

Usos y milagros de la Carbetocina en cesárea

Uses and miracles of Carbetocine in cesárea

Fabiana Verónica Delgado Troche¹

Resumen

La carbetocina es un análogo de la oxitocina de acción prolongada formulado para estimular contracciones uterinas de mayor intensidad y duración, uniéndose a los receptores de oxitocina en el miometrio. El uso profiláctico de carbetocina en la cesárea está asociado a una reducción con una reducción significativa en la necesidad de uterotónicos adicionales en comparación con la oxitocina, puede ser superior y más rentable que las convencionales combinaciones de fármacos uterotónicos para la prevención de hemorragia posparto en las diversas situaciones de cesárea (hipoxia, embarazo gemelar, retención placentaria, etc.).

Abstract

Carbetocin is a long-acting oxytocin analog formulated to stimulate uterine contractions of increased intensity and duration, binding to oxytocin receptors in the myometrium. The prophylactic use of carbetocin in caesarean section is associated with a significant reduction in the need for additional uterotonics compared to oxytocin, and may be superior and more cost effective than conventional combinations of uterotonic drugs for the prevention of postpartum hemorrhage in various situations. Caesarean section (hypoxia, twin pregnancy, placental retention, etc.)

Palabras clave:

Carbetocina, uterotónicos, cesárea

Keywords:

Carbetocin, uterotonics, caesarean section

INTRODUCCIÓN Y/O ANTECEDENTES

La carbetocina (1-deamino-1-carba-2-tirosina L(O-methyl) -oxytocin) es un análogo de la oxitocina de acción prolongada formulado para estimular las contracciones uterinas de mayor intensidad y duración, uniéndose a los receptores de oxitocina en el miometrio. La carbetocina tiene una estructura química similar a la oxitocina, pero con alteraciones, por lo que hay una vida media en circulación más larga que la oxitocina. Las diferencias estructurales a la oxitocina incluyen un grupo metilo en lugar de un enlace disulfuro y el reemplazo de la cisteína con un enlace de hidrógeno. Estas diferencias moleculares entre la carbetocina-oxitocina resultan en una mayor estabilidad y menor susceptibilidad al metabolismo de la molécula por las enzimas disulfuro y aminopeptídicas. La carbetocina es más efectiva que la oxitocina. Produce contracciones de mayor intensidad y amplitud y tiene una vida media de 41 min, en comparación con la oxitocina que es de 1 a 5 min. Las diferencias estructurales en la carbetocina producen respuestas uterinas prolongadas en comparación con la oxitocina, tanto en frecuencia como en amplitud de las contracciones.¹⁻²

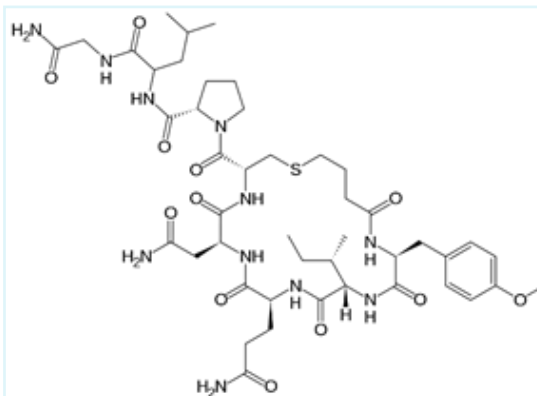


Figura 1. Estructura bioquímica de la carbetocina
Fuente: Bajcsy, AC; Szenci, O; Van der Weijden, GC; Doornenbal, A; Maassen, F; Bartyik, J; Taverner. «The effect of a single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows». Theriogenology 65 (2): 400-14. PMID 15993938. [20 de enero de 2006]

DESARROLLO

Acción:

El uso profiláctico de carbetocina en la cesárea es asociado a la reducción significativa en la necesidad de usar uterotónicos adicionales en comparación con

¹ Interna Caja Nacional de Salud, La Paz-Bolivia

Correspondencia a:

Fabiana Verónica Delgado Troche

ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0002-8535-1795>

E-Mail:

fabiana.veronica@hotmail.com

Telf. y Celular:

+591 77789579

Recibido:

02 de febrero de 2020

Aceptado:

16 de mayo de 2020

scientifica.umsa.bo

Fuente de Financiamiento
Autofinanciado

Conflicto de Intereses

La autora declara no tener conflictos de interés en la realización de este manuscrito.

