

Estrategias en la prevención y manejo de la hemorragia posparto: uso de uterotónicos

Strategies in the prevention and management of postpartum hemorrhage: use of uterotonics

Ricardo Serna-Muñoz*, Ma. Fernanda Ramírez-Valencia, Jonathan A. Gómez-Santillán, Ma. Fernanda Figueroa-Caballero y Ma. Fernanda Alarcón-Trejo

Servicio de Anestesiología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

La hemorragia posparto (HPP) continúa siendo una de las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad materna. La atonía uterina representa el principal mecanismo subyacente, y el uso oportuno de agentes uterotónicos es clave en su prevención y manejo. Este artículo presenta una revisión detallada de los principales fármacos uterotónicos, incluyendo oxitocina, carbetocina, alcaloides del cornezuelo de centeno, prostaglandinas y calcio intravenoso, con énfasis en su farmacodinamia, farmacocinética, indicaciones clínicas y efectos adversos. Se discuten las diferencias en la dosificación recomendada para cesáreas electivas e intraparto, así como en pacientes con obesidad mórbida. Se destacan las ventajas de la carbetocina en contextos con recursos limitados y el potencial del calcio como coadyuvante, aunque aún sin evidencia robusta para su uso sistemático. Además, se aborda la importancia de protocolos estandarizados para el uso secuencial de uterotónicos de primera y segunda línea, con el fin de optimizar los resultados maternos y reducir la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Este análisis proporciona herramientas prácticas para mejorar la atención obstétrica basada en evidencia, especialmente en escenarios quirúrgicos. Se concluye que la individualización del tratamiento y la implementación institucional de guías claras son esenciales para mejorar los desenlaces en la HPP.

Palabras clave: Uterotónicos. Hemorragia posparto. Oxitocina. Carbetocina. Tratamiento farmacológico.

Abstract

Postpartum hemorrhage (PPH) remains one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. Uterine atony is the primary underlying mechanism, and timely use of uterotonic agents is critical for its prevention and management. This article offers a comprehensive review of the main uterotonics, including oxytocin, carbetocin, ergot alkaloids, prostaglandins, and intravenous calcium, focusing on their pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical indications, and side effects. It addresses dosing differences in elective vs. intrapartum cesarean sections and in patients with morbid obesity. Carbetocin is highlighted for its utility in low-resource settings, while intravenous calcium shows promise as an adjunct, though lacks robust evidence for routine use. The importance of standardized protocols for sequential use of first- and second-line uterotonics is emphasized to optimize maternal outcomes and reduce the need for surgical interventions. This analysis provides practical, evidence-based tools to enhance obstetric care, particularly in surgical settings. The article concludes that individualized treatment and institutional implementation of clear guidelines are essential strategies to improve outcomes in PPH management.

Keywords: Uterotonics. Postpartum hemorrhage. Oxytocin. Carbetocin. Pharmacologic management.

*Correspondencia:

Ricardo Serna-Muñoz
E-mail: serna.971@gmail.com

Fecha de recepción: 05-04-2025

Fecha de aceptación: 12-08-2025

DOI: 10.24875/AMH.25000008

Disponible en internet: 14-11-2025

An Med ABC. 2025;70(4):307-318

www.analesmedicosabc.com

0185-3252 / © 2025 Asociación Médica del Centro Médico ABC. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hemorragia obstétrica, y en particular la hemorragia posparto (HPP), es una de las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad materna¹. Actualmente sigue siendo la causa directa más frecuente de muerte materna, representando aproximadamente una cuarta parte de las muertes maternas y de los resultados adversos graves para la salud materna. La atonía uterina es la causa más común de HPP, y estudios poblacionales junto con ensayos clínicos globales sugieren que la atonía representa entre el 30 y el 80% de todos los casos de HPP^{1,2}.

La incidencia de la HPP varía notablemente entre regiones: se observa la prevalencia más alta en África y la más baja en Asia². En el mundo, la hemorragia es la causa de aproximadamente el 27.1% de las muertes maternas, lo que la convierte en la principal causa de mortalidad materna. En México, las zonas rurales y marginadas presentan mayores tasas de complicaciones obstétricas debido a la falta de acceso a atención médica adecuada y oportuna. A pesar de los esfuerzos por reducir estas defunciones, en 2020 la hemorragia obstétrica fue la causa de una porción significativa de las más de 700 muertes maternas en el país³.

El primer obstáculo para dimensionar el problema y los factores de riesgo de la HPP es la ausencia de una definición universal. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Reino Unido y el Colegio Francés de Ginecólogos y Obstetras la definen como la pérdida de al menos 500 ml de sangre del tracto genital dentro de las 24 h posteriores al nacimiento, independientemente de si el parto fue vaginal o por cesárea.

En contraste, las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) definen la HPP como la pérdida de al menos 500 ml en un parto vaginal o 1,000 ml en una cesárea.

