



















## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Evidencia de la carbetocina en la hemorragia obstétrica

## Evidence for carbetocin in obstetric hemorrhage

Edison Andrés Tixe Lluglla<sup>1</sup>  , María Carolina Chalan Analuisa<sup>1</sup>  , Inés Paulina Panimboza Guamán<sup>1</sup>  , Jhon Michael Sanaguano Castillo<sup>2</sup>  , Pablo Rodrigo Escobar Castillo<sup>3</sup>  , Fernanda Gabriela Dután Ortiz<sup>4</sup>  , Paola Elizabeth Serpa Román<sup>5</sup>  , Michelle Estefanía Quispe Punina<sup>6</sup>  

<sup>1</sup>Hospital General Latacunga. Latacunga, Ecuador.

<sup>2</sup>Investigador independiente. Médico. Ecuador.

<sup>3</sup>Centro de Salud Guayusa. Médico. Ecuador.

<sup>4</sup>Centro de Salud tipo "C" La Troncal. Médico. Ecuador.

<sup>5</sup>Hospital del Día la Troncal (IESS). Médico. Ecuador.

<sup>6</sup>Centro de salud 10 de agosto. Médico. Ecuador.

**Citar como:** Tixe Lluglla EA, Chalan Analuisa MC, Panimboza Guamán IP, Sanaguano Castillo JM, Escobar Castillo PR, Dután Ortiz FG, Serpa Román PE, Quispe Punina ME. Evidencia de la carbetocina en la hemorragia obstétrica. Salud Cienc. Tecnol. 2023;3:341. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2023341>

Enviado: 13-01-2023

Revisado: 10-02-2023

Aceptado: 25-03-2023

Publicado: 26-03-2023

Editor: Dr. William Castillo González 

### RESUMEN

**Introducción:** un procedimiento habitual es administrar agentes de uterotónicos de forma regular para la profilaxis de hemorragia postparto y poscesárea. El fármaco uterotónico típico aconsejado para este uso es la oxitocina, sin embargo, existe literatura que indica mejores efectos beneficiosos con la carbetocina debido a que presenta una actividad uterotónica sostenida y prolongada, además es segura y bien tolerada.

**Objetivo:** esbozar los datos de carbetocina que se han encontrado hasta ahora en relación con la hemorragia obstétrica.

**Métodos:** Para esta revisión bibliográfica se localizaron palabras clave relacionadas con el tema de la carbetocina en la hemorragia obstétrica mediante descriptores en ciencias de la salud, y posteriormente se buscaron en bases de datos y buscadores como Google Scholar, Pubmed, Lilacs, SciELO, Cochrane y Pubmed. De un total de 100 bibliografías fueron considerados 32 artículos.

**Resultados:** la carbetocina es un fármaco termoestable con una semivida aproximadamente 4-10 veces superior a la oxitocina, con la actividad uterotónica sostenida solo con la administración de una dosis única (100 µg) por vía intravenosa o intramuscular.

**Conclusiones:** la carbetocina es un fármaco seguro para la prescripción en pacientes que presenten patologías específicas, ya que mantiene un efecto uterotónico prologando, útil en las hemorragias poscesárea. Su uso aún no está totalmente promulgado debido al alto costo que representa en la actualidad.

**Palabras claves:** Prevención de la HPP; Hemorragia posparto; Carbetocina; Oxitocina.

### ABSTRACT

**Introduction:** a common procedure is to administer uterotonic agents regularly for the prophylaxis of postpartum and post-cesarean hemorrhage. The typical uterotonic drug recommended for this use is oxytocin, however, literature indicates better beneficial effects with carbetocin due to its sustained and prolonged uterotonic activity, as well as its safety and good tolerability.

**Objective:** to outline the data on carbetocin that has been found so far in relation to obstetric hemorrhage.

**Methods:** For this literature review, keywords related to carbetocin and obstetric hemorrhage were located using health sciences descriptors, and then searched in databases and search engines such as Google Scholar, PubMed, Lilacs, SciELO, Cochrane, and PubMed. Out of a total of 100 bibliographies, 32 articles were considered.

