

Carbetocina y oxitocina: prevención de hemorragia posparto en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina

Santiago Carrillo-Gaucín,^a Luis Guillermo Torres-Gómez^b

Carbetocin and oxytocin: Prevention of postpartum hemorrhage in patients with risk factors for uterine atony

Background: In Mexico, during 2010, obstetric hemorrhage was second (19.6%) as a direct cause of maternal death. The aim of this paper is to evaluate the effect of oxytocin and carbetocin, in preventing postpartum hemorrhage in patients with risk factors for uterine atony.

Methods: Study type clinical trial, patients experiencing at least one of the risk factors for uterine atony included. Randomly, they were divided into two groups: one was given Oxytocin and other received Carbetocin. The following variables were determined: risk factors for uterine atony, hemoglobin and hematocrit, vital signs, trans-surgical bleeding, whether or not presented uterine atony, uresis, need for additional tonics uterus and need for blood transfusion.

Results: A total of 120 patients were studied in 6 months were excluded 3, 60 were treated with Carbetocin, and 57 with Oxytocin. It was determined that there is a greater number of events of uterine atony ($p = 0.007$, with RR 11.06) and therefore greater need for additional tonic uterus ($p = 0.027$, with RR 5.44) in the group of Oxytocin. There was no statistically significant difference in the other variables.

Conclusions: Carbetocin is recommended as prophylaxis of obstetric hemorrhage in patients with risk factors for uterine atony.

Keywords Palabras clave

Prevention and control	Prevención y control
Postpartum Hemorrhage	Hemorragia posparto
Uterus	Útero

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en el mundo se registran 536 000 muertes maternas al año, de las cuales 140 000 son originadas por hemorragia obstétrica, que representan el 25% del total de las muertes maternas, siendo que más del 50% de estas muertes suceden en las primeras 24 horas posparto.¹ En México, en 2010, la hemorragia obstétrica ocupó el segundo lugar (19.6%) como causa directa de muerte materna.²

Tradicionalmente, se define hemorragia obstétrica a una pérdida estimada de sangre de 500 mL después de un parto vaginal, y de 1000 mL después de una cesárea. Existe otra definición objetiva, basada en las determinaciones del hematocrito después del parto, sin embargo, los resultados de laboratorio pueden ser precedidos de emergencia médica y el grado de disminución puede ser menos significativo en pacientes con trastornos fisiológicos (por ejemplo, hemoconcentración en la preeclampsia). Los datos clínicos como la hipotensión, los mareos, la palidez y la oliguria, siguen siendo de utilidad.^{3,4}

Se define a la hemorragia obstétrica grave como la pérdida sanguínea de origen obstétrico, con presentación de algunos de los siguientes criterios: pérdida del 25% de la volemia, caída del hematocrito mayor a 10 puntos, presencia de cambios hemodinámicos o pérdida mayor de 150 mL/min.⁵

La hemorragia posparto se considera primaria si ocurre dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento, y su principal causa es la atonía uterina, reportada en el 80% de los casos.⁵

Dentro de los factores de riesgos que se han definido clásicamente en la literatura, para la presentación de atonía uterina, destacan:^{6,7} sobredistensión uterina (embarazos múltiples, polihidramnios, producto macrosómico), trabajo de parto prolongado, corioamnionitis, preeclampsia, antecedente de atonía uterina, fármacos relajantes del músculo liso uterino (beta-miméticos, sulfato de magnesio, inhibidores de los canales de calcio).

Los fármacos útero-estimulantes son aquellos con capacidad de incrementar la frecuencia, intensidad y duración de las contracciones, así como el aumento del

^aServicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Subzona 13, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Acuña, Coahuila, México

^bDivisión de Educación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia "Lic. Ignacio García Téllez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Luis Guillermo Torres-Gómez
Teléfono: (33) 3617 0070, extensión 31776
Correo electrónico: luis.torresg@imss.gob.mx

Introducción: en México, en 2010, la hemorragia obstétrica ocupó el segundo lugar (19.6%) como causa directa de muerte materna. El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la oxitocina y la carbetocina, en la prevención de hemorragia posparto en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina.

