on December 09, 2018).

Berghella, V., J. K. Baxter, and S. P. Chauhan. 2005. "Evidence-based surgery for cesarean delivery." *Am J Obstet Gynecol* no. 193 (5):1607-17. doi: 10.1016/j.ajog.2005.03.063.



Borruto, F., A. Treisser, and C. Comparetto. 2009. "Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial." *Arch Gynecol Obstet* no. 280 (5):707-12. doi: 10.1007/s00404-009-0973-8.

Boucher, M., G. L. Horbay, P. Griffin, Y. Deschamps, C. Desjardins, M. Schulz, and W. Wassenaar. 1998. "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* no. 18 (3):202-7.

Boucher, M., C. A. Nimrod, G. F. Tawagi, T. A. Meeker, R. E. Rennicks White, and J. Varin. 2004. "Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial." *J Obstet Gynaecol Can* no. 26 (5):481-8.

Committee on Practice, Bulletins-Obstetrics. 2017. "Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage." *Obstet Gynecol* no. 130 (4):e168-e186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.

Dahlke, J. D., H. Mendez-Figueroa, D. J. Rouse, V. Berghella, J. K. Baxter, and S. P. Chauhan. 2013. "Evidence-based surgery for cesarean delivery: An updated systematic



review." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* no. 209 (4):294-306. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.043.

Dansereau, J., A. K. Joshi, M. E. Helewa, T. A. Doran, I. R. Lange, E. R. Luther, D. Farine, M. L. Schulz, G. L. Horbay, P. Griffin, and W. Wassenaar. 1999. "Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section." *Am J Obstet Gynecol* no. 180 (3 Pt 1):670-6. doi: 10.1016/S0002-9378(99)70271-1.

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos* [cited November 2018]. Available from <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.asp>.

El Behery MM, El Sayed GA, El Hameed AA, Soliman BS, Abdelsalam WA, and Bahaa A. 2016. "Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery." *J Matern Fetal Neonatal Med* no. 29 (8):1257e60.

Elbohoty, A. E. H., W. E. Mohammed, M. Sweed, A. M. Bahaa Eldin, A. Nabhan, and K. H. I. Abd-El-Maeboud. 2016. "Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery." *International Journal of Gynecology and Obstetrics* no. 134 (3):324-328. doi: 10.1016/j.ijgo.2016.01.025.

European Medicines Agency. 2018. "List of nationally authorised medicinal products."



Fahmy, N. G., H. M. Yousef, and H. V. Zaki. 2016. "Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section." *Egyptian Journal of Anaesthesia* no. 32 (1):117-121. doi: 10.1016/j.egja.2015.09.012.

Goffman, D., L. Nathan, and C. Chazotte. 2016. "Obstetric hemorrhage: A global review." *Semin Perinatol* no. 40 (2):96-8. doi: 10.1053/j.semperi.2015.11.014.

Holleboom, C. A. G., J. Van Eyck, S. V. Koenen, I. A. M. Kreuwel, F. Bergwerff, E. C. Creutzberg, and H. W. Bruinse. 2013. "Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands." *Archives of Gynecology and Obstetrics* no. 287 (6):1111-1117. doi: 10.1007/s00404-012-2693-8.

Hunter, D. J., P. Schulz, and W. Wassenaar. 1992. "Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus." *Clin Pharmacol Ther* no. 52 (1):60-7.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. *Petitorio Farmacológico de EsSalud 2011*. edited by EsSalud.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2018. *Reporte de Evidencias N°1, Recomendaciones para la pertinencia y seguridad de la cesárea*. Peru.



Instituto Nacional Materno Perinatal. 2010. *Guías de práctica clínica y de procedimientos en obstetricia y perinatología*.

Jacobs A. et al. "Causes and treatment of postpartum hemorrhage." In *UpToDate*. Last literature review version 17.2: May 2009.

Jin, B., Y. Du, F. Zhang, K. Zhang, L. Wang, and L. Cui. 2016. "Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *J Matern Fetal Neonatal Med* no. 29 (3):400-7. doi: 10.3109/14767058.2014.1002394.

Leduc, D., V. Senikas, and A. B. Lalonde. 2009. "Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage." *J Obstet Gynaecol Can* no. 31 (10):980-993. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34329-8.

Lee, Seung Mi, Joong Shin Park, Young Mi Jung, Su Ah Kim, Ji Hyun Ahn, Jina Youm, Chan-Wook Park, and Jong Kwan Jun. 2018. "Risk of Emergency Operations, Adverse Maternal and Neonatal Outcomes according to the Planned Gestational Age for Cesarean Delivery." *Journal of Korean Medical Science* no. 33 (7):e51. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e51.