Por su parte, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) refiere que es la pérdida acumulada de al menos 1,000 ml de sangre, o cualquier cantidad si está acompañada de signos o síntomas de hipovolemia, dentro de las 24 h posteriores al nacimiento.

Según las Normas Oficiales Mexicanas y las guías de práctica clínica, las definiciones de hemorragia obstétrica y HPP son las siguientes³:

- Hemorragia obstétrica. «Es la pérdida de sangre que ocurre durante el embarazo, parto o puerperio, que puede manifestarse a través de los genitales externos o internamente hacia la cavidad peritoneal.

Se considera significativa cuando la pérdida supera los 500 ml después de un parto vaginal o los 1,000 ml tras una cesárea».

- HPP. «Se refiere a la pérdida de sangre que ocurre después del parto. Tradicionalmente, se define como una pérdida superior a 500 ml tras un parto vaginal y más de 1,000 ml después de una cesárea. Sin embargo, cualquier cantidad de sangrado que provoque inestabilidad hemodinámica en la paciente debe considerarse anormal y requiere atención inmediata».

Se ha observado que los malos resultados clínicos tras la hemorragia obstétrica están relacionados con el tratamiento tardío, la falta de disponibilidad de productos sanguíneos, una estimación inexacta de la pérdida de sangre, la ausencia de protocolos, una comunicación deficiente entre el equipo de atención, y el apoyo organizativo insuficiente^{2,4-7}.

Es importante considerar que los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden enmascarar los signos de hipovolemia, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento de la pérdida de sangre. La estimación visual de la pérdida de sangre es, a menudo, inexacta, debido a la contaminación con líquido amniótico o a la posibilidad de que la sangre esté oculta internamente o en los paños. Una observación clínica cuidadosa y un alto índice de sospecha son esenciales para detectar y tratar la hemorragia obstétrica de manera oportuna^{6,7}.

La evaluación de la eficacia y seguridad de los diferentes uterotónicos es crucial para optimizar los protocolos de manejo de la hemorragia obstétrica. Agentes como la oxitocina, el misoprostol y la carbetocina han demostrado efectividad, aunque presentan perfiles específicos de acción, costo y disponibilidad. La adecuada selección y uso de estos medicamentos permiten una atención obstétrica más segura y eficiente, mejorando los resultados maternos y reduciendo las complicaciones asociadas a la hemorragia^{2,8}.

Este artículo se propone analizar las principales características de los uterotónicos disponibles y su impacto en la reducción de la hemorragia obstétrica, proporcionando una revisión exhaustiva que facilite la implementación de mejores prácticas en entornos clínicos.

Agentes uterotónicos

Son fármacos de diferentes grupos, que van a lograr aumentar la fuerza, frecuencia y/o efectividad de las contracciones uterinas, tanto para la inducción o conducción del trabajo de parto (o aborto), como para disminuir el sangrado durante el trabajo de parto. Es

común administrar un medicamento uterotónico de manera profiláctica durante la tercera etapa del trabajo de parto o posterior a la cesárea. Sin embargo, la práctica clínica y la investigación presentan una considerable heterogeneidad, con una gran variabilidad. Para iniciar el abordaje de los uterotónicos, lo dividiremos en los de primera y segunda línea^{9,10}.

Medicamentos de primera línea

Un uterotónico administrado profilácticamente en la tercera fase del trabajo de parto como una estrategia activa para establecer el tono uterino y prevenir la HPP primaria, que suele ser oxitocina o carbetocina.

Oxitocina

La oxitocina es una hormona peptídica con un papel fundamental en el parto y la lactancia. Se sintetiza en el hipotálamo, específicamente en los núcleos supraóptico y paraventricular, y se libera desde la hipófisis posterior al torrente sanguíneo. Los receptores de oxitocina están ampliamente distribuidos en el cuerpo, incluyendo el miometrio, el endometrio, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Se aumenta su expresión en el útero alrededor de la semana 13 de gestación, y se produce un aumento dramático durante las semanas 34 a 37^{11,12}.

Por medio de la unión a un receptor tipo proteína G y a un sistema de segundos mensajeros, eleva el calcio intracelular, este incremento activa la cinasa de la cadena ligera de miosina, lo que favorece la fosforilación de la miosina y la formación de actomiosina, desencadenando contracciones uterinas. Además, posee actividad en múltiples órganos y sistemas, con funciones que van desde la neuromodulación hasta la recuperación miocárdica después de un infarto.

Es el uterotónico más frecuentemente utilizado. En dosis bajas induce contracciones uterinas rítmicas similares a las del trabajo de parto espontáneo, mientras que con dosis elevadas provoca contracciones uterinas continuas, lo cual también produce el riesgo de taquiflaxia y rotura uterina iatrogénica en la inducción o conducción del trabajo de parto. Sin embargo, es también ese mecanismo con el que logra aumentar el tono en la tercera fase del trabajo de parto y el puerperio para controlar la HPP. La vida media de la oxitocina es corta, por lo que suele administrarse como bolo intravenoso seguido de una infusión continua para mantener el tono uterino adecuado. La administración

intramuscular (IM) tiene un tiempo de latencia de 3 a 5 min y su actividad uterina puede durar de 2 a 3 h¹³.