REVIEW
ARTICLE

la oxitocina, puede ser superior y más rentable que las combinaciones convencionales de fármacos uterotónicos para la prevención de hemorragia posparto.²

Después de una inyección intravenosa, produce contracciones uterinas sostenidas en dos minutos, con una duración de aproximadamente seis minutos seguidos de contracciones rítmicas durante 60 min. Cuando la carbetocina es administrada por una inyección intramuscular, las contracciones uterinas sostenidas duran aproximadamente 11 min y las contracciones rítmicas duran 120 min. El fabricante de carbetocina recientemente produjo una carbetocina estable al calor, que ahora está disponible. Se encontró que esta carbetocina era estable a 30 °C por 3 años, a 40 °C por 6 meses, a 50 °C por 3 meses y a 60 °C por 1 mes.^{2,3,4}

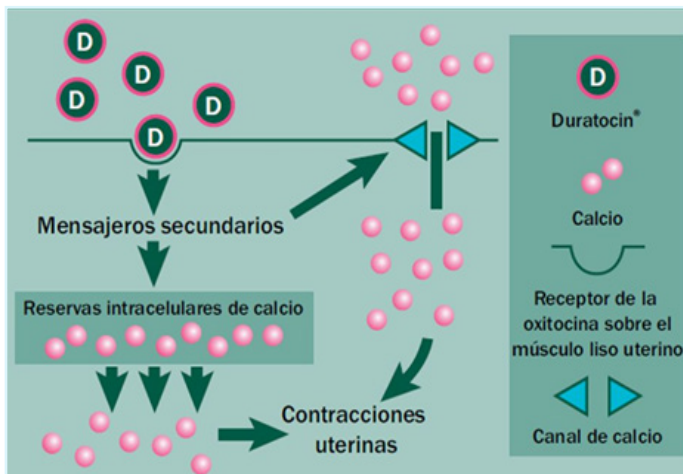


Figura 2. Acción bioquímica de la carbetocina

Fuente: SLIDEPLAYER [Internet]. Perú: Manejo de la hemorragia posparto Dr. José Manuel Vilchez Requejo, Hospital Sergio Bernales; c2018. [Consultado: 26 de enero del 2020]. Disponible en: <https://slideplayer.es/slide/11792974/>.

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) y Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una dosis de 100 ug en cesáreas basada en la eficacia demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, en estudios realizados el DE90 (dosis efectiva al 90 %) (IC 95 %) de carbetocina resultó ser 14, 8 (13, 7–15, 8) ug en mujeres con un IMC < 40kg/m² que no tenían antecedentes de exposición a la oxitocina. Últimamente en un consenso internacional se dio una declaración que proporciona orientación sobre el uso de agentes uterotónicos en cesárea, donde se estableció el potencial para una dosis reducida requerida, la cual fue de < 100 ug para mujeres de bajo riesgo, si tendrán una cesárea electiva; así como la posible necesidad de dosis más altas de uterotónicos en mujeres de mayor riesgo.⁴

Existe una incidencia cada vez mayor de hemorragia posparto en países desarrollados, y la obesidad materna se ha propuesto como factor contribuyente. La relación dosis-respuesta de la carbetocina en mujeres obesas todavía no se ha determinado. Los resultados secundarios incluyeron el uso de fármacos uterotónicos adicionales después de la operación, pérdida estimada de sangre y efectos adversos de la administración de carbetocina. La DE90 para carbetocina en mujeres obesas en cesárea electiva fue más baja que la dosis de 100 ug recomendada actualmente por la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá, pero es aproximadamente cuatro veces más alta que la DE90 demostrada previamente de 14, 8 ug en mujeres con masa corporal (índice < 40 kg/m²).⁵

Hemorragia:

Aproximadamente 14 millones de mujeres en todo el mundo sufren de hemorragia posparto (HPP) cada año y esta es la principal causa de

mortalidad materna, representando aproximadamente el 35 % de todas las muertes maternas en todo el mundo. Además, una revisión de los datos de la base de datos de resumen de descargas del Instituto Canadiense de información de salud entre 2002/2003 y 2010/2011 atribuyó 1, 6 muertes por 100 000 partos a HPP. En consecuencia, la Organización Mundial de la Salud recomienda el manejo activo de la tercera etapa del parto, incluso en mujeres con bajo riesgo de. La administración profiláctica de fármacos uterotónicos después del parto es la intervención principal del tratamiento activo.^{5,6,7}

