



ORIGINAL

## Carbetocina vs. oxitocina para la prevención de hemorragia posparto en pacientes grandes multíparas: estudio aleatorizado controlado

O.A. Reyes

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Maternidad del Hospital Santo Tomás, Panamá, República de Panamá

Recibido el 1 de diciembre de 2009; aceptado el 27 de enero de 2010  
Disponible en Internet el 21 de abril de 2010

### PALABRAS CLAVE

Carbetocina;  
Oxitocina;  
Grandes multíparas;  
Hemorragia posparto;  
Prevención

### Resumen

**Objetivo:** La carbetocina es un análogo de la oxitocina que ha sido estudiado como agente uterotónico en el manejo de las hemorragias posparto. Se comparó la eficacia de carbetocina (100 µg IV) con la de oxitocina (20 U IV) en la prevención de hemorragias posparto en pacientes grandes multíparas (paridad mayor de 5).

**Diseño:** Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado.

**Población:** Pacientes con partos vaginales de embarazos únicos de 28 semanas o más

**Métodología:** Ciento treinta y cinco pacientes fueron seleccionadas para recibir de forma aleatoria 100 µg de carbetocina en una dosis única IV o 400 mU oxitocina/min (20 U de oxitocina en 1.000 cc de LR a 100 cc/h) de forma profiláctica al final del tercer estadio de la labor.

**Principales resultados:** Hemorragia posparto a pesar de la medicación usada, requiriendo el uso de medidas alternativas de manejo.

**Resultados:** No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de fallas terapéuticas o necesidad de transfundir hemoderivados. El uso de carbetocina se asoció a una menor necesidad de revisiones manuales de la cavidad endouterina (RR: 0,12; límite de confidencia del 95%: 0,03–0,48). La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en cuanto al efecto de los medicamentos sobre la lactancia materna.

**Conclusiones:** El uso de una dosis única de carbetocina IV es igual de efectiva que 20 U de oxitocina IV en la prevención de hemorragia posparto en las pacientes grandes multíparas después de un parto vaginal. La incidencia de complicaciones y efectos adversos fue similar en ambos grupos. Debe considerarse una alternativa útil a los uterotónicos convencionales en la prevención de hemorragia posparto en las pacientes grandes multíparas.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Carbetocin;  
Oxytocin;  
Grand multiparous;  
Postpartum  
hemorrhage;  
Prevention

**Carbetocin vs oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage in grand multiparous patients: a randomized controlled trial****Abstract:**

**Objective:** Carbetocin is a long-acting oxytocin analogue that can be used as a uterotonic agent in the management of postpartum hemorrhage. The purpose of this study was to compare the effectiveness of carbetocin (100 µg IV) with that of oxytocin (20U IV) in the prevention of postpartum bleeding in grand multiparous patients (five or more pregnancies).

**Design:** Prospective, randomized controlled trial.

**Population:** Patients with vaginal deliveries of singleton pregnancies ( $\geq 28$  weeks).

**Methods:** A total of 135 patients were selected to receive 100 µg of carbetocin in a single IV dose or 400 mU oxytocin/min (LR 1000 cc+20U oxytocin, 100 cc/h) at the end of the third stage of labor.

**Main outcome measures:** Postpartum hemorrhage despite the medication used, requiring the use of alternative measures.

**Results:** There were no statistically significant differences in the frequency of therapeutic failures or the need to transfuse blood products. The use of carbetocin was associated with a lesser need to manually explore the uterus (RR: 0.12; 95% CL 0.03–0.48). The incidence of adverse effects was similar in both groups. There were no differences in the effects of drugs on breastfeeding.

**Conclusions:** The use of a single IV dose of carbetocin is as effective as 20 IV units of oxytocin in the prevention of postpartum hemorrhage in grand multiparous women after vaginal delivery. The incidence of adverse effects and complications was similar in the two groups. Carbetocin should be considered a useful alternative to conventional uterotronics in the prevention of postpartum bleeding in grand multiparous patients.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La hemorragia posparto es una de las complicaciones más temidas en obstetricia. En términos generales e independientemente del país evaluado es una de las tres causas más frecuentes de morbilidad materna<sup>1</sup>. El riesgo dependerá de la capacidad de acceso a los servicios de salud adecuados, de la atención obstétrica y del mejor uso de medicamentos uterotónicos<sup>2</sup>.