Oxitocina en cesárea electiva o parto

En años recientes, diversos estudios han evaluado la dosis-respuesta de la oxitocina intravenosa administrada profilácticamente durante la tercera etapa del trabajo de parto¹⁴⁻¹⁶. Los resultados sugieren que la dosis efectiva para lograr un tono uterino adecuado es considerablemente menor que las dosis históricamente utilizadas, que solían incluir bolos de hasta 10 UI de oxitocina intravenosa (IV). En pacientes sometidas a cesárea electiva, la dosis efectiva estimada en el 90% de las pacientes¹⁷ para alcanzar un tono uterino satisfactorio con un bolo único de oxitocina es de 0.35 UI.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y de dosis-respuesta, no se observaron diferencias significativas en el tono uterino entre bolos IV de oxitocina de 0, 0.5, 1, 3 y 5 UI. Las tasas de respuesta, definidas como un tono uterino adecuado, fueron del 73, 100, 93, 100 y 93%, respectivamente. Sin embargo, la incidencia de hipotensión fue mayor después de administrar un bolo de 5 UI en comparación con el placebo. De forma similar, en un estudio comparativo de oxitocina IV en dosis de 5, 10, 15 y 20 UI se observó un efecto de meseta después de 5 UI, sin diferencias significativas en el tono uterino entre los grupos de estudio^{13,17-19}.

En mujeres con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥ 40 kg/m²), la dosis efectiva en el 95% (ED90) estimado para la oxitocina profiláctica fue de 0.75 UI (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.5 a 0.93), necesario para lograr un tono uterino adecuado. En general, estos estudios sugieren que un bolo de 1 UI de oxitocina es suficiente para obtener un tono uterino inicial adecuado en cesáreas electivas en mujeres sanas y sin complicaciones bajo anestesia neuroaxial. Dosis superiores a 5 UI no ofrecen beneficios adicionales y pueden aumentar los efectos adversos¹⁹.

De acuerdo con esta información, podemos considerar una dosis inicial en bolo IV de 0.35-1.0 UI, sin sobrepasar el límite de 5 UI, para la prevención activa de la tercera etapa del trabajo de parto. Ya sea en parto o cesárea electiva, incluyendo pacientes con obesidad mórbida.

Infusión de oxitocina

Como muchos otros medicamentos con riesgos asociados a la sobredosificación y con una vida media corta, el manejo de infusiones IV de oxitocina, posterior

al bolo inicial, supone un control mucho más cuidadoso de los objetivos y riesgos. Si se requiere reducir el efecto, al pausar la infusión, en pocos minutos podemos tener una atenuación.

En dos estudios de diseño similar, la ED90 de una infusión de oxitocina IV fue de 0.29 UI/min = 17.4 UI/h (IC 95%: 0.15 a 0.43)^{17,19}.

Un estudio comparativo de infusión de oxitocina tras un bolo inicial de 1 UI evaluó una tasa de infusión alta (15 UI/h = 0.25 UI/min) vs. una baja (2.5 UI/h = 0.04 UI/min), sin encontrar diferencias significativas en el tono uterino o en la pérdida de sangre, lo cual sugiere que una infusión a baja tasa es suficiente tras el bolo inicial.

En otro estudio, la ED95 de la infusión fue de 7.7 UI/h = 0.13 UI/min (IC 95%: 5.8 a 12.7)²⁰.

En América del Norte es común administrar oxitocina mediante infusiones rápidas no reguladas, como 30 UI en 500 ml de solución cristalóide, en lugar de administrarla en bolos¹⁶. Estas infusiones rápidas, destinadas a iniciar el tono uterino, deben diferenciarse de las infusiones a velocidad más baja utilizadas para el mantenimiento del tono.

Dos estudios de búsqueda de dosis han estimado las velocidades óptimas de infusión de oxitocina para alcanzar un tono uterino adecuado. George et al. determinaron que la ED90 de una infusión para lograr contracción uterina adecuada a los 4 min del parto fue de 0.29 UI/min o 17.4 UI/h. La evaluación del tono a los 4 min sugiere que la dosis total administrada en ese momento equivale a aproximadamente 1 UI, consistente con estudios que utilizan una dosis única en bolo^{17,20}.

La duración óptima de la infusión de oxitocina tras el inicio del tono uterino adecuado es desconocida. Un momento conveniente para reconsiderar la infusión es al momento del alta de la recuperación postoperatoria.