**Results:** Carbetocin is a thermally stable drug with a half-life approximately 4-10 times longer than oxytocin, with sustained uterotonic activity with the administration of a single dose (100 µg) intravenously or intramuscularly.

**Conclusions:** Carbetocin is a safe drug for prescription in patients with specific pathologies, as it maintains prolonged uterotonic effect, useful in post-cesarean hemorrhages. Its use is not yet fully promoted due to the high cost it represents at present.

**Keywords:** PPH prevention; Postpartum hemorrhage; Carbetocin; Oxytocin.

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia posparto (HPP), a pesar de los recientes avances tecnológicos, sigue siendo una de los principales motivos de mortalidad gestacional en los países en desarrollo.<sup>(1)</sup>

El uso de uterotónicos profilácticos durante la tercera fase del parto y la prescripción de un tratamiento oportuno y eficaz podrían evitar la mayoría de muertes por HPP. El fármaco preferido para prevenir y tratar la pérdida de sangre posparto es la oxitocina inyectable, cuyo uso rutinario durante la tercera fase del parto ha sido aconsejado por la Organización Mundial de la Salud (OMS); sin embargo, varios estudios han demostrado que la oxitocina pierde potencia en condiciones de campo, especialmente en climas tropicales.<sup>(2)</sup>

La oxitocina debe conservarse a temperatura ambiente regulada (25 °C o inferior) para evitar la pérdida de potencia por deterioro. Durante un periodo de tiempo limitado o refrigerada (de 2 °C a 8 °C), lo que dificulta su uso en entornos con pocos recursos.<sup>(3)</sup>

La hemorragia posparto primaria (HPP), que afecta de forma desproporcionada a los residentes de los países más necesitados del mundo, causa el 13 % de las muertes maternas en las naciones desarrolladas y el 28 % en las naciones en desarrollo.<sup>(4)</sup>

La HPP puede desarrollarse en las primeras 24 horas del parto (HPP primaria) o entre 24 horas y 6 semanas después del parto. Está causada principalmente por la incapacidad del útero para contraerse después del parto, lo que provoca una pérdida de sangre de 500 ml o menos durante el parto vaginal, de 1000 ml o más durante el parto por cesárea, o un descenso significativo del hematocrito en comparación con los niveles previos al parto. (HPP secundaria). Aunque la HPP puede ocurrir en mujeres sin factores adversos observables, gestantes con antecedentes de HPP previa, un bebé grande, paridad, trabajo de parto prolongado o aumentado, anomalías placentarias, anemia y cesárea.<sup>(5)</sup>

La incidencia notificada de HPP varía del 3,2 % en EE.UU, al 8,3 % en Australia, en Colombia se presentan 400 muertes anuales asociadas al embarazo y parto, en este país el año 2016, las complicaciones hemorrágicas fueron responsables del 14,5 % de los casos de morbilidad materna extrema, respectivamente.<sup>(6)</sup>

Según datos del INEC 2017 del anuario de estadísticas vitales de nacimientos y defunciones, la hemorragia obstétrica ocupa el séptimo lugar y las causas obstétricas directas son la segunda razón más evidentemente de mortalidad gestacional en Ecuador. El Ministerio de Salud de la nación informó que en 2018 se produjeron 154 muertes maternas en total. Las principales razones de muerte entre las 154 muertes maternas fueron hipertensión (20,78 %), hemorragia obstétrica (14,94 %), aborto (11,03 %) y causas no obstétricas (22,07 %).<sup>(7,8)</sup>

Aproximadamente dos tercios de los casos de HPP se deben a atonía uterina, que también puede ser consecuencia de lesiones del tracto genital, retención de tejido placentario o trastornos hemorrágicos maternos.<sup>(9)</sup>

La tercera fase del parto puede controlarse activamente para evitar la mayoría de las muertes por HPP (AMTSL). El AMTSL implica la administración profiláctica de agentes uterotónicos antes de la expulsión de la placenta, así como el pinzamiento retardado del cordón y la tracción controlada del cordón (en entornos con acceso a asistentes de parto experimentados).<sup>(10,11)</sup>