Métodos: estudio tipo ensayo clínico, se incluyeron a pacientes que presentaron al menos uno de los factores de riesgo para atonía uterina. De manera aleatoria, se dividieron en dos grupos: a uno se le administró oxitocina y el otro recibió carbetocina. Se determinaron las siguientes variables: factores de riesgo para atonía uterina, hemoglobina y hematocrito, signos vitales, sangrado transquirúrgico, si presentó o no atonía ute-

rina, uresis, necesidad de uterotónicos adicionales y necesidad de transfusión de hemoderivados.

Resultados: se estudiaron un total de 120 pacientes en 6 meses, se excluyeron 3, de las cuales 60 fueron tratadas con carbetocina y 57 con oxitocina. Se determinó que existe un mayor número de eventos de atonía uterina ($p = 0.007$, con RR de 11.06) y, por ende, mayor necesidad de uterotónico adicional ($p = 0.027$, con RR de 5.44), en el grupo de la oxitocina. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el resto de las variables.

Conclusiones: Se recomienda carbetocina como profilaxis de hemorragia obstétrica en pacientes con factores de riesgo para atonía uterina.

Resumen

tono basal uterino.⁸ Los fármacos útero-estimulantes actúan ya sea elevando las concentraciones de calcio intracelular (estimulando los canales de calcio regulados por receptores o por voltaje, o induciendo la liberación de este ion desde el retículo endoplásmico), o bien, inhibiendo los sistemas adenil-ciclase o guanilato-ciclase a fin de disminuir la quinasas de la miosina.^{9,10}

La prevención de la hemorragia posparto (HPP) es un problema importante debido a su impacto en la morbilidad y mortalidad maternas.¹¹

La primera causa de la hemorragia después del parto es la atonía uterina, por lo tanto, existe un acuerdo general por el que se recomienda el manejo activo de la tercera etapa del parto en lugar de la conducta expectante.¹²⁻¹⁴

Las guías de práctica clínica sobre hemorragia posparto de la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC),¹⁵ sugieren que el manejo activo de la tercera etapa del parto reduce el riesgo de hemorragia posparto, en comparación con el manejo expectante, por lo que se debe ofrecer y recomendar a todas las mujeres.

La hemorragia posparto tiene dos peculiaridades interesantes, es una patología previsible y prevenible, lo que quiere decir que si se identificaran correctamente los factores de riesgo para presentar hemorragia posparto y se utilizaran las herramientas idóneas para evitarla, la morbi-mortalidad materna disminuiría de manera importante. Y es en este último punto (en la prevención) donde existen áreas de oportunidad, para que mediante la investigación, se determine que herramienta es la ideal para contribuir a la reducción de la hemorragia posparto.

ción de la hemorragia posparto en pacientes con factores de riesgo para desarrollar atonía uterina.

Nuestros objetivos específicos fueron: analizar el porcentaje de pacientes que presento atonía uterina en cada grupo de estudio; cuantificar el sangrado posquirúrgico en cada grupo de estudio; determinar con qué fármaco se obtiene menor pérdida sanguínea; identificar la necesidad adicional de fármacos uterotónico después del empleo de los fármacos en estudio; determinar los efectos hemodinámicos (en la tensión arterial, frecuencia cardíaca, uresis) de la oxitocina y carbetocina; comparar el sangrado posparto de acuerdo al número de factores de riesgo presentes para atonía uterina; describir el porcentaje de pacientes por grupo de estudio que requirieron transfusión de hemoderivados; evaluar los parámetros de laboratorio (hemoglobina, hematocrito) antes y después del evento obstétrico, y describir los efectos secundarios de los fármacos.