La infusión de oxitocina podría sustituir el bolo inicial, con una dosis de 0.29 UI/min, es decir, 17.4 UI en una solución de 500 ml calculada para la primera hora, a partir de que se produce el nacimiento del producto. Mientras que las infusiones de mantenimiento posterior a un bolo inicial estarían en un rango de 0.04 a 0.13 UI/min, es decir, 2.5 a 7.7 UI en una solución calculada para la primera hora.

Oxitocina para cesárea intraparto

Las mujeres que reciben oxitocina para la conducción del trabajo de parto constituyen un subgrupo de pacientes con menor respuesta a la oxitocina, probablemente debido a la desensibilización de los receptores causada por una exposición prolongada o a dosis

altas. En cesáreas intraparto por detención del trabajo de parto, la ED90 estimada de un bolo de oxitocina para alcanzar un tono uterino adecuado a los 3 min fue de 2.99 UI (IC 95%: 2.32-3.67), una dosis nueve veces mayor que la requerida en cesáreas electivas²¹.

De manera similar, la ED90 de una infusión de oxitocina para lograr un tono satisfactorio a los 4 min después del parto en mujeres en trabajo de parto fue de 0.74 UI/min = 44.4 UI/h (IC 95%: 0.56-0.93), casi tres veces mayor que el requerido en pacientes sin trabajo de parto. Además, el 34% de las mujeres en trabajo de parto necesitaban agentes uterotónicos adicionales, en comparación con solo el 8% en mujeres sin trabajo de parto. Estos resultados indican que se requieren dosis iniciales más altas de oxitocina en pacientes sometidas a cesáreas intraparto debido a la detención del trabajo de parto²¹.

En consecuencia, en aquellas pacientes que presentan una falla en la inducción o conducción del trabajo de parto y que son sometidas a cesárea, se debe considerar una dosis en bolo IV de 3 UI y un mantenimiento con infusión de 0.74 UI/min, es decir, 44.4 UI en una solución, calculada para la primera hora.

CARBETOCINA

Es un análogo sintético de la oxitocina con un inicio de acción de 2 min y una vida media de 40 a 60 min por vía intravenosa, cuatro a diez veces más larga que la de la oxitocina²². Esto permite la administración de una dosis en bolo sin necesidad de una infusión de mantenimiento. Cuando se administra por inyección IM las contracciones sostenidas se mantienen durante aproximadamente 11 min y las rítmicas duran 120 min. La carbetocina presenta una mayor lipofilia que la oxitocina, lo que altera su distribución en los tejidos y contribuye a su vida media prolongada. Este medicamento es estable a temperaturas elevadas, uno de los principales motivos de su aplicación en contextos con recursos limitados en los que no se cuenta con red fría para los cuidados de la oxitocina, y su perfil de efectos secundarios similar al de la oxitocina. La dosis profiláctica que se ha recomendado de manera estándar es de 100 µg²².

Sin embargo, al igual que con la oxitocina, los resultados de varios estudios de determinación de dosis sugieren que las dosis más bajas pueden ser apropiadas en cesáreas. Previamente se estimó que la ED90 de la carbetocina para cesáreas electivas era de 14.8 µg^{23,24}. En un ensayo aleatorizado doble ciego, los investigadores no pudieron demostrar la inferioridad de

20 µg de carbetocina frente a 100 µg para aumentar el tono uterino a los 2 min de una cesárea electiva. Esto sugiere que las dosis de carbetocina inferiores a 100 µg probablemente sean adecuadas para la profilaxis contra la atonía uterina en mujeres con embarazos no complicados que se someten a cesáreas electivas²³.

En el escenario de una cesárea por detención del trabajo de parto después de la conducción con oxitocina intraparto se estimó que la ED90 era 121 µg. Esta dosis es seis veces mayor que la ED90 para mujeres sometidas a cesáreas electivas y superior a la dosis recomendada por el fabricante de 100 µg^{13,22}.

La incidencia general de taquicardia fue del 58%, alcanzando el 76% después de una dosis de 140 µg. Por lo tanto, la carbetocina debe administrarse con precaución en mujeres que se someten a cesáreas intraparto, especialmente si se requieren dosis superiores a 100 µg. Consistente con estos hallazgos, los estudios *in vitro* han demostrado que la respuesta del miometrio se ve atenuada por la conducción con oxitocina, repitiendo el fenómeno de desensibilización.

La ED90 de la carbetocina en mujeres con obesidad mórbida se estimó en 62.9 µg. En este estudio, la incidencia de hipotensión fue del 40%. Esta dosis es aproximadamente cuatro veces mayor que la ED90 de 14.8 µg en mujeres con un índice de masa corporal normal. Las mujeres con obesidad mórbida pueden presentar una reducción en la contractilidad uterina, que probablemente se vea exacerbada después de la conducción del trabajo de parto con oxitocina²⁵.