La hemorragia posparto contribuye de forma significativa a la morbilidad materna grave en los países de renta baja, la discapacidad a largo plazo y otras afecciones maternas graves como: hemorragias sanguíneas más significativas, anemia grave, insuficiencia cardíaca, sepsis,<sup>(12)</sup> coagulopatía, insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal asociada a shock hipovolémico y reanimación.<sup>(13)</sup> Además del importante riesgo de acontecimientos adversos inmediatos, la HPP se asocia significativamente con morbilidad física y psicológica a largo plazo.<sup>(14)</sup>

Ultimamente, medidas farmacológicas como los agentes antifibrinolíticos, el carboprost, factor VIIa recombinante y la carbetocina se han añadido al arsenal de los obstetras. Por otra parte, medidas mecánicas como las prendas antichoque no neumáticas, el taponamiento intrauterino con balón, el taponamiento uterino inducido por vacío y los procedimientos radiológicos intervencionistas han surgido como alternativas a la compresión bimanual o aórtica cuando se produce HPP,<sup>(1)</sup> todas estas estrategias disminuyen la pérdida sanguínea durante el parto por cesárea, ya que disminuye la morbilidad postoperatoria y se reduce la exposición a los riesgos asociados a las transfusiones de sangre.<sup>(2)</sup>

La carbetocina, un análogo de la oxitocina, se emplea desde 1997 para la evitar la HPP tras partos por cesárea. Aunque las moléculas de carbetocina y oxitocina son similares, existen varias diferencias moleculares que mejoran la estabilidad de la carbetocina con respecto a la oxitocina, lo que permite formular carbetocina en un producto líquido altamente estable<sup>(15)</sup> termoestable, un imitador de la oxitocina de liberación prolongada, es un agente uterotónico más reciente<sup>(16)</sup> cuya administración produce una contracción uterina sostenida, se asocia a una menor necesidad de agentes uterotónicos adicionales.<sup>(17)</sup>

Un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que el uso de fármacos uterotónicos debe destacarse en los programas de prevención de hemorragias porque disminuye el riesgo de HPP en un 66% en comparación con la terapia fisiológica y es un componente del tratamiento activo de la tercera fase del parto<sup>(18)</sup>

## MÉTODOS

Se realizó una revisión descriptiva, con búsqueda de estudios y revisiones sistemáticas enfocadas en los subtemas de la carbetocina en la hemorragia obstétrica.

La literatura fue revisada y recopilada de varias bases de datos, incluidas PubMed, Elsevier, Cochrane, SciELO, entre otras. Tanto el español como el inglés se utilizaron en las operaciones de este estudio.

Se recogieron un total de 100 artículos, y 32 de ellos fueron elegidos para esta revisión. Con base en la confiabilidad de las guías, revistas y la propia experiencia de estudio de los autores, esta selección se realizó considerando la importancia y relevancia del material para lograr el objetivo del artículo.

Los textos utilizados incluyeron informes de casos, metanálisis, revisiones narrativas y sistemáticas y estándares internacionales.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Mecanismo de acción*

La carbetocina, también conocida como 1-deamino-1-carbo-2-tirosina(O-metil)-oxitocina, es un octapéptido sintético de acción prolongada análogo de la oxitocina con propiedades agonistas.<sup>(19)</sup> Posee un grupo aminoterminal que la protege de la aminopeptidasa y un grupo metileno en lugar del puente disulfuro de la oxitocina que impide su degradación por las disulfidasas.<sup>(20)</sup>

Su semivida de 40 minutos es diez veces superior a la de la oxitocina. Tras la administración intravenosa o intramuscular de carbetocina, las contracciones uterinas empiezan a producirse al cabo de 1,2 a 0,5 minutos. Este medicamento actúa tras una única dosis intravenosa durante aproximadamente una hora, lo que indica que puede durar lo suficiente para detener la hemorragia posparto.<sup>(21)</sup>

Tras la inyección intravenosa, la carbetocina presenta una eliminación bifásica con una farmacocinética lineal, sólo el 1% de la dosis inyectada es excretada por los riñones sin alteraciones debido al bajo aclaramiento renal de la molécula no modificada.<sup>(22)</sup>