Métodos

El presente estudio es un estudio tipo ensayo clínico, doble ciego. En el cual se incluyó a todas las mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que acuden al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente a recibir atención médica de alta especialidad, que cumplieron con los criterios de selección, en un periodo de estudio comprendido entre enero y junio de 2015.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{No^2 Z^2}{(N - 1)e^2 + \sigma^2 N^2}$$

Como población, tomamos en cuenta el número total de casos de hemorragia posparto reportados en el 2012,

Objetivos

El objetivo general de este estudio fue evaluar el efecto de la carbetocina y la oxitocina en la preven-

que fueron 180,¹⁶ para el 95% de confianza $Z = 1.96$, y como no se tienen los demás valores se tomará

$$\sigma = 0,5 \text{ y } e = 0,05$$

Reemplazando valores de la fórmula se tiene:

$$n = \frac{(180) * (0,5)^2 * (1,96)^2}{(180-1) * (0,05)^2 + (0,5)^2 * (1,96)^2}$$

Una vez realizado este cálculo, obtenemos el siguiente resultado: tamaño de la muestra = 122 pacientes.

Criterios de selección

Se incluyeron las pacientes de cualquier edad gestacional y edad materna que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: paciente con factores de riesgo para desarrollar atonía uterina.¹⁷

Criterios de no inclusión: pacientes que no aceptaron participar en el estudio; alergia conocida a oxitocina o carbetocina; coagulopatía conocida previa.

Criterios de eliminación: paciente que presente muerte materna, con causa no relacionada a hemorragia obstétrica; complicación en puerperio inmediato

de su patología de base; en caso de presentar reacción anafiláctica al medicamento administrado; pacientes trasladadas a otra unidad antes de completar el periodo de observación; complicación propia de la técnica quirúrgica durante la cesárea, (prolongación de histerotomía que comprometa arteria uterina).

Desarrollo

A las pacientes que acudieron al servicio de urgencias o que estuvieron en el servicio de tococirugía y se les realizó cesárea, y que cumplieron con los criterios de selección, se les invitó a participar en el estudio. Realizando las actividades que se muestran en la figura 1.

Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS.16. Para las variables cuantitativas se calculó el promedio, la desviación estándar, mediana y rango, los cuales se obtuvieron mediante comparación de promedios. Para la comparación entre los grupos se calculó el valor de p mediante t de Student. La t de Student, a su vez, se obtuvo mediante la prueba de muestras independientes. Para las variables cualitativas se determinó la frecuencia, el porcentaje, el riesgo relativo (si lo requería) y los intervalos de confianza, mediante tablas de referencias cruzadas. El valor de p se obtuvo mediante la prueba de Chi cuadrada, para