Podemos concluir sobre la carbetocina que puede considerarse en situaciones donde no se puede asegurar la integridad de la oxitocina y que las dosis clínicamente efectivas van de 15 a 63 µg por vía IV o 100 µg IM para profilaxis poscesárea programada o parto en embarazos no complicados, sin necesidad de infusión de mantenimiento. Sin embargo, parece razonable evitar dosis mayores a 100 µg utilizando otras opciones farmacológicas y no farmacológicas para minimizar los efectos adversos en pacientes con cesárea intraparto.

Medicamentos de segunda línea

Un uterotónico utilizado después del de primera línea cuando se considera que la paciente tiene un mayor riesgo de HPP, cuando, según el criterio del obstetra, el tono uterino sigue siendo insuficiente tras la administración del primer fármaco, o cuando la pérdida de sangre durante el procedimiento supera lo esperado.

Estos agentes pueden administrarse de forma individual o en combinaciones. Cuando se emplean en combinación, los agentes pueden tener efectos aditivos, infraaditivos o sinérgicos. En la [tabla 1](#) se cuenta con un resumen de los aspectos farmacológicos más relevantes.

Si la oxitocina/carbetocina no proporciona un tono uterino adecuado, se debe considerar de manera temprana un fármaco de segunda línea, como ergots o análogos de prostaglandinas. La administración de estos agentes debe guiarse por el contexto clínico, la presencia de contraindicaciones y la disponibilidad, siguiendo siempre las políticas del hospital.

ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO (ERGOT)

Los alcaloides del cornezuelo de centeno, derivados del compuesto tetracíclico 6-metilergolina, son alcaloides naturales producidos por un hongo que infesta los granos. La ergonovina (ergometrina) y la metilergonovina (un fármaco semisintético con un perfil farmacológico similar) están indicadas para la prevención y tratamiento de la atonía uterina.

En EE.UU. estos fármacos se administran generalmente por vía IM a una dosis de 0.2 mg, con un inicio de acción dentro de los 2-3 min y efectos uterotónicos que duran varias horas. En Canadá, los medicamentos se administran en bolo IV lento durante 1 min, aunque esta vía de administración está desaconsejada por la Food and Drug Administration (FDA) en EE.UU. debido al riesgo de hipertensión aguda^{8,26}.

Los efectos adversos comunes incluyen náuseas y vómitos. Entre los efectos graves se encuentran la hipertensión, isquemia e infarto miocárdico por vasoespasmo coronario, accidentes cerebrovasculares, convulsiones e, incluso en raras ocasiones, la muerte.

Las contraindicaciones relativas incluyen preeclampsia, otros trastornos hipertensivos, enfermedad vascular periférica y enfermedad cardíaca isquémica. Además, estos fármacos no deben coadministrarse con inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, antibióticos macrólidos y antifúngicos azólicos, debido al riesgo de vasoespasmo que puede causar isquemia en extremidades y el cerebro.

ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas de las familias E y F se utilizan como agentes de tratamiento de segunda línea para la atonía uterina. La concentración de prostaglandinas endógenas aumenta durante el trabajo de parto y