### *Dosis de carbetocina*

La Sociedad Canadiense de Obstetras y Ginecólogos (SOGC) recomendó la carbetocina (100 ug) en bolo intravenoso durante 1 minuto para evitar la HPP en cesáreas electivas y partos vaginales normales en gestantes con un factor de riesgo de HPP en lugar de la oxitocina en sus nuevas directrices para el tratamiento activo de la tercera fase del parto.<sup>(23)</sup> La carbetocina administrada por vía intravenosa tiene una semivida de aproximadamente 40 minutos, de 4 a 10 veces la de la oxitocina. La carbetocina tiene una biodisponibilidad del 80 % tras la inyección intramuscular y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en menos de 30 minutos.<sup>(24)</sup>

### *Indicaciones*

La principal indicación para la que se ha propuesto la carbetocina es el parto por cesárea, ya que este modo de parto se asocia a una mayor prevalencia de HPP grave y requiere terapias invasivas de segunda línea tres veces más a menudo que los partos vaginales.<sup>(25)</sup>

Sin embargo, la carbetocina ha sido recomendada por la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) para su uso en todos los partos por cesárea y partos vaginales con  $\geq 1$  factor de riesgo de HPP, porque ayuda a reducir el uso de recursos sanitarios. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud aconsejó tener en cuenta la carbetocina para todos los partos cuando su precio es similar al de otros uterotónicos eficaces.<sup>(26)</sup>

Cuando se utiliza como medida preventiva durante el tratamiento activo de la tercera fase del parto, la carbetocina puede ser apropiada para las mujeres sometidas a cesárea por placenta previa importante o embarazo múltiple,<sup>(27)</sup> polihidramnios, macrosomía o parto prolongado. Además, existen sugerencias para el tratamiento del síndrome HELLP, un trastorno sanguíneo provocado por el embarazo.<sup>(28)</sup>

### *Reacciones adversas y contraindicaciones*

Las respuestas negativas a la administración intravenosa de carbetocina incluyen náuseas (21 % -27 %),

malestar abdominal (40 %) prurito (10 %) con frecuencia vómitos (7 % - 9 %), sofocos (26 %), dolor de cabeza (3 % -14 %), temblor (11 %), malestar en la espalda, vértigo, ansiedad, sudoración, disnea, escalofríos, taquicardia y dolor torácico. Y está contraindicado en: enfermedad hepática o renal, sensibilidad a la oxitocina o carbetocina, o enfermedades cardiovasculares, convulsiones, preeclampsia y eclampsia.<sup>(29)</sup>

#### Comparación de efectos entre oxitocina y carbetocina

La tabla 1 muestra la comparación de efectos entre oxitocina y carbetocina

Tabla 1. Comparación de efectos entre oxitocina y carbetocina	
Autores	Comparación de efectos entre oxitocina y cabertocina
Attilakos et al.	Asignaron aleatoriamente a 377 mujeres sometidas a cesárea a recibir carbetocina intravenosa 100 µg u oxitocina intravenosa 5 UI tras el parto. El grupo de carbetocina necesitó significativamente menos fármacos uterotónicos
Borruto et al., Samimi et al., Dansereau et al.	Menor tasa de necesidad uterotónica adicional en pacientes a las que se prescribió carbetocina durante una cesárea.
Maged et al	Féminas con parto vaginal y al menos dos factores de riesgo de HPP atónica a recibir 100 µg intravenosos de carbetocina o 5 UI intramusculares de oxitocina. Descubrieron que la cantidad de hemorragia, la aparición de HPP y la necesidad de otros uterotónicos eran significativamente menores en el grupo de carbetocina
Moertl et al.	Concluyo que las pacientes tratadas con oxitocina presentan una hipotensión y un rebote hemodinámico más pronunciados que las pacientes tratadas con carbetocina, con efectos comparables sobre el sistema cardiovascular.