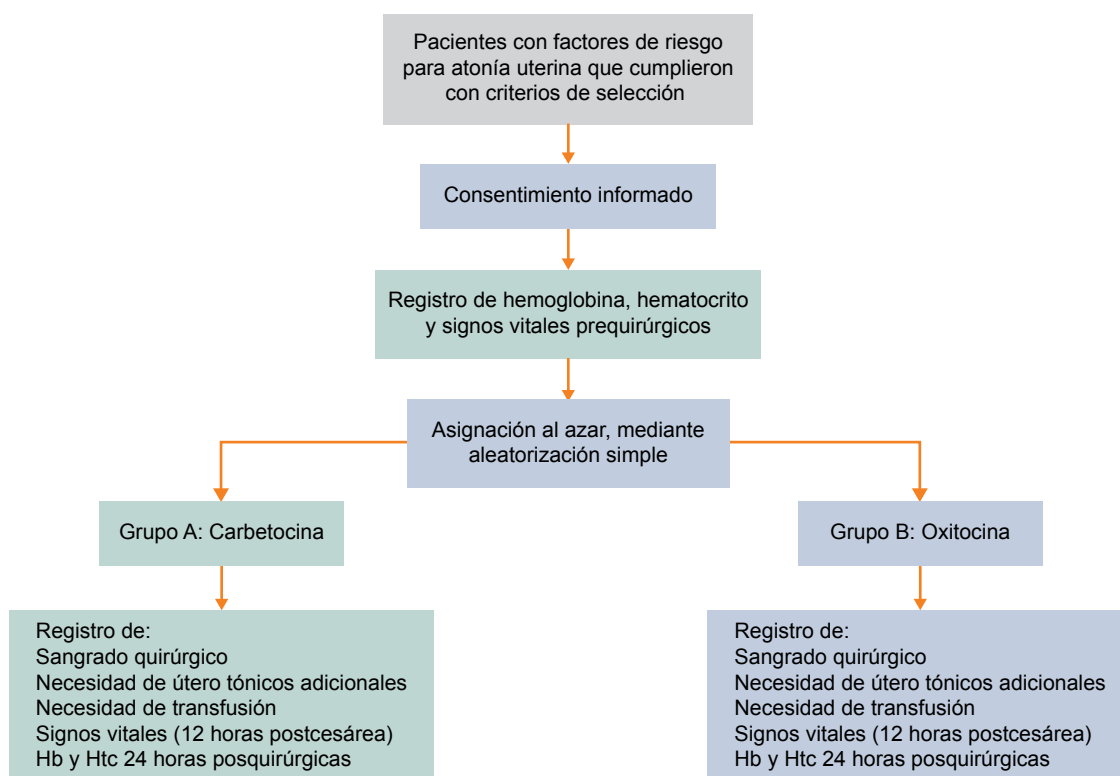


Figura 1 Desarrollo del estudio

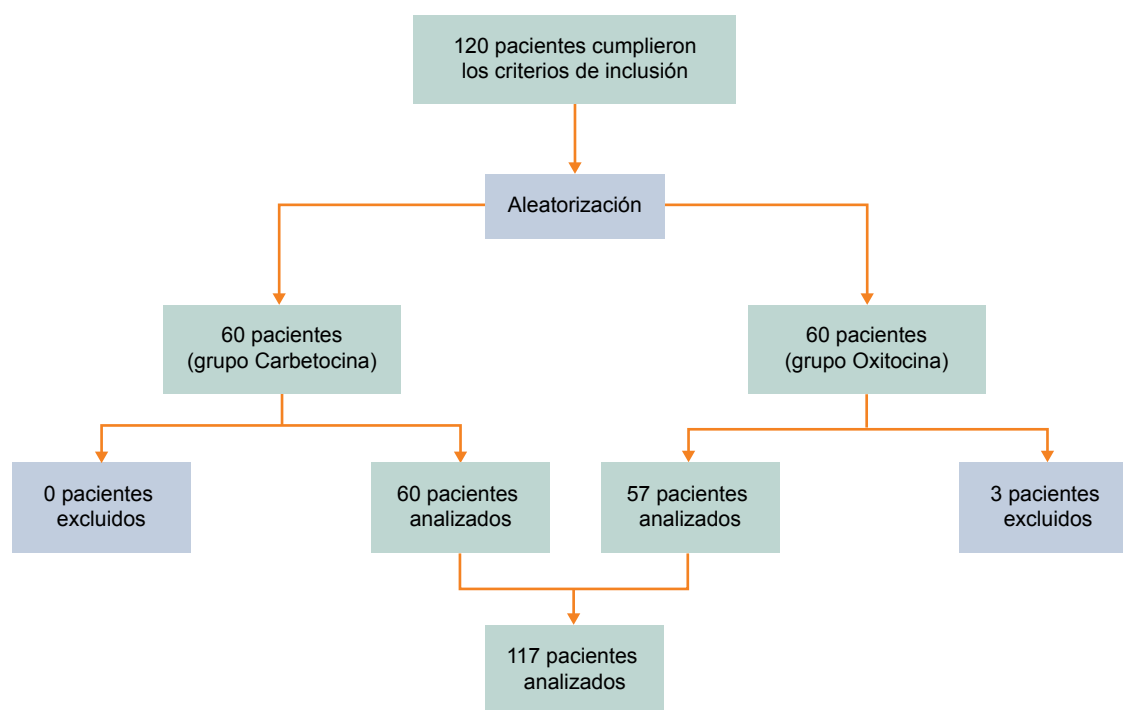


Figura 2 Organización de los Grupos

valores mayores de 5 se registró la Chi cuadrada de Pearson, y para valores de 5 o menores se registró la prueba exacta de Fisher.