La hemorragia posparto es la principal causa de mortalidad materna en todo el mundo y hoy en día se realiza la administración profiláctica de fármacos uterotónicos. Se recomienda el uso de carbetocina como un uterotónico, pero la dosis mínima efectiva no se ha verificado. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, en mujeres con bajo riesgo de hemorragia posparto comparando la eficacia de dos dosis de carbetocina intravenosa (20 ug y 100 ug) en mujeres sometidas a cesárea electiva. La carbetocina se administró durante la fase de entrega del hombro superior del neonato. El tono uterino fue evaluado por el obstetra 2 min y 5 min después de la administración de carbetocina de acuerdo con una escala de calificación numérica de 10 puntos (0 = útero atónico y 10 = útero firme). Los resultados secundarios incluyeron: tono uterino a los 5 min; uso de productos electrónicos adicionales dentro de las 24 hrs.; pérdida de sangre; y efectos adversos. El límite inferior del IC 95 % unilateral para la diferencia media estaba fuera del margen de no inferioridad (en 1.1; p = 0,11), lo que significa que la inferioridad de carbetocina 20 ug en comparación con carbetocina 100 ug no se pudo confirmar. Sin embargo, las medidas de resultado secundarias del tono uterino a los 5 min., la pérdida de sangre y el uso de uterotónicos adicionales son similares en ambos grupos.⁵⁻¹⁰

Un estudio en Panamá mostró que la edad gestacional promedio de las mujeres del estudio en el grupo de carbetocina fue de 37, 44 semanas y 36, 93 semanas en el grupo de oxitocina, que es casi similar a este estudio; 38, 8 ± 1,3 semanas en el grupo de carbetocina y 39 ± 1, 5 semanas en el grupo de oxitocina.8-9 También mostraron que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio con respecto a la aparición de efectos adversos de ambos fármacos. En el presente estudio, no se observaron efectos adversos importantes en ambos grupos. En este estudio, solo el 2,1 % en el grupo de carbetocina necesitó transfusión de sangre, pero en el grupo de oxitocina se requirió transfusión de sangre para el 17 % de los pacientes, lo cual fue casi similar a un estudio previo. El estudio actual mostró que ninguno de los pacientes del grupo de carbetocina requirió uterotónicos adicionales, mientras en el grupo de oxitocina se requirió uterotónicos adicionales para el 25, 5 % de los pacientes. También se encontraron resultados similares en estudios previos. La aparición de HPP fue menor en el grupo de carbetocina de este estudio. Este resultado fue similar a un estudio aleatorizado doble ciego prospectivo previo realizado en Egipto.⁹ La Hemorragia posparto primaria (HPP) es la forma más común de hemorragia obstétrica mayor es la causa más común de morbilidad materna en los países desarrollados y una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El punto más común en el que HPP ocurre durante la tercera etapa del parto, cuando el útero puede perder repentinamente su capacidad de contraerse. Alrededor del 80 % de los casos de hemorragia posparto ocurren debido a atonía uterina. El sangrado debido a atonía uterina puede prevenirse con un fármaco uterotónico eficaz. Los resultados prometedores sugieren que la carbetocina parece ser un nuevo fármaco eficaz para la prevención de la HPP en el parto por cesárea. Una dosis única de 100 microgramos de carbetocina IV es más efectiva que la oxitocina para mantener un tono uterino adecuado, disminuye la pérdida de sangre y previene la hemorragia posparto en mujeres sometidas a parto por cesárea. La carbetocina puede considerarse como un buen agente uterotónico sobre la oxitocina para la prevención de la HPP primaria en la cesárea. La carbetocina estable

al consumo se ha agregado a la Lista de medicamentos esenciales de la OMS de uteróticos para la prevención del sangrado excesivo después del parto.^{7,11}