Parte del manejo involucra reconocer de forma temprana a la paciente que tiene un mayor riesgo de presentar esta complicación. Se describen cuatro grandes causales de hemorragia posparto: atonía uterina, retención de productos de la concepción, laceraciones del canal del parto y coagulopatías. Sin embargo, del 80–90% corresponden al grupo de las atonías uterinas. Estas se presentan en el 2–8% de los partos<sup>3</sup>.

La literatura mundial describe múltiples factores de riesgo. Los más conocidos para el desarrollo de atonía uterina incluyen la sobredistensión uterina (embarazo múltiple, macrosomía fetal, polihidramnios) y el agotamiento muscular del útero (labores de parto prolongadas y multiparidad elevada)<sup>4</sup>. Este último punto ha sido causa de controversias para algunos investigadores.

La multiparidad ha sido reconocida como un elemento importante a considerar en la atención de la paciente embarazada desde su introducción en la literatura médica por Solomon en 1937<sup>5</sup>. Varios estudios la han descartado como un factor de riesgo<sup>6,7</sup>, señalando el bajo nivel socioeconómico de las pacientes como la verdadera causa de sus complicaciones obstétricas. Por el contrario, otros estudios realizados siguen dándole a la multiparidad un valor

importante en la escala de complicaciones que pueden acaecer en el posparto inmediato<sup>8–11</sup>.

En nuestra institución, una revisión reciente aún no publicada confirma la relación entre la hemorragia posparto y la paridad. La multiparidad, definida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (1993) como una para igual o mayor a 5, tiene un riesgo 2,8 veces mayor de hemorragia posparto ( $p<0,05$ ). Este hallazgo fue el fundamento principal para la ejecución del presente estudio.

Múltiples revisiones sistemáticas han demostrado que el uso de agentes uterotónicos de forma profiláctica reduce de forma significativa el riesgo de hemorragia posparto<sup>12</sup>. El medicamento más utilizado y estudiado con este propósito es la oxitocina y, actualmente, la OMS recomienda el uso de la misma para el manejo del tercer estadio de la labor de parto<sup>13</sup>.

En años recientes una opción adicional es el grupo de los agonistas de la oxitocina. La carbetocina, descrita por primera vez en 1987<sup>14</sup>, es un análogo sintético de la oxitocina de acción prolongada cuyo mecanismo de acción es unirse a los receptores de la musculatura lisa uterina produciendo contracciones rítmicas, aumento de las contracciones existentes y aumento del tono de la musculatura uterina. Tiene una vida media de 42 min y comienza su acción a los 2 min<sup>15</sup>. En un estudio del 2004 se encontró que el uso de 100 µg de carbetocina IM era igual de efectivo que una dosis de 10U de oxitocina, con una menor necesidad de intervenciones uterotónicas<sup>16</sup>. Otro estudio<sup>17</sup> describe una eficacia estadísticamente significativa mejor de la carbetocina en comparación con oxitocina en la prevención de hemorragia posparto, con similar perfil de seguridad. Recientemente otro estudio<sup>18</sup> comparó la eficacia de ambos productos en

la prevención de hemorragia poscesárea en un grupo de pacientes con, por lo menos, un factor de riesgo. Los autores concluyen que una sola dosis de carbetocina es igual de efectiva que una infusión continua de oxitocina en término del mantenimiento de una adecuada tonicidad uterina, limitar las pérdidas sanguíneas y tolerabilidad. Sin embargo, a nuestro entender, ningún estudio ha evaluado la eficacia profiláctica de ambos medicamentos en un grupo de alto riesgo para atonía uterina y hemorragia posparto como lo es de las grandes multíparas. Con este propósito se condujo el presente estudio aleatorizado controlado para comparar la eficacia en términos de prevención de hemorragia posparto en un grupo de pacientes de alto riesgo para esta complicación.

## Métodos

Este estudio prospectivo aleatorizado controlado fue llevado a cabo en la Maternidad del Hospital Santo Tomás, República de Panamá. Durante el período de estudio, de agosto de 2008 a agosto de 2009 se reclutaron 135 pacientes para el estudio que reunían los criterios de inclusión. Pacientes con embarazos únicos de 28 semanas o más y con paridad conocida mayor de 5 (grandes multíparas) eran elegibles para el estudio. Los criterios de exclusión incluían alergia conocida a la carbetocina, trastornos de la coagulación o desconocimiento de la paridad.

Se obtuvo el consentimiento informado de las pacientes elegibles para el estudio al momento del ingreso de la paciente en la Sala de Labor. Esto se debió a que muchas de estas pacientes llegaban con dilataciones avanzadas lo que permitía la lectura del documento solamente en esta sección. Las pacientes eran aleatorizadas a recibir una dosis única de 100 µg de carbetocina (1 cc) diluidos en 10 cc de Lactato Ringer, para pasar en un plazo no menor de un minuto, o 20 U de oxitocina en una infusión continua (20 U en 1.000 cc de Lactato Ringer) para pasar IV a 100 cc/h.