Resultados

El trabajo de campo comprendió un periodo de seis meses, de enero a Junio de 2015. En la figura 2 se muestra cómo quedaron organizados los grupos de estudio.

En cuadro I se muestran las características demográficas, físicas y los antecedentes médicos de importancia de las pacientes incluidas en el análisis y su comparación entre los grupos.

En el cuadro II se presenta el estado basal, en general, de salud al momento de iniciar el estudio y su comparación entre los grupos.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar atonía uterina que se tomaron en cuenta en este estudio fueron: feto macrosómico, embarazo múltiple, polihidramnios, trabajo de parto prolongado, corioamnionitis, preeclampsia, antecedente de atonía uterina, empleo de beta-miméticos, de inhibidores de las canales de calcio y de sulfato de magnesio.

El cuadro III muestra la frecuencia y porcentaje de estos factores de riesgo.

En el cuadro IV se muestran las medias, desviación estándar (DE), medianas y rangos de los signos vitales registrados 12 horas después de la cirugía y de los estudios de laboratorio solicitados 24 horas posteriores a la cirugía.

Al comparar entre los grupos de estudio la frecuencia en que se presentaban algunas situaciones clínicas importantes como: el empleo de algún útero tónico adicional, la necesidad de transfusión sanguínea, pre-

Cuadro I Características demográficas, físicas y los antecedentes médicos de importancia

Característica	Carbetocina (Media)	Oxitocina (Media)	<i>p</i>
Edad (años)	30.45	28.74	0.122
Peso (Kg)	80.09	77.03	0.260
IMC (Kg/m ²)	31.38	30.64	0.453
Menarca (años)	12.28	12.07	0.490
IVSA (años)	20.77	19.91	0.276
Núm de parejas	1.83	1.79	0.861
Gesta	2.28	2.12	0.477
Parto	0.2	0.32	0.46
Cesárea	0.82	0.61	0.182
Aborto	0.27	0.19	0.493
Aumento de peso (Kg)	10.1	10.2	0.9

Cuadro II Estado basal de salud

Característica	Carbetocina Frec. (%)	Oxitocina Frec. (%)	<i>p</i>
Comórbidos	14 (23.3)	18 (31.6)	0.317
Hipertensión arterial	7 (11.7)	8 (14)	0.702
Diabetes mellitus	7 (11.7)	9 (15.8)	0.516
Hipotiroidismo	4 (6.7)	8 (14)	0.232
Otras patologías	3 (5)	4 (7)	0.712
Semanas (media)	35.12	34.84	0.702
Hb prequirúrgica mg/dL (media)	12.34	12.23	0.669
Htc prequirúrgico % (media)	35.49	35.14	0.639
TA sistólica mm Hg	126.03	120.75	0.094
TA diastólica mm Hg (media)	75.98	74.37	0.489
Frecuencia cardíaca latidos/min (media)	81.20	83.65	0.278

sencia de atonía uterina, si se presentó o no hemorragia obstétrica y si se presentaron efectos secundarios del medicamento, se obtuvieron los siguientes resultados: (cuadro V).

Discusión

Estamos obligados a diseñar estrategias para disminuir las tasas elevadas de muerte materna secundarias a hemorragia, siendo la prevención una de las estrategias más importantes para tal fin, es en este tenor donde se ubica la finalidad de este estudio.