Fuente: elaboración propia

## DISCUSIÓN

La carbetocina debe cumplir criterios muy específicos basados en factores de riesgo y tener una indicación médica exacta antes de que pueda usarse como oxitócico. La indicación médica precisa, con requisitos muy específicos, basados en factores de riesgo que tienen en cuenta a cada persona y cada circunstancia clínica. Los ensayos clínicos publicados demuestran que, en el tratamiento de pacientes con atonía uterina manifiesta, la carbetocina es más eficaz que la oxitocina.<sup>(31)</sup>

En los estudios revisados se observó que la carbetocina podía reducir significativamente la HPP (500-1000 ml) en el parto vaginal normal y la cesárea, pero no había pruebas suficientes de la efectividad de la carbetocina para reducir la HPP grave (> 1000 ml). Un estudio<sup>(23)</sup> demostró que la administración de carbetocina podía reducir significativamente la cantidad de sangre perdida en la tercera fase del parto (carbetocina frente a oxitocina 366,4±165 frente a 434,7±191,7 ml, p=0,01). Además, las mujeres sometidas a cesárea o parto vaginal estándar necesitaron significativamente menos uterotónicos cuando se utilizó carbetocina.<sup>(17)</sup>

En comparación con la oxitocina, se ha planteado que la carbetocina podía disminuir en gran medida la necesidad de uterotónicos adicionales en mujeres sometidas a cesárea (RR: 0,74; IC95%: 0,57-0,95). Para disminuir la HPP tras una cesárea programada, se puede utilizar carbetocina 100 g en bolo intravenoso durante 1 minuto en lugar de oxitocina. Además, la carbetocina puede utilizarse en lugar de la oxitocina durante los partos vaginales típicos en mujeres que presenten un factor de riesgo de HPP.<sup>(17)</sup>

Esta investigación que pretendió determinar cuál es el fármaco más eficaz y rentable. Se han utilizado diferentes fármacos para reducir la incidencia de la HPP. Entre ellos se encuentran la oxitocina, el misoprostol, la ergometrina, la carbetocina y combinaciones de estos medicamentos, cada uno con distinta eficacia y efectos adversos. El estudio sintetizó las pruebas disponibles para comparar todos estos fármacos y sus combinaciones. Tras reunir los resultados de todas las comparaciones disponibles en una red, se calculó una clasificación entre ellos, y se proporcionaron perfiles sólidos de eficacia y efectos secundarios para cada fármaco y sus costes asociados. Un total de 87466 mujeres participaron en los 137 ensayos aleatorizados que conformaron la investigación. Según los resultados, los mejores métodos para prevenir la HPP son ergometrina más oxitocina, carbetocina + oxitocina y misoprostol + oxitocina. Estos métodos también superan al medicamento actualmente aconsejado, la oxitocina. Cada una de estas tres estrategias tenía casi un 100 % de probabilidades de ocupar el primer, segundo o tercer puesto en la clasificación de las más eficaces. La oxitocina ocupó el cuarto lugar, con una probabilidad de casi el 0 % de figurar entre las tres primeras. Las peores combinaciones de fármacos en cuanto a efectos secundarios fueron ergometrina más oxitocina y misoprostol más oxitocina, mientras que la carbetocina tuvo el mejor perfil de efectos secundarios. La carbetocina pudo evitar aproximadamente una incidencia más de HPP de cada tres en comparación con la oxitocina. Sin embargo, los estudios existentes sobre la carbetocina eran pequeños y de mala calidad. Se necesita un gran estudio de alta calidad que compare la carbetocina con el tratamiento estándar actual de oxitocina para evitar la HPP.<sup>(32)</sup>

Se ha demostrado que un único bolo de 100 µg de carbetocina es tan eficaz como una infusión continua de 16 horas de oxitocina para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria en mujeres con parto por cesárea electivo. Además, la carbetocina causó una incidencia sustancialmente menor de intervenciones adicionales con oxitocina en mujeres con partos por cesárea electivos en comparación con el grupo de oxitocina.

La literatura sugiere que en las mujeres nulíparas obesas que tienen un parto por cesárea de urgencia, un único bolo intravenoso de 100 µg de carbetocina es superior a una infusión intravenosa de oxitocina para mantener un tono uterino suficiente y prevenir la hemorragia posparto. Estos datos sugieren que un único bolo de carbetocina puede ser una buena alternativa a la infusión intravenosa de oxitocina utilizada habitualmente para prevenir la HPP tras el parto por cesárea.<sup>(33)</sup> Sin embargo, actualmente no existen datos que evalúen la eficacia de la carbetocina en la gestación gemelar, atonía uterina es un factor de riesgo, para evitar la HPP.