Las pacientes elegibles para el estudio eran conducidas en la Sala de Labor según las normas estandarizadas y establecidas en nuestra Institución. Se permitió el uso de oxitocina para la conducción de la labor en los casos donde era necesario el uso del mismo. Una vez la paciente alcanzaba el segundo estadio de la labor era pasada a la Sección de Expulsivo y se atendía el parto de la forma habitual. El tercer estadio de la labor era conducido bajo los principios del manejo activo y posterior a la salida de la placenta se interrumpía la oxitocina, si se había utilizado en la labor, y se aplicaba el medicamento designado en la aleatorización. Si la paciente debía ser interrumpida vía cesárea por razones obstétricas, era excluida del estudio.

Ante la sospecha o evidencia clínica de atonía uterina se permitía el uso de uterotónicos adicionales (prostaglandinas E1-1.000 µg vía rectal). Esto era claramente consignado en el formulario de recolección de datos y tabulado como falla terapéutica del producto. Los resultados primarios buscados eran la incidencia de hemorragia posparto a pesar del tratamiento preventivo (falla terapéutica), la necesidad de realizar revisiones manuales de cavidad y la necesidad de transfundir hemoderivados. Resultados secundarios

incluyeron el descenso de la leche en el puerperio inmediato y la necesidad de suplementar la lactancia.

Se llevó registro de la duración de la labor, de la necesidad de remoción manual de la placenta o de retención de restos de membranas ovulares. Se registró la frecuencia de efectos adversos (cefaleas, náuseas, vómitos, temblores o dolor) revisando las notas de enfermería e interrogando a la paciente antes de las 24 h posparto.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el programa Epi info, versión 3.5.1. Las diferencias entre ambos grupos fueron analizadas usando el test de chi cuadrado o el test de Fisher para datos categóricos. Cuando era apropiado se calculó el RR y los IC del 95%. El valor de p menor a 0,05 ( $p < 0,05$ ) fue considerado estadísticamente significativo. El estudio fue aprobado por el Comité de Estudios de Investigación del Hospital Santo Tomás. A todas las pacientes se les exigía su consentimiento informado antes de entrar al estudio.

## Resultados

En el período de estudio se registraron 12.906 partos (10.022 partos vaginales, 2.827 cesáreas). Del total de partos, 574 (4,3%) representaron a pacientes grandes multíparas y de estas, 451 (78,6%) tuvieron su parto vía vaginal. Muchas de estas pacientes no pudieron ser reclutadas por problemas técnicos (falta de la firma del consentimiento informado y partos expeditos o con dilatación muy avanzada a la llegada de la paciente a la Sala de Labor, lo que no permitió la inclusión de la paciente en el estudio). Se pudieron reclutar 144 pacientes, en quienes se dio la aleatorización en dos grupos (carbetocina:oxitocina) en una proporción 1:2. Cualquier causal de falla en el seguimiento del protocolo establecido obligaba a la exclusión de la paciente del estudio. Finalmente se pudieron reclutar 135 pacientes (45 carbetocina, 90 oxitocina).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas de los 2 grupos ([tabla 1](#)).

En la [tabla 2](#) se presentan los resultados primarios. Tres pacientes del grupo de oxitocina requirieron uterotónicos adicionales (misoprostol). La diferencia no fue estadísticamente significativa. Solamente tuvimos una paciente (grava 7), perteneciente al grupo de carbetocina, que requirió transfusión de una unidad de GRE por disminución del nivel de hemoglobina. Esta paciente no requirió transfusiones adicionales y evolucionó de forma satisfactoria. Esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. Sin embargo, si se tuvo que realizar un mayor número de revisiones manuales de cavidad en el grupo de oxitocina. Del total de pacientes que recibieron oxitocina, un 36,7% requirió una revisión manual, a diferencia de un 4,4% en el grupo de carbetocina. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (RR: 0,12; límite de confidencia 95% 0,03–0,48).