En este ensayo clínico aleatorizado doble ciego, los dos grupos de estudio quedaron conformados de forma homogénea, ya que en todas las características basales evaluadas y en el estado de salud inicial de las pacientes, no existió diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a nuestro resultado primario, la hemorragia obstétrica: no se presentaron casos en el grupo

de carbetocina y se presentaron dos eventos en el grupo de oxitocina, al comparar los grupos se obtuvo una $p = 0.235$, que indica que no existe diferencia estadísticamente significativa. Aunque clínicamente se presentó una mayor proporción de hemorragia en el grupo de oxitocina, no se alcanzó la significancia estadística por el número reducido de casos de hemorragia que se presentaron. Esta dificultad se pudiera superar si se aumenta el número de tamaño de muestra.

No existió diferencia entre los grupos al comparar el sangrado quirúrgico, la uresis durante las primeras 12 horas, los signos vitales 12 horas posteriores a la cesárea, la hemoglobina y el hematocrito 24 horas después de la cirugía. De todos los resultados secundarios evaluados, los únicos que presentaron diferencia estadísticamente significativa, fueron: la necesidad de uterotónico adicional y la presencia de atonía uterina.

No hubo diferencia entre los grupos al comparar la necesidad de transfusión de hemoderivados y efectos secundarios de los medicamentos en cuestión.

Cuadro III Factores de riesgo para desarrollar atonía uterina

	Carbetocina	Oxitocina	Total
Factor de riesgo	Frec. (%)	Frec. (%)	Frec. (%)
Macrosómico	7 (11.7)	7 (12.3)	14 (12)
Embarazo múltiple	19 (31.7)	16 (28.1)	35 (29.9)
Polihidramnios	6 (10)	5 (8.8)	11 (9.4)
Trabajo de parto prolongado	8 (13.3)	8 (15)	16 (13.7)
Corioamnionitis	7 (11.7)	7 (12.3)	14 (12)
Preeclampsia	12 (20)	11 (19.3)	23 (19.7)
Antecedente de atonía	8 (13.3)	7 (12.3)	15 (12.8)
Beta-mimético	1 (1.7)	0 (0)	1 (0.9)
Atosibán	7 (11.7)	6 (10.5)	13 (11.1)
Inhibidor de canal de Ca	5 (8.3)	4 (7)	9 (7.7)
Sulfato de Magnesio	8 (13.3)	5 (8.8)	13 (11.1)

Cuadro IV Signos vitales y estudios de laboratorio posteriores a cirugía

Variable	Carbetocina	Oxitocina	<i>p</i>
	Media (DE)	Media (DE)	
Sangrado (mL)	482.5 (126.5)	464.04 (180.72)	0.522
Uresis (mL)	969.60 (192.20)	1038.65 (222.55)	0.075
Hb (g/dL)	11.47 (1.53)	11.13 (1.39)	0.205
Htc (%)	33.54 (4.48)	32.41 (4.17)	0.159
TA sistólica (mm Hg)	116.17 (12.45)	113.23 (11.67)	0.191
TA diastólica	73.03 (9.42)	70.18 (9.18)	0.096
Frecuencia cardíaca (lat/min)	78.63 (9.16)	77.96 (7.73)	0.671

Mediante este estudio no es posible hacer aseveraciones con respecto a la utilización de oxitocina o carbetocina con algún factor de riesgo específico, debido a que el número de pacientes incluido en los diferentes grupos fue pequeño, no contando con el suficiente poder estadístico para tomar decisiones. El factor de riesgo que mayor número de pacientes concentró, fue el embarazo múltiple, con 35 pacientes, que después de su análisis individual, no se encontró diferencia significativa en ninguna de las variables. Lo mismo sucedió con el resto de los factores de riesgo.

Los resultados son acordes con los cuatro estudios clínicos existentes que compararon carbetocina con oxitocina en las cesáreas. En comparación con la administración intravenosa de oxitocina durante varias horas, la carbetocina resultó en una involución uterina más rápidamente y una menor necesidad de medicación útero tónico adicional.¹⁸⁻²⁰

Una de las debilidades que presenta este estudio, es que en su metodología no se estratificaron desde un inicio por bloques los grupos de pacientes que entrarían a cada factor de riesgo, por lo que su distribución entre los factores de riesgo fue homogénea con respecto a otras variables, pero heterogénea en número, dejando algunos factores de riesgo con menos de 10 pacientes. Por lo que no es posible emitir recomendaciones para cada factor de riesgo en particular. Los resultados obtenidos en este estudio aplican para

pacientes con factores de riesgo para desarrollar atonía uterina en general.