Las pautas de la OMS recomiendan la carbetocina termoestable para la prevención de la HPP en entornos donde la oxitocina no está disponible o su calidad no puede garantizarse, y donde su costo es comparable a otros uteróticos efectivos. La carbetocina estable al calor fue desarrollada por Ferring Pharmaceuticals para abordar las limitaciones en la refrigeración y el transporte de medicamentos por cadena de frío en los países de ingresos bajos y medianos bajos.⁹

En estudios recientes se llegó a la conclusión que los agentes fueron generalmente eficaces para prevenir el sangrado excesivo en comparación con ningún tratamiento farmacológico uterótico. La combinación de Ergometrina más oxitocina, carbetocina; y misoprostol más oxitocina puede tener algunos beneficios adicionales en comparación con la oxitocina estándar actual. Sin embargo, las combinaciones están asociadas con efectos secundarios significativos en comparación con la oxitocina. La carbetocina puede tener algunos beneficios adicionales en comparación con la oxitocina y su uso parece no tener efectos secundarios.¹²

Retención Placentaria:

La placenta retenida se puede definir como falta de expulsión de la placenta dentro de los 30 minutos posteriores al parto. Es una causa importante de mortalidad y morbilidad materna en todo el mundo en desarrollo. Un estudio comparó la eficacia de la inyección de carbetocina en la vena intraumbilical versus oxitocina en el tratamiento de la placenta retenida. Se incluyeron un total de 200 mujeres en este estudio. Se dividieron en dos grupos de 100 mujeres: el primer grupo recibió una inyección en la vena intra-umbilical de 1 mL de carbetocina (que contiene 100 µg de carbetocina) diluida en 20 mL de solución salina normal al 0,9 % y el segundo grupo recibió una inyección en la vena intra-umbilical de 20 UI de oxitocina diluida en 20 mL de solución salina normal al 0,9 %. Resultados: la pérdida total de sangre (mL) y la duración de la tercera etapa del parto (minutos) fueron significativamente menores en el grupo de carbetocina en comparación con el grupo de oxitocina. La concentración de hemoglobina (Hb) postoperatoria ("g/dL") fue significativamente mayor en el grupo de carbetocina. También hubo una diferencia muy significativa entre ambos grupos con respecto al cambio en la concentración de Hb ("g/dL") con menos cambio en el grupo de carbetocina. La necesidad de fármacos uteróticos adicionales después del parto placentario y la aparición de hemorragia posparto y la necesidad de transfusiones de sangre fueron significativamente menores en el grupo de carbetocina. La conclusión de los investigadores es que la carbetocina intra-umbilical es más efectiva que la oxitocina intra-umbilical como método para el manejo de la placenta retenida, así también la parece tener un perfil de seguridad hemodinámica aceptable en comparación con la segunda.^{13,14}

Embarazo Gemelar

En la actualidad se cuenta con un par de estudios clínicos prospectivos sobre el uso de Carbetocina versus oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto en el embarazo gemelar pretérmino tardío después de una cesárea.^{14,17}

Un estudio comparó la efectividad y la seguridad de la infusión de carbetocina versus oxitocina en la prevención de la hemorragia posparto (HPP) en mujeres con embarazo gemelar pretérmino tardío que se someten a cesárea. Se realizó un estudio clínico prospectivo desde junio de 2014 hasta agosto de 2015. La pérdida de sangre promedio durante la cesárea fue mayor en el grupo de oxitocina en comparación con la

carbetocina (685 ± 350 vs. 782, 8 ± 370 mL P > 0,05). El incidente de HPP primaria (> 1000 mL) en el parto por cesárea fue menor en el grupo de carbetocina versus el grupo de oxitocina (3,33 vs. 11,76 %, P < 0,05). La diferencia entre los niveles de hemoglobina 24 hrs. después del parto no fue significativamente menor en el grupo de carbetocina (P > 0,05). La necesidad de otros agentes uteróticos en la carbetocina fue menor que en la oxitocina (23,33 vs. 35,29 %, P < 0,05). Este estudio encontró que la carbetocina era una opción aceptable con la reducción de la HPP en comparación con la oxitocina en el embarazo gemelar prematuro tardío que se sometió a cesárea, y ambos tenían un perfil de seguridad similar con un efecto hemodinámico menor.^{19,20}