## CONCLUSIÓN

Con el fin de proteger la salud de la gestante, se aconseja que el personal médico de los distintos hospitales considere este tema como un asunto pertinente, para el que es necesario tomar las decisiones apropiadas y actualizar continuamente sus conocimientos cuando se gestiona activamente la tercera fase del parto ya que debe tratarse siempre de forma activa.

Los oxitócicos tradicionales pueden y deben utilizarse en embarazos normales, junto con otras medidas preventivas se aconseja la administración profiláctica de carbetocina como masaje uterino e hidratación de las pacientes con riesgo de embarazos con sobredistensión uterina o parto prolongado porque, a largo plazo, reducirá la necesidad de transfusiones de hemoderivados, ya que este medicamento ha demostrado en estudios su eficacia en el control de la hemorragia posparto y poscesárea. además de su grado de seguridad tolerable, no obstante, su punto negativo sería su costo elevado que limite su indicación cotidiana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Voon, Hian Yan, et al. 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*. 2018; 57(3):332-339. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.002>
2. Elbohoty, Ahmed EH, et al. Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016; 134(3):324-328. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.01.025>
3. Widmer, Mariana, et al. Room temperature stable carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage during the third stage of labour in women delivering vaginally: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1271-y>
4. Briones, Jamaica Roanne, et al. Economic evaluation of carbetocin as prophylaxis for postpartum hemorrhage in the Philippines. *BMC health services research*. 2020; 20(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05834-x>
5. Chen, Chih-Yao, et al. Carbetocin in prevention of postpartum hemorrhage: experience in a tertiary medical center of Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 55(6):804-809. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.07.009>
6. Gil-Rojas, Yaneth, et al. Cost-effectiveness of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage Resulting from Uterine Atony in Women at high-risk for bleeding in Colombia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2018; 40:242-250. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1655747>
7. MSP. Score Mama y Claves Obstétricas. En G. d. Clínica, Clave Roja (págs. 20- 30). Quito, Ecuador 2017.
8. MSP. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. <https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2018/05/CIERRE-PROCESO-MM-2018.pdf>
9. Vogel, Joshua P., et al. WHO recommendations on uterotonics for postpartum haemorrhage prevention: ¿what works, and which one? *BMJ global health*. 2019; 4(2):e001466. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001466>
10. Tran, Nguyen Toan, et al. Implementing Heat-Stable Carbetocin for Postpartum Haemorrhage Prevention in Low-Resource Settings: A Rapid Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(7):3765. <https://doi.org/10.3390/ijerph19073765>