Otra de las debilidades encontradas por los autores, es que en algunas situaciones clínicas relevantes, como la necesidad de transfusión de hemoderivados, y los efectos secundarios de los medicamentos, no se logró establecer alguna inferencia respecto a los dos medicamentos en estudio, debido a la baja incidencia de estas situaciones en las pacientes, esto podría corregirse aumentando el tamaño de la muestra.

La principal fortaleza del estudio, es que siendo un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, y que las pacientes analizadas partieron directamente de nuestra población de trabajo, sus resultados constituyen un grado de evidencia IB, que con toda seguridad podemos traspasar a las pacientes que atendemos día a día.

Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos, donde la aplicación de oxitocina presenta un riesgo mayor, estadísticamente significativo de presentar atonía uterina y, por consiguiente, ante la necesidad de algún uterotónico adicional, en comparación con la carbetocina, los autores recomiendan la utilización prioritaria de la carbetocina como profilaxis de hemorragia obstétrica en pacientes con factores de riesgo para presentar atonía uterina.

Cuadro V Situaciones clínicas relevantes

	Carbetocina	Oxitocina			
	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	<i>p</i>	RR	IC 95 %
Uterotónico adicional	1 (1.7)	9 (15.8)	0.007	11.06	1.35-90.41
Transfusión	1 (1.7)	2 (3.5)	0.612	2.15	0.19-24.33
Atonía uterina	2 (3.3)	9 (15.8)	0.027	5.44	1.12-26.38
Hemorragia	0 (0)	2 (3.5)	0.235	NA	NA
Efectos secundarios	1 (1.7)	0 (0)	1	NA	NA

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Lineamiento técnico: Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Hemorragia Obstétrica: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. México; 2009.
2. Secretaría de Salud. Programa Nacional de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud. México: Secretaría de Salud; 2007. Disponible en http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/programas/pns_version_completa.pdf
3. World Health Organization. Trends in maternal mortality: 1990 to 2008. Switzerland: World Health Organization; 2010. Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500265_eng.pdf
4. Haeri S, Dildy GA. Maternal mortality from hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):48-55.
5. Ruiz-Rosas RA. Hemorragia obstétrica, causa de muerte materna. *IMSS, 2011. Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50(6):659-664.
6. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Hemorragia Obstétrica en la Segunda Mitad del Embarazo y Puerperio Inmediato, México: Secretaria de Salud; 2009.
7. Al JF. Grandmultiparity: a potential risk factor for adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Med.* 2012;57(1-2):53-57.
8. Protocolos Asistenciales en Obstetricia, Fármacos uteroestimulantes, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, España; 2012.
9. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatol.* 1998;18(3):202-207.
10. Sweeney G, Holbrook AM, Levine M, Yip M, Alfredson K, Cappi S, et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Curr Ther Res.* 1990;47:528-540.
11. Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *Journal of Prenatal Medicine.* 2013;7(1):12-18.
12. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: A review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;27:9-55.
13. Cotter AM, Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD001808.
14. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD005457.
15. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. Clinical Practice Obstetrics Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Active management of the third stage of labour: Prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:980-983.
16. Angulo-Vázquez J, Cortés-Sanabria L, Torres-Gómez LG, Aguayo-Alcaraz G, Hernández-Higareda S, Ávalos-Nuño J. Análisis de la mortalidad materna, en tres periodos, en el HGO del CMNO. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75(7):384-93.
17. Wetla LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso M, Biggio J, Tita A. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):51.e1-6.
18. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:1111-1117.
19. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3 Pt. 1):670-676.
20. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:707-712.