Los resultados secundarios se presentan en la [tabla 3](#). La carbetocina tiene similar capacidad que la oxitocina en promover el descenso de la leche en el puerperio inmediato. Cuatro pacientes del grupo de carbetocina necesitaron complementar la dieta del lactante con otros suplementos. Solamente 2 en el grupo de oxitocina presentaron este problema, más la diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 1** Características demográficas de la población en estudio

Característica	Oxitocina (n-90)	Carbetocina (n-45)
Edad (años) <sup>a</sup>	33,0 (5,2)	31,6 (5,5)
Edad Gestacional (semanas) <sup>a</sup>	38,6 (1,72)	38,6 (1,58)
Paridad (promedio) <sup>a</sup>	7 (1,1)	7 (1,8)
¿Conducción de la labor? <sup>b</sup>	59 (65,6)	34 (75,6)
Duración de la labor (minutos) <sup>a</sup>	192,8 (143)	254,3 (148)
Peso Fetal (gramos) <sup>a</sup>	3346 (508)	3305 (485)
Apgar (>7) a los 5 minutos <sup>b</sup>	90 (100)	45 (100)

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

<sup>a</sup> Valor presentado como promedio (DS).

<sup>b</sup> Valor presentado como número (%).

**Tabla 2** Resultados primarios

Variable evaluada	Oxitocina (n-90) <sup>a</sup>	Carbetocina (n-45)	<i>p</i> <sup>*</sup>
Falla Terapéutica (uso de uterotónicos adicionales)	3 (3,3)	0 (0)	0,29
Revisión manual de cavidad endouterina	33 (36,7)	2 (4,4)	<0,000
Transfusión de hemoderivados	0 (0)	1 (2,2)	0,33

<sup>a</sup> Valores presentados como número (%).

<sup>\*</sup> *p* < 0,05 (estadísticamente significativo).

**Tabla 3** Resultados secundarios

Variable evaluada	Oxitocina (n-90) <sup>a</sup>	Carbetocina (n-45)	<i>p</i> <sup>*</sup>
Descenso de la leche	88 (97,8)	45 (100)	0,44
Necesidad de administrar suplementos lácteos al neonato	2 (4,4)	4 (4,4)	0,65

<sup>a</sup> Valores presentados como número (%).

<sup>\*</sup> *p* < 0,05 (estadísticamente significativo).

**Tabla 4** Efectos Adversos

Variable evaluada	Oxitocina (n-90) <sup>a</sup>	Carbetocina (n-45)	<i>p</i> <sup>*</sup>
Nauseas	0 (0)	1 (2,2)	0,33
Vómitos	0 (0)	0 (0)	
Cefaleas	1 (1,1)	2 (4,4)	0,25
Dolor abdominal	1 (1,1)	0 (0)	0,66
Tremblores	0 (0)	0 (0)	
Prúrito	0 (0)	0 (0)	
Vértigo	0 (0)	1 (2,2)	0,33
Escalofríos	0 (0)	0 (0)	
Rubor facial	0 (0)	0 (0)	

<sup>a</sup> Valores presentados como número (%).

<sup>\*</sup> *p* < 0,05 (estadísticamente significativo).

Los efectos adversos se presentan en la tabla 4. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de náuseas, vómitos, cefaleas, dolor abdominal, temblores, prúrito, vértigo, escalofríos o rubor facial.

## Discusión

Este estudio mostró que el uso rutinario de una dosis única de carbetocina al momento del alumbramiento es tan efectivo como la infusión continua de oxitocina en la prevención de

hemorragia posparto vaginal en las pacientes grandes multíparas. Su eficacia y perfil de tolerancia es comparable al encontrado en otros estudios que han evaluado los mismos medicamentos, pero en otras situaciones clínicas<sup>16-18</sup>. Estos 2 hechos sugieren que la carbetocina puede ser una alternativa útil al uso de oxitocina para la prevención de hemorragia posparto.

El manejo activo del tercer estadio de la labor recomienda el uso de oxitócicos con la salida del hombro anterior, pero antes de la expulsión de la placenta. La literatura menciona casos de retención placentaria con la

administración de carbetocina de esta forma<sup>19</sup>, por lo que algunos investigadores han retrasado la aplicación del medicamento hasta después del alumbramiento<sup>16</sup>. Aún cuando otros estudios han aplicado la carbetocina siguiendo los lineamientos del manejo activo del tercer estadio de la labor sin diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de retención placentaria<sup>20</sup>, se decidió aplicar la carbetocina en nuestro estudio posterior al alumbramiento. A pesar de este cambio, no tuvimos una mayor incidencia de hemorragia posparto que la esperada con el manejo activo en este grupo de población.

Ambos productos tuvieron una muy baja incidencia de efectos adversos, sin diferencias significativas. La más frecuentemente descrita fue la cefalea (1% en el grupo de oxitocina, 4% en el de carbetocina). La incidencia de rubor facial, supuestamente aumentado en las usuarias de carbetocina<sup>19,21</sup>, fue relativamente baja y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de oxitocina.