Leung, S. W., P. S. Ng, W. Y. Wong, and T. H. Cheung. 2006. "A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour." *BJOG* no. 113 (12):1459-64. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01105.x.

Magann, Everett F., Sharon Evans, Maureen Hutchinson, Robyn Collins, Grainger Lanneau, and John C. Morrison. 2005. "Postpartum Hemorrhage After Cesarean Delivery: An Analysis of Risk Factors." *Southern Medical Journal* no. 98 (7):681-685. doi: 10.1097/01.SMJ.0000163309.53317.B8.

Ministerio de Salud. 2010. Informe de evaluación de medicamentos: Carbetocina 100ug/ml inyectable.

Ministerio de Salud. 2015. Informe de evaluación de medicamentos: Carbetocina.

Ministerio de Salud. 2016. Boletín estadístico de nacimientos registrados en línea. Perú. 2015.

Ministerio de Salud. 2018. Boletín epidemiológico del Perú. Volumen 26 - Semana epidemiológica 52).

Ministerio de Salud del Perú, Organización Panamericana de la Salud. 2012. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud edited by Organización Panamericana de la Salud Ministerio de Salud del Perú.

National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Database*; CID=16681432 [cited November 2018. Available from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16681432>.

Organización Mundial de la Salud. 2014. *Recomendaciones de la OMS para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto.*

Perlow, J. H., and M. A. Morgan. 1994. "Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* no. 170 (2):560-565.

Peters, N. C., and J. J. Duvetkot. 2009. "Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review." *Obstet Gynecol Surv* no. 64 (2):129-35. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181932e5b.

Razali N, Latar IL, Chan YK, Omar SZ, and Tan PC. 2016 "Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial. ." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* no. 198:35-9.

Rosales-Ortiz, S, R Pérez Aguado, R Sanchez Hernandez, M Castorena, F Lucas Cristobal, M Carbajal González, I Gallos, and A. Coomarasamy. 2014. "Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage: a randomised controlled trial." *The Lancet* no. 383:S51. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60314-7).

Seow, K. M., K. H. Chen, P. H. Wang, Y. H. Lin, and J. L. Hwang. 2017. "Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery." *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* no. 56 (3):273-275. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.001.

Silverman F. et al. "Management of the third stage of labor." In *UpToDate*. Last literature review version 17.2: May 2009.

Sotillo, L., M. De la Calle, F. Magdaleno, and J. L. Bartha. 2018. "Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. doi: 10.1080/14767058.2018.1489532.

Su, L. L., Y. S. Chong, and M. Samuel. 2007. "Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage." *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD005457. doi: 10.1002/14651858.CD005457.pub2.

Su, L. L., Y. S. Chong, and M. Samuel. 2012. "Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4). doi: 10.1002/14651858.CD005457.pub4.

Triocon, G., A. Goron, J. Agenor, G. A. Aya, A. L. Chaillou, J. Begler-Fonnier, P. J. Bousquet, and P. Mares. 2010. "Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin." *Gynecologie Obstetrique et Fertilité* no. 38 (12):729-734. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.10.003.

Tyner, Joey E., and William F. Rayburn. 2013. "Emergency Cesarean Delivery." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* no. 40 (1):37-45. doi: 10.1016/j.ogc.2012.11.003.



Voon, H. Y., H. N. Suharjono, A. A. Shafie, and M. A. Bujang. 2018. "Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries." *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* no. 57 (3):332-339. doi: 10.1016/j.tjog.2018.04.002.

Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, and Trivedi A. 2016 "Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial." *J Matern Fetal Neonatal Med* no. 29 (23):3866-9.

World Health Organization. 1989. The prevention and management of postpartum haemorrhage.

World Health Organization. 2007. *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage*. Geneva, Switzerland:.

World Health Organization. 2017. *WHO Model list of essential medicines*. 20th ed.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