Tabla 1. Farmacocinética y farmacodinamia de los uterotónicos

Grupo farmacológico	Fármaco	Mecanismo de acción	Inicio de acción (min)	Vida media (min)	Eliminación (metabolismo y excreción)	Efectos adversos
Oxítocicos	Oxitocina (oligopéptido similar a la vasopresina)	Receptores de oxitocina asociados a proteína G (Gq - Gi). Activa IP3 y DAG, aumenta la liberación intracelular y la entrada de Ca ²⁺ extracelular	IV: 1-2 IM: 3-5	IV: 3-5 IM: 120-180	Metabolizada por la oxitocinasa, predominio renal y hepático. Se elimina en orina < 1% sin cambios	Náuseas, vómitos, hipotensión, taquicardia, hiponatremia con uso prolongado
	Carbetocina (oligopéptido análogo de la oxitocina)	La carbetocina tiene la misma afinidad al receptor. Se reporta una intensidad de las contracciones del 50% de la de la oxitocina (<i>in vitro</i>), aunque el efecto clínico no tiene diferencia	IV: 2 IM: 3-5	IV: 40-60 IM: < 120	Renal y hepática (< 1% sin cambios) Cuenta con dos metabolitos inactivos	Hipotensión, taquicardia, náuseas, vómitos
Alcaloides del cornezuolo de centeno	Ergometrina (ergonovina)	Agonista parcial de receptores 5-HT y D1/D2 que producen contracción del miometrio. Agonista α -1A, que genera vasoconstricción (incluyendo vasoespasmo coronario)	IV: 2-5 IM: 2-7	120	Principalmente hepática, con un metabolito (12 hidroxiergometrina glucoronido), otra parte se elimina sin cambios en la orina	Hipertensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, <i>tinnitus</i> , dolor precordial
	Metilergometrina (metilergonovina)	El mecanismo de la metilergonovina es similar, pero tiene menor afinidad por los receptores 5-HT	IV: 30-60 s IM: 2-5	IV: 45 IM: 180-360	Hepática, sin estudios completos en humanos sobre el metabolismo	Hipertensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mayor riesgo de eventos coronarios, menor riesgo de alucinaciones
Prostaglandinas (eicosanoides)	Misoprostol (análogo de la PGE1)	Agonista de receptores EP3/EP4 de PGE1, asociado a proteína G, inhibe la relajación del músculo liso uterino. Aumenta las citocinas como IL-8, TNF- α y metaloproteinasas	Oral: 4-10 SL: 5-10 Rectal: 15-30	20-40	Por vía oral tiene metabolismo de primer paso hepático, en el que se obtiene el ácido misoprostólico, su metabolito activo. Eliminación renal 80%, el resto por bilis	Taquistolia, hipertensión, rotura uterina, diarrea, fiebre, escalofríos
	Dinoprostona (análogo de la PGE2)	Agonista de receptores EP2/EP3/EP4 de PGE2, asociado a proteína G. Permite la elevación del AMPc y la contracción uterina	Vaginal: 10-20	2.5-5	Metabolismo local. Mientras que el 95% de lo que llega a la circulación se metaboliza por el pulmón en el primer paso y se elimina en la orina	Alteraciones de la frecuencia cardiaca fetal, taquistolia, hipertensión, diarrea, fiebre, escalofríos, náuseas, hipotensión
	Carboprost (análogo de la PGF2 α)	Agonista de receptores FP de PGF2 α , asociados a proteína Gq. Aumenta el Ca ²⁺ intracelular y produce contracción intensa del miometrio	IM: 5-15	5-8	Se metaboliza en hígado y pulmones. Sus metabolitos inactivos se eliminan en la orina	Broncoespasmo, hipotensión, vómito, diarrea, fiebre

(Continúa)

Tabla 1. Farmacocinética y farmacodinamia de los uterotónicos (*continuación*)

Grupo farmacológico	Fármaco	Mecanismo de acción	Inicio de acción (min)	Vida media (min)	Eliminación (metabolismo y excreción)	Efectos adversos
Minerales esenciales	Calcio (electrolito)	Cofactor en el acoplamiento excitación-contracción del músculo liso Se une a calmodulina, activando la miosina-cinasa de cadena ligera y produciendo la contracción del miometrio	IV: 1-3	Variable	Excreción fecal y en orina	Hipercalcemia, bradicardia, insuficiencia renal, náusea, vómito, fatiga

5-HT: 5-hidroxitriptamina; AMPc: adenosín monofosfato cíclico; DAG: diacilglicerol; IP3: inositol-1,4,5-trifosfato; IM: intramuscular; IV: intravenosa; SL: sublingual; VO: vía oral; PGE1: prostaglandina E1; PGE2: prostaglandina E2; PGF2 α : prostaglandina F2 α ; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; Ca²⁺: calcio iónico.

alcanza su punto máximo en el momento de la expulsión de la placenta. Estas prostaglandinas provocan un aumento de la concentración de calcio libre intracelular en el miometrio, lo que lleva a un incremento en la actividad de la cinasa de la cadena ligera de miosina y a la contracción del músculo liso^{27,28}.

Carboprost

El carboprost es un análogo sintético de la prostaglandina F2 α . La dosis recomendada es de 0.25 mg administrados por vía IM, con un pico plasmático máximo en 20-30 min. La dosis puede repetirse cada 15-20 min hasta un máximo de 2 mg (ocho dosis), aunque la mayoría de las mujeres (73%) responden a una sola dosis²⁹⁻³¹.

Tanto el ACOG como la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) incluyen la inyección intramiométrica como una vía alternativa para la administración IM. Sin embargo, esta vía de administración es «fuera de indicación», y no existe evidencia de que sea superior a la inyección IM. De hecho, hay varios informes de casos de reacciones cardiovasculares graves y convulsiones después de la inyección intramiométrica, presumiblemente debido a la inyección intravascular inadvertida^{29,30}.

Los efectos secundarios comunes incluyen fiebre, escalofríos, diarrea, náuseas y vómitos. El mecanismo presumido de los efectos gastrointestinales es la estimulación del músculo liso en el tracto gastrointestinal.

Los efectos adversos respiratorios del carboprost, que se observan con mayor frecuencia después de múltiples dosis, incluyen broncoespasmo, alteración de la relación ventilación-perfusión, aumento de la fracción de derivación pulmonar e hipoxemia. Si bien el

broncoespasmo es raro, puede ser potencialmente mortal, incluso después de una sola dosis. Los pacientes con asma son más susceptibles, pero también hay informes de casos raros de broncoespasmo grave en pacientes sin asma.