11. Matthijsse, Suzette, et al. Cost-effectiveness analysis of carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal birth in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics*. 2022; 25(1):129-137. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2027669>
12. Theunissen, Fiona J.; Chinery, Lester; Pujar, Yeshita V. Current research on carbetocin and implications for prevention of postpartum haemorrhage. *Reproductive Health*. 2018; 15(1):55-59. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0529-0>
13. You, Joyce HS; Leung, Tak-yeung. Cost-effectiveness analysis of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage in a low-burden high-resource city of China. *Plos One*. 2022; 17(12):e0279130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279130>
14. Van Der Nelson, Helen, et al. Intramuscular oxytocin versus oxytocin/ergometrine versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: study protocol for a randomised controlled trial (the IMox study). *Trials*. 2019;20:1-10. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3109-2>
15. Malm M, Madsen I, & Kjellström J. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middle-income countries. *Journal of Peptide Science*. 2018;24(6):e3082. <https://doi.org/10.1002/psc.3082>
16. Al, Wen, et al. Side-effects of carbetocin to prevent postpartum hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021; 9(2):e00745. <https://doi.org/10.1002/prp2.745>
17. Mannaerts, D., et al. Adverse effects of carbetocin versus oxytocin in the prevention of postpartum haemorrhage after caesarean section: a randomized controlled trial. *Journal of pregnancy*. 2018;(2018). <https://doi.org/10.1155/2018/1374150>
18. Van Der Nelson, Helen A., et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: an economic impact analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;210:286-291. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.004>
19. Brzozowska, Maria, et al. Comparison of carbetocin and oxytocin effectiveness for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean delivery. *Ginekologia polska*. 2015;86(2). <https://doi.org/10.17772/gp/1996>
20. Martínez Díaz, Paula, et al. Análisis de la efectividad de la carbetocina comparada con la oxitocina en la prevención de la hemorragia postparto tras cesárea en embarazos gemelares. 2020. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19435/MARTINEZ%20DIAZ%2c%20PAULA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. Suárez González, Juan Antonio, et al. Uso de carbetocina frente al uso de oxitocina en pacientes intervenidas por cesárea con alto riesgo de atonía uterina. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017;43(2):1-10.
22. Vásquez Ordóñez, Ligia Irene. Efectividad de la carbetocina en la prevención de la hemorragia posparto. 2015. Tesis Doctoral. Universidad de San Carlos de Guatemala. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/8899/1/Ligia%20Irene%20V%C3%A1squez%20Ord%C3%B3%C3%B1ez.pdf>
23. Ibrahim, Khalid Abd Aziz Mohamad; SAAD, Ahmed Samy. Prevention of postpartum haemorrhage in patients with severe preeclampsia using carbetocin versus misoprostol. *Apollo medicine*. 2017; 14(2):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.apme.2017.02.008>
24. Abd El Aziz, Mohamed A., et al. The effect of carbetocin compared to misoprostol in management of the third stage of labor and prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Systematic Reviews*. 2018;7:1-8. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0832-4>
25. Delorme, Pierre, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage in cesarean deliveries: a retrospective study of two consecutive periods. *American Journal of Perinatology Reports*.

2020;10(03):e241-e246. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715163>

26. Barrett, Jon; KO, Samuel; Jeffery, William. Cost implications of using carbetocin injection to prevent postpartum hemorrhage in a Canadian urban Hospital. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2022;44(3):272-278. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2021.09.022>

27. Tse, K. Y.; Florrie, N. Y.; Leung, K. Y. Comparison of carbetocin and oxytocin infusions in reducing the requirement for additional uterotonics or procedures in women at increased risk of postpartum haemorrhage after Caesarean section. *Hong Kong Medical Journal*. 2020; 26(5):382.

28. Robledo, Francisco Javier Posadas. Uso de la carbetocina para prevenir la hemorragia obstétrica. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*. 2011; 79(07):419-427.

29. Abundio Samano, Verónica. Efectividad de carbetocina en prevención de hemorragia obstétrica asociada a hipotonía uterina. 2012. <https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/47037/AbundioSamanoVeronica.pdf?sequence=1>

30. Abdelhamid, Ahmad N., et al. Comparison of the effect of carbetocin versus oxytocin during cesarean section in women with high risk of postpartum hemorrhage. *Menoufia Medical Journal*. 2019;32(4):1333.

31. Acevedo Amarillas, Humberto. Comparación de la eficacia de carbetocina vs oxitocina para prevenir hemorragia obstétrica. 2012. <https://repositorioinstitucional.uabc.mx/bitstream/20.500.12930/4065/1/MED013734.pdf>

32. Gallos, Ioannis, et al. Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2019(23)9:1. <https://doi.org/10.3310/hta23090>

33. Seow, Kok-Min, et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;56(3):273-275. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.04.001>

#### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

#### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Edison Tixe, María Chalan, Inés Panimboza, Jhon Sanaguano, Pablo Escobar, Fernanda Dután, Paola Serpa, Michelle Quispe.

*Investigación:* Edison Tixe, María Chalan, Inés Panimboza, Jhon Sanaguano, Pablo Escobar, Fernanda Dután, Paola Serpa, Michelle Quispe.

*Metodología:* Edison Tixe, María Chalan

*Redacción - borrador original:* Edison Tixe, María Chalan, Inés Panimboza, Jhon Sanaguano, Pablo Escobar, Fernanda Dután, Paola Serpa, Michelle Quispe.

*Redacción - revisión y edición:* Edison Tixe, María Chalan, Inés Panimboza, Jhon Sanaguano, Pablo Escobar, Fernanda Dután, Paola Serpa, Michelle Quispe.