| Búsqueda | Descriptores | Resultados |
|----------|---------------------------------------|------------|
| #1 | "uterine overdistention" | 13 |
| #2 | "uterine over-distention" | 1 |
| #3 | "uterine distention" | 51 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 64 |
| #5 | "Pregnancy, Twin"[Mesh]" | 1837 |
| #6 | "twin pregnancy" | 5004 |
| #7 | "twin pregnancy"[Title/Abstract]" | 3852 |
| #8 | "Pregnancy, Multiple"[Mesh]" | 10970 |
| #9 | "multiple pregnancy" | 10426 |
| #10 | "multiple pregnancy"[Title/Abstract]" | 2611 |
| #11 | #5 OR #7 OR #8 OR #10 | 14234 |
| #12 | "Polyhydramnios"[Mesh]" | 2037 |
| #13 | polyhydramnios" | 3479 |
| #14 | polyhydramnios[Title/Abstract]" | 2235 |
| #15 | "#12 OR #14 | 3479 |
| #16 | "Uterine Inertia"[Mesh]" | 897 |
| #17 | "uterine inertia" | 977 |
| #18 | "uterine inertia"[Title/Abstract]" | 258 |
| #19 | "uterine atony" | 733 |
| #20 | "uterine atony"[Title/Abstract]" | 733 |
| #21 | "uterine hypotonia" | 15 |
| #22 | "uterine hypotonia"[Title/Abstract]" | 15 |
| #23 | #16 OR #18 OR #20 OR #22 | 1490 |
| #24 | #4 OR #11 OR #15 OR #23 | 18970 |
| #25 | carbetocin" | 174 |
| #26 | carbetocin[Title/Abstract]" | 165 |
| #27 | pabal" | 5 |
| #28 | pabal[Title/Abstract]" | 4 |
| #29 | #25 OR #27 | 177 |
| #30 | #24 AND #29 | 25 |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

| Búsqueda | Descriptores | Resultados |
|----------|---------------------------------|------------|
| #1 | 'uterine overdistention' | 15 |
| #2 | 'uterine over-distention' | 3 |
| #3 | 'uterine distention' | 78 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 94 |
| #5 | 'twin pregnancy'/exp | 11,554 |
| #6 | 'twin pregnancy' | 13,658 |
| #7 | 'twin pregnancy':ti,ab | 5,556 |
| #8 | 'multiple pregnancy'/exp | 25,031 |
| #9 | 'multiple pregnancy' | 16,007 |
| #10 | 'multiple pregnancy':ti,ab | 4,277 |
| #11 | #5 OR #7 OR #8 OR #10 | 26,987 |
| #12 | 'hydramnios'/exp | 14,848 |
| #13 | 'hydramnios':ti,ab | 1,209 |
| #14 | 'polyhydramnios':ti,ab | 3,206 |
| #15 | #12 OR #13 OR #14 | 15,779 |
| #16 | 'uterine hypotonia'/exp | 27 |
| #17 | 'uterine atony'/exp | 1,578 |
| #18 | 'uterine hypotonia':ti,ab | 21 |
| #19 | 'uterine atony':ti,ab | 1,215 |
| #20 | 'uterine inertia':ti,ab | 544 |
| #21 | #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 | 2,516 |
| #22 | 'carbetocin'/exp | 371 |
| #23 | 'carbetocin':ti,ab | 254 |
| #24 | 'pabal':ti,ab | 13 |
| #25 | 'pabal'/exp | 371 |
| #26 | #22 OR #23 OR #24 OR #25 | 381 |
| #27 | #4 OR #11 OR #15 OR #21 | 44,127 |
| #28 | #26 AND #27 | 103 |

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en the Cochrane Library.

| Búsqueda | Descriptor | Resultados |
|----------|--|------------|
| #1 | uterine overdistention | 3 |
| #2 | (uterine overdistention):ti,ab,kw | 3 |
| #3 | (uterine over-distention):ti,ab,kw | 1 |
| #4 | uterine over-distention | 1 |
| #5 | (uterine distention):ti,ab,kw | 27 |
| #6 | "uterine distention" | 6 |
| #7 | MeSH descriptor: [Pregnancy, Twin] explode all trees | 43 |
| #8 | "twin pregnancy" | 353 |
| #9 | MeSH descriptor: [Pregnancy, Multiple] explode all trees | 226 |
| #10 | "multiple pregnancy" | 727 |
| #11 | MeSH descriptor: [Polyhydramnios] explode all trees | 8 |
| #12 | polyhydramnios | 74 |
| #13 | MeSH descriptor: [Uterine Inertia] explode all trees | 35 |
| #14 | "uterine inertia" | 40 |
| #15 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 | 1240 |
| #16 | carbetocin | 118 |
| #17 | pabal | 6 |
| #18 | #16 OR #17 | 118 |
| #19 | #15 AND #18 | 9 |

Tabla 4. Características de los ensayos clínicos utilizados en la GPC, ETS y RS y que fueron realizados en población de gestantes que tuvieron parto por cesárea.