Misoprostol

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 formulado en tabletas que se utilizan comúnmente para la maduración cervical e inducción del trabajo de parto. Es económico y más fácil de almacenar que los agentes uterotónicos inyectables, ya que es termoestable en condiciones tropicales. No es tan efectivo como la oxitocina para la profilaxis en la tercera etapa del trabajo de parto contra la atonía uterina, pero es mejor que el placebo y puede utilizarse en entornos donde no hay oxitocina disponible.

El perfil farmacocinético del misoprostol depende de la vía de administración; puede administrarse por vía oral, bucal, sublingual, vaginal y rectal. Las tabletas están formuladas para la administración oral, y su uso por otras vías es *off label*. Las vías sublingual y oral resultan en un inicio de acción más rápido en comparación con otras vías. El tiempo medio de inicio de acción del misoprostol oral es de 6 min (rango: 4-10 min). En mujeres en el primer trimestre, la vía sublingual alcanza las concentraciones plasmáticas máximas más altas en comparación con otras vías (aproximadamente a los 30 min) y tiene la mayor biodisponibilidad. La administración por vía vaginal resulta en un inicio más lento, un tiempo más prolongado hasta alcanzar la concentración plasmática máxima y una disminución más lenta de la concentración plasmática en comparación con las vías oral o sublingual³¹.

La eliminación del misoprostol se realiza principalmente por vía renal, y la insuficiencia renal puede prolongar la duración de acción tras una dosis única. La dosis óptima y la vía de administración varían según la indicación; sin embargo, el tiempo de inicio lento asociado a todas las vías de administración hace que el misoprostol sea un agente subóptimo para el tratamiento de la atonía uterina aguda.

Para la profilaxis en la tercera etapa del parto contra la atonía uterina, se apoya una dosis única sublingual de 800 µg. Para el tratamiento de la HPP, se ha recomendado misoprostol oral o sublingual de 600 µg. La administración por vía vaginal no es práctica en el contexto de HPP. La administración rectal no se recomienda para tratar la HPP debido al tiempo de inicio más prolongado, aunque esta vía de administración está incluida en algunas guías. Las dosis repetidas no se recomiendan por al menos 2 h, y más tiempo si los pacientes presentan hipertermia y escalofríos (32 al 57%), náuseas, vómitos y diarrea. La incidencia y gravedad de los efectos adversos están relacionados con la dosis y también pueden depender de la vía de administración. Las dosis \geq 600 µg se asocian con mayor frecuencia a efectos adversos. No hay contraindicaciones para la administración de misoprostol, aparte de antecedentes de alergia a las prostaglandinas³².

Considerando las indicaciones actuales, el misoprostol se puede utilizar como plan A en ausencia de oxitócicos para profilaxis en la tercera etapa o como plan B en el manejo de HPP, prefiriendo la administración sublingual u oral en aquellas que pueden proteger la vía aérea.

CALCIO INTRAVENOSO

El calcio intravenoso ha emergido como un agente uterotónico prometedor, respaldado por sus propiedades fisiológicas y farmacocinéticas que favorecen la contracción del músculo liso uterino. Este efecto se basa en el rol fundamental del calcio ionizado en la activación del complejo calmodulina-miosina cinasa, el cual es indispensable para las contracciones uterinas efectivas. Al incrementar los niveles séricos de calcio ionizado, se puede mejorar la capacidad contráctil del útero, reduciendo el riesgo de atonía uterina.

Los resultados del estudio destacan que la administración de una dosis de 1 g de cloruro de calcio o 3 g de gluconato de calcio genera un incremento significativo en las concentraciones de calcio ionizado (aproximadamente 0.4 mM), alcanzando un pico máximo en los primeros 10 min tras su infusión y decayendo a la

mitad en un tiempo promedio de 30 min. Este perfil farmacocinético es ideal para el manejo agudo de la hemorragia posparto, especialmente en el contexto quirúrgico inmediato tras el pinzamiento del cordón umbilical.

El calcio intravenoso presenta varias ventajas sobre otros uterotónicos disponibles. En primer lugar, es un fármaco económico, estable a temperatura ambiente y ampliamente accesible, lo que lo convierte en una opción especialmente útil en entornos de recursos limitados. En segundo lugar, su perfil de seguridad es favorable, con menos restricciones y efectos adversos en comparación con agentes como la metilergonovina, el carboprost o el misoprostol. Además, el calcio puede utilizarse como complemento de la oxitocina y otros uterotónicos para potenciar la respuesta terapéutica, disminuyendo así la necesidad de intervenciones quirúrgicas adicionales en casos graves^{33,34}.

Un estudio evaluó la administración profiláctica de cloruro de calcio IV durante la cesárea y, aunque el análisis primario no mostró una reducción significativa en la pérdida de sangre, un análisis secundario sugirió un beneficio potencial de aproximadamente 350 ml menos de pérdida sanguínea en casos sin hemorragia de origen no atónico. Por otro lado, otro ensayo piloto encontró una menor incidencia de atonía uterina en el grupo que recibió cloruro de calcio en comparación con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.07$)³⁵.