Cada seis minutos, una madre muere de hemorragia posparto (HPP) en países de bajos y medianos ingresos, a menudo en la plenitud de su vida y a menudo dejando atrás a una familia joven. Para prevenir la HPP, la administración de rutina de un agente contractor del útero ("uterótico") es una práctica estándar en todo el mundo. La oxitocina es el agente uterótico estándar recomendado para este propósito, y se recomienda para todas las mujeres que dan a luz. La oxitocina es problemática ya que requiere almacenamiento y transporte en frío, y en entornos de bajos recursos, la cadena de frío no está comúnmente disponible. Por lo tanto, el uso de carbetocina termoestable en estos entornos puede ser ventajoso. La carbetocina termoestable es una alternativa prometedora a la oxitocina. Debido a su estabilidad al calor, puede superar los problemas persistentes con la calidad de la oxitocina, ya que no requiere cadena de frío para el almacenamiento y el transporte. Considerando la totalidad de la evidencia, parece tener algún efecto deseable adicional en comparación con la oxitocina y un perfil de efectos secundarios muy favorable similar a la oxitocina. Sin embargo, debido a que la carbetocina cuesta 20 veces más que la oxitocina y aún no está ampliamente disponible, la oxitocina sigue siendo el pilar principal para la prevención de la HPP.^{21,22}

DISCUSIÓN

La HPP es la razón más común por la que las madres mueren durante el parto en todo el mundo. Aunque la mayoría de las mujeres tendrán sangrado moderado al nacer, otros pueden sangrar en exceso y esto puede suponer un grave riesgo para su salud y su vida. Para reducir el sangrado excesivo, la administración rutinaria de un medicamento para contraer el útero (uterótico) se ha convertido en una práctica estándar en todo el mundo.¹²

La carbetocina es una alternativa prometedora a la oxitocina. Debido a su nueva termoestabilidad, puede superar los problemas persistentes con la calidad de la oxitocina, ya que no requiere una cadena de frío para el almacenamiento y transporte. Considerando la totalidad de la evidencia, la carbetocina tiene algunos efectos deseables adicionales en comparación con la oxitocina y un perfil de efectos secundarios muy favorable similares a la oxitocina. Sin embargo, porque la carbetocina es significativamente más costosa que la oxitocina y todavía no está ampliamente disponible, la oxitocina sigue siendo el pilar principal para la prevención de la HPP. Sin embargo, esto puede cambiar ya que la OMS ha firmado un memorando de entendimiento con el fabricante proporcionará carbetocina para el sector público de países de ingreso medio a bajo a un nivel de precios similar al de oxitocina. Actualmente, la carbetocina se está registrando en 90 de estos países para que estén disponibles y mejoren el acceso a este agente uterótico que salva vidas.²

La adición de la carbetocina estable al calor de la OMS a la Lista de medicamentos esenciales nos acerca un paso más para abordar esta afección potencialmente mortal que afecta a miles de mujeres y sus familias.³⁻⁶

Todos los estudios analizados han demostrado que la carbetocina es superior a la oxitocina en la prevención de la HPP en embarazo gemelar tardío pretérmino después de un parto por cesárea con al menos un factor de riesgo para tal complicación. Este hecho puede explicarse por la vida media más larga conocida de la carbetocina en comparación con la de la oxitocina, causando una respuesta uterina mayor, en términos de frecuencia y amplitud de las contracciones²²

CONCLUSIONES

La carbetocina y sus diversas acciones benéficas durante las cesáreas en sus distintas situaciones; la convierte en el fármaco de elección para este tipo de procedimientos reduciendo un alto porcentaje de morbilidad fetal por las principales causas.

La carbetocina reduce el uso de oxitocina adicional después de la cesárea. Es una mejor alternativa a la oxitocina tradicional en prevención de la HPP en embarazo tardío gemelar prematuro con al menos un riesgo factor para tal complicación, y ambos tienen efectos adversos similares, por lo que puede convertirse en el medicamento de elección para las mujeres con trastornos hipertensivos o problemas cardíacos²²