La oxitocina es capaz de estimular la contracción de las células mioepiteliales del alveolo mamario, lo que facilita la liberación de la leche. No hay estudios científicos que hayan evaluado la capacidad de la carbetocina de promover el descenso de la leche, aunque una pequeña serie de 5 pacientes evidenció que una dosis de 70 µg de carbetocina IM es capaz de inducir el descenso de la leche en pacientes lactantes<sup>22</sup>. Los resultados obtenidos en este estudio no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al descenso de la leche o la necesidad de adicionar suplementos lácteos a la dieta del neonato.

## Conclusión

La carbetocina IV en dosis única es tan efectiva como la oxitocina en la prevención de hemorragia posparto en las pacientes grandes multiparas que presentan un parto vaginal. Sus efectos adversos son bajos y comparables a los esperados con el uso de oxitocina. Aún cuando es un fármaco más costoso, la carbetocina debe ser considerada una alternativa útil a los uterotónicos convencionales en el manejo del tercer estadio de la labor. Considerando que se administra en un menor volumen que la infusión continua de oxitocina, podría ser particularmente útil en las pacientes en donde la restricción de volumen es de vital importancia por las complicaciones asociadas a la excesiva administración de fluidos intravenosos. Estas patologías (preeclampsia, cardiopatía, historia sospechosa de edema agudo de pulmón) deberán ser estudiadas en futuras investigaciones, para decidir la utilidad y perfil de seguridad de la carbetocina en estos grupos de pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los Laboratorios Farmacéuticos Ferring, quienes nos donaron las ampollas de carbetocina necesarias para llevar a

cabo este proyecto. El autor quisiera agradecer la labor de los médicos funcionarios y residentes que laboraron en la Sala de Partos de la Maternidad del Hospital Santo Tomás durante la realización del estudio, por el apoyo brindado. Igualmente, al personal de enfermería de la Sala de Partos, quienes fueron un pilar importante en la ejecución de este estudio.

## Bibliografía

1. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research. *Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF, and UNFPA*. Geneva: WHO; 2004.
2. Geller SE, Adams MG, Kelly PJ, Kodkany BS, Derman RJ. Postpartum hemorrhage in resource-poor settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92:202–11.
3. Karlsson H, Pérez Sanz C. Hemorragia postparto. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(Supl. 1):159–67.
4. Macías EC. Sangramiento post parto. En: Vigil-De Gracia P, editor. *Obstetricia: Complicaciones en el embarazo. Primera edición*. Bogotá. Editorial Distribuna; 2008. p. 105–17.
5. Solomons B. The dangerous multipara. *Lancet*. 1934;2:8.
6. Evaldsen GR. The Grand Multipara in Modern Obstetrics. *Gynecology & Obstetrics Invest*. 1990;30:217–23.
7. Goldman GA, Kaplan B, Neri A, Hecht-Resnick R, Harel L, Ovadia J, et al. The Grand Multipara. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol*. 1995;61:105–9.
8. Mwambingu FT, Al Meshari AA, Akiel A. The problem of grandmultiparity in current obstetric practice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1988;26:355–9.
9. Evaldsen GR. The grand multipara in modern obstetrics. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30:217–23.
10. Shagufta Y, Beate D, Malana M, William G. Is grandmultiparity an independent risk factor for adverse perinatal outcomes? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2005;17:277–80.
11. Toohey S Juliaane, Keegan A, Kirk JR, Moragn A, Mark Francis J, Task S, et al. The “dangerous multipara”: Fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:683–6.
12. Cotter AM, Ness A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.
13. Gürmezoglu AM, Villar J, Ngoc NN, Piaggio G, Carroli G, Adeatoro L, et al. The WHO multicentre double-blind randomized controlled trial to evaluate the use of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet*. 2001;358:689–95.
14. Atke A, Vilhardt H. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine 90-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;115:155–60.
15. 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;47:528–40.
16. Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26:481–8.
17. 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;180:670–6.
18. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind randomised comparison of the

- effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing caesarean section. *J Perinatol.* 1998;18:202–7.
19. Van Dongen PWJ, Verbruggen MM, de Groot ANJA, van Rosmalen J, Sporken JMJ, Schulz M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77: 181–7.
20. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG.* 2006;113:1459–64.
21. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:60–7.
22. Silcox J, Schulz P, Horbay GL, Wassenaar W. Transfer of carbetocin into human breast milk. *Obstet Gynecol.* 1993;82:456–9.