| Autor y año | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Intervención | Comparador | Información adicional |
|-----------------------|---|---|---|---|---|
| Boucher et al. 1998 | Mujeres de 18 años o mayores. Saludables y sin labor de parto con embarazo único, localización normal de la placenta programada para cesárea electiva y tratada bajo anestesia epidural. | Pacientes con antecedente de enfermedad hipertensiva, arritmia cardíaca o evidencia de enfermedad hepática, renal o endocrina. | Dosis 1: Carbetocina 100 µg. Dosis 2, 3 y 4: Solución salina | Dosis 1: Oxitocina 2.5 UI. Dosis 2, 3 y 4: Oxitocina 10 UI | La dosis 1 se administró mediante bolo EV inmediatamente después de la remoción manual de la placenta. Simultáneamente se agregó la dosis 2 a 500 mL de solución lactato Ringer en infusión rápida. Cuando las dosis 2 había sido infundida, las dosis 3 y 4 fueron agregadas a 1L de dextrosa 5% y solución salina 0.45% e infundidas a 125 mL/hora por un total de 16 horas de infusión continua. |
| Dansereau et al. 1999 | Pacientes programadas para cesárea electiva, incisión transversal en segmento inferior. Anestesia regional. | Pacientes con antecedente de enfermedad significativa: enfermedad cardíaca, hipertensión, desórdenes hepáticos, renales o endocrinos (diferentes a diabetes gestacional), o coagulopatías. Diagnóstico de placenta previa o abruptio placentae. Incisión uterina clásica. | Dosis 1: Carbetocina 100 µg. Dosis 2: 2 mL de solución salina. | Dosis 1: Oxitocina 5 UI. Dosis 2: Oxitocina 20 UI. | Los medicamentos fueron preparados en la farmacia del hospital donde se realizó el estudio y tenían idéntica apariencia. La dosis 1 fue administrada mediante bolo endovenoso y la dosis 2 fue añadida a 1 L de solución lactato Ringer, la cual fue infundida a 125 mL/hora inmediatamente después de la salida del feto (87% de los casos) o después de la extracción de la placenta (13% de los casos). |



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 021-SDEFFYOTS-DETS-IETS-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE
REQUIERISEN PARTO POR CESÁREA

| | | | | | |
|----------------------|---|--|--|---|--|
| Boucher et al. 2004 | Mujeres con al menos un factor de riesgo de HPP. | Mujeres menores de 18 años. Mujeres con antecedentes de coagulopatía, enfermedad cardíaca o arritmia cardíaca, enfermedad hepática, renal o endocrina, o hipersensibilidad a los medicamentos en estudio. | Solución salina mediante infusión EV a 250 mL/hora carbetocina 100 µg IM administrado en la parte superior del muslo. | Oxitocina 10 UI diluida en 500 mL de glucosa 5%, NaCl 0.45% a 250 mL/hora. Solución salina IM administrado en la parte superior del muslo. | Los medicamentos fueron administrados después de la salida del feto y la placenta. |
| Boruto et al. 2009 | Pacientes con al menos 1 factor de riesgo para HPP que tuvieron parto por cesárea (programada o de emergencia). | No específica. | Carbetocina 100 µg EV. | Oxitocina 10 UI EV mediante infusión por 2 horas. | La inyección de los medicamentos en estudio fueron aplicados durante la cesárea, después de remover la placenta. |
| Atliakos et al. 2010 | Mujeres con embarazo único y cesárea electiva o de emergencia. Tiempo de gestación: 37 semanas o más. | Embarazo múltiple, placenta previa o abrupto placentae Cesárea bajo anestesia general. Mujeres con cesárea de emergencia por sufrimiento fetal o materno. | Carbetocina 100 µg (Pabal; Ferring; Langley, UK). | Oxitocina 5 UI (Syntocinon; Alliance; Chippenham, UK) | Los medicamentos (carbetocina u oxitocina) fueron diluidos en 10 mL de solución salina y administrados lentamente (entre 30-60 segundos) vía endovenosa después del nacimiento del bebé. La administración de fármacos uterotónicos adicionales se realizó a discreción del cirujano. |



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 021-S0EFPYOTS-JETS-JETS-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE
 REQUIEREN PARTO POR CESÁREA

| | | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|---|--|
| <p>Moerti et al. 2011</p> | <p>Gestantes con embarazo a término, cesárea electiva y anestesia regional.</p> | <p>Mujeres con placenta previa, abrupción placentae y gestación múltiple. Complicaciones relacionadas al embarazo, enfermedad renal o cardiovascular, hiper/hipotiroidismo. Mujeres que estén tomando medicamentos con conocido impacto en el sistema cardiovascular.</p> | <p>Oxitocina 100 µg</p> | <p>Oxitocina 5 UI.</p> | <p>Ambos medicamentos fueron diluidos en 10 mL de solución de NaCl 0.9%. La preparación se realizó 5 minutos antes de la cesárea y la administración fue mediante bolo EV (10 segundos) después del nacimiento del bebé.</p> |
| <p>Reyes et al. 2011</p> | <p>Mujeres con embarazo único con más de 28 semanas de gestación con eclampsia severa.</p> | <p>Pacientes con síndrome HELLP, disrasa sanguínea, o embarazo múltiple.</p> | <p>Carbetocin 100 µg + lactato Ringer 10 mL EV durante 2 minutos. Lactato Ringer 4 mL diluidos en 1 L de lactato ringer EV a 125 mL/hora.</p> | <p>Lactato Ringer 11 mL EV durante 2 minutos. Oxitocina 20 UI diluidas en 1 L de lactato Ringer EV a 125 mL/hora.</p> | <p>Los medicamentos fueron administrados después de la salida de la placenta (después del parto vaginal o la cesárea).</p> |
| <p>Rosales-Ortiz et al. 2014</p> | <p>Mujeres entre 18 y 35 años con al menos un factor de riesgo de HPP (antecedente de sangrado obstétrico, cesárea previa, retención de placenta, multiparidad, macrosomía fetal, labor de parto inducida, embarazo múltiple, parto instrumentalizado). Gestantes con al menos 5 controles prenatales.</p> | <p>Pacientes con historia clínica o evaluación médica incompleta.</p> | <p>Carbetocina 100 µg mediante bolo EV.</p> | <p>Oxitocina 20 UI diluida en 1 L de glucosa 5%, administrada mediante infusión de 6 horas.</p> | <p>Ambos medicamentos administrados después del nacimiento del bebé. Los partos fueron por vía vaginal o cesárea.</p> |



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 021-SDE/PPYOTS-DETS-JETSJ-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CARBETOCINA ENDOVENOSA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA POSTPARTO EN GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO PARA SOBRE-DISTENSIÓN UTERINA QUE
 REQUIERISEN PARTO POR CESÁREA

| | | | | | |
|-------------------------------|---|--|---|--|--|
| <p>El Beherly et al. 2015</p> | <p>Gestantes obesas con índice de masa corporal mayor a 30 Kg/m² al momento de la admisión a labor de parto. Gestantes nulíparas, embarazo único, edad gestacional de 37 semanas o más. Gestantes con cesárea de emergencia.</p> | <p>Gestante multigrávida o malpresentación fetal. Mujeres con parto vaginal o cesárea electiva.</p> | <p>Carbetocin 100 µg (Fabal, Ferring, Langley, UK) + lactato Ringer 10 mL EV durante 2 minutos. Lactato Ringer 4 mL diluidos en 1 L de lactato Ringer EV a 125 mL/hora.</p> | <p>Lactato Ringer 11 mL EV durante 2 minutos. Oxitocina 20 UI (Syntocinon, Alliance, Chippenham, UK) diluidas en 1 L de lactato Ringer EV a 125 mL/hora.</p> | <p>Ambos medicamentos fueron administrados por el anesesiólogo, después del nacimiento del infante, preferiblemente antes de la extracción de la placenta.</p> |
| <p>Razali et al. 2016</p> | <p>Mujeres de 18 años o mayores. Gestación única, a término, y decisión de cesárea durante la labor de parto.</p> | <p>Mujeres con coagulopatía, hipersensibilidad al medicamento, enfermedad cardíaca, hipertensión, enfermedad hepática, renal o endocrina, fibrosis uterina, patología placentaria. Casos tratados con anestesia general o incisión diferente a la transversal del segmento inferior.</p> | <p>Carbetocina 100 µg en ampollas de 1 mL.</p> | <p>Oxitocina 10 UI en ampollas de 1 mL.</p> | <p>Los medicamentos fueron administrados mediante bolo EV después del nacimiento del bebé.</p> |
| <p>Whigham et al. 2016</p> | <p>Gestantes con cesárea de emergencia.</p> | <p>Mujeres con menos de 37 semanas de gestación. Gestación múltiple, abruptio placentae. Cesárea con anestesia general.</p> | <p>Carbetocina 100 µg (Duratocin, Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd.) EV.</p> | <p>Oxitocina 5 UI (Oxytocin Sandoz, Sandoz Pty Ltd.) EV.</p> | <p>El medicamento del estudio fue administrado inmediatamente después del nacimiento del bebé.</p> |





Figura 1. Diagrama de bosque del riesgo relativo de HPP entre carbetocina y oxitocina; y sus respectivos intervalos de confianza 95%. (Voon et al. 2018)