REFERENCIAS

1. Meshykhi, L. S., Nel, M. R., & Lucas, D. N. (2016). The role of carbetocin in the prevention and management of postpartum haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 28, 61–69. doi:10.1016/j.ijoa.2016.10.003
2. Gallos ID, Coomarasamy A. Carbetocin: Worth the extra expense? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2019; 61(xxxx):55–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.04.001>
3. Buonaguro EF, Morley-Fletcher S, Avagliano C, Vellucci L, Iasevoli F, Bouwalerh H, et al. Glutamatergic postsynaptic density in early life stress programming: Topographic gene expression of mGlu5 receptors and Homer proteins. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2020;96 (July 2019):109725. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109725>
4. Brennan AP, Eskander A, Zois J, Burns AT. An Unusual Case of Shock Following an Elective Caesarean Delivery. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2020; 42(1):88–91.
5. Kim M La, Hur YM, Ryu H, Lee MJ, Seong SJ, Shin JS. Clinical outcomes of prophylactic compression sutures for treatment of uterine atony during the cesarean delivery of twins. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):40.
6. Mitra AN, Patrick HS, Ananth CV, Schuster M. 645: Optimal pharmacologic intervention for the management of retained placenta: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020; 222(1):S411. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.660>
7. Bennink C. et al. Orally disintegrating solid pharmaceutical dosage unit containing a partus control substance. Patent Application Publication. USA.2017;1.
8. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J obstet gynaecol can* 2011; 33(11):1099–1104.
9. Kabir N, Akter D, Daisy TA, Jesmin S, Razzak M, Tasnim S, et al. Efficacy and safety of carbetocin in comparison to oxytocin in the active

management of third stage of labour following vaginal delivery: An open label randomized control trial. *Bangladesh J Obstet Gynecol*. 2015; 30(1):3–9.

10. Abdelhamid et al. Carbetocin versus oxytocin during CS with high risk of PPH *Menoufia Medical Journal*, Volume 32 | Number 4 | October-December 2019
11. WHO. WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277276/9789241550420-eng.pdf?ua=1> Last accessed: July 2019
12. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, Williams MJ, Diaz V, Pasquale J, Chamillard M, Widmer M, Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Althabe F, Gülmezoglu AM, Vogel JP, Oladapo OT, Coomarasamy A. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD011689. DOI: 10.1002/14651858.CD011689.pub3.
13. Number H, Registrar S. Cardiac Disease in pregnancy – intrapartum management plan. 2020;(July 2018):6–7.
14. Salem MAA, Saraya YS, Badr MS, Soliman AZM. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc* [Internet]. 2019; 21(November 2018):21–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2019.05.002>
15. Azzam AAA, Behgat DMR, Shahin RMH, Nasralla RMA. Association study between polymorphisms of dopamine transporter gene (SLC6A3), dopamine D1 receptor gene (DRD1), and autism A. *J Med Sci Res*. 2018; 1(1):26–9.
16. Ward SA, Kirkwood RN, Plush KL. Effects of oxytocin and carbetocin on farrowing performance. *Anim Reprod Sci*. 2019; 205(November 2018): 88–93.
17. Onwochei DN, Van Ross J, Singh PM, Salter A, Monks DT. Carbetocin reduces the need for additional uterotonics in elective caesarean delivery: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Int J Obstet Anesth* [Internet]. 2019; 40:14–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2019.06.007>
18. Drew T, Balki M, Farine D, Ye XY, Carvalho JCA. Carbetocin at elective caesarean section: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose in obese women. *Anaesthesia*. 2019; 1–7.
19. Tabl S, Balki M, Downey K, Tomlinson G, Farine D, Seaward G, et al. Uterotonics in elective caesarean delivery: a randomised non-inferiority study comparing carbetocin 20 µg and 100 µg. *Anaesthesia*. 2019; 74(2):190–6.
20. Chin CY, Tipton KA, Farokhyfar M, Burd EM, Weiss DS, Rather PN. A high-frequency phenotypic switch links bacterial virulence and environmental survival in *Acinetobacter baumannii*. *Nat Microbiol* [Internet]. 2018; 3(5):563–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-018-0151-5>
21. Ruiz-ortega MG. Effects of Early and Late Escherectomy in Burned Patients Efeitos da escherectomia precoce e tardia em pacientes queimados. 2017; 3: 131–47.
22. Ashraf M. Kansouha, Mohamed A. El Naggar. Carbetocin versus oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage in late preterm twin pregnancy following cesarean section: a prospective clinical study. *Journal of Medicine in Scientific Research*. 2019.