En México, el Lineamiento Técnico para la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Hemorragia Obstétrica menciona la administración de gluconato de calcio en la inversión uterina, pero no lo reconoce como uterotónico de primera línea ni lo incluye en los algoritmos estándar para la prevención o tratamiento de la HPP. De hecho, aunque en algunos hospitales se ha empleado como parte del tratamiento de la hemorragia obstétrica, este uso no está respaldado por estudios clínicos robustos³.

Aunque existe interés en el papel del calcio en la contractilidad uterina y el control de la hemorragia, es fundamental reconocer las limitaciones actuales de la evidencia disponible. No hay evidencia suficiente para recomendar el gluconato de calcio como un uterotónico efectivo o como una medida estándar para reducir la HPP. Se requieren más estudios para evaluar su eficacia y seguridad en este contexto. Mientras tanto, las guías clínicas continúan recomendando el uso de uterotónicos con eficacia comprobada, como la oxitocina y el carboprost, para el manejo de la atonía uterina.

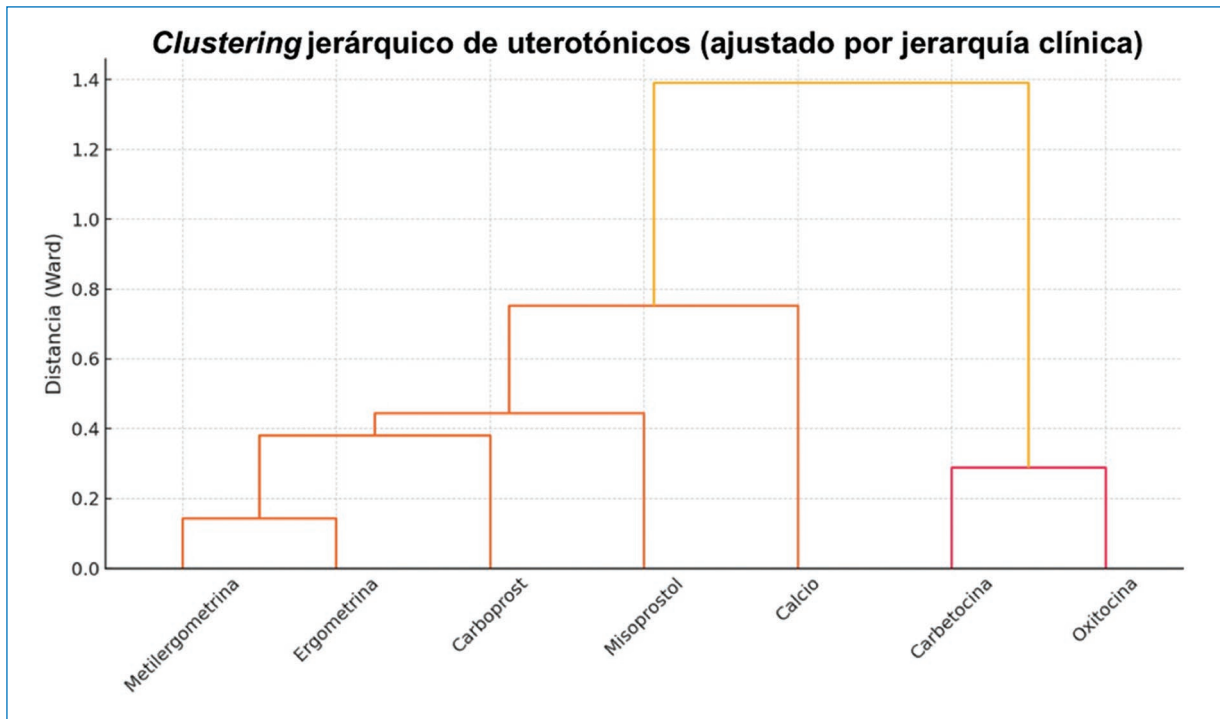


Figura 1. Dendrograma jerárquico de uterotónicos basado en la frecuencia de uso clínico y efectividad esperada. Se aplicó un análisis de *cluster* jerárquico con método de enlace de Ward a partir de variables ordinales normalizadas. Se identifican agrupamientos clínicamente coherentes: oxitocina y carbetocina como agentes de primera línea; ergometrina, metilergometrina y carboprost como fármacos de segunda línea; y misoprostol y calcio como adyuvantes o de uso alternativo. El dendrograma visualiza la similitud relativa entre perfiles terapéuticos.

Efectos secundarios del uso de uterotónicos

La oxitocina tiene un perfil de efectos secundarios favorable, aunque en dosis elevadas puede causar efectos adversos. Por ejemplo, en mujeres que recibieron un bolo de 5 UI seguido de una infusión de 10 UI/h durante 24 h, se reportó vómitos en el 15% de los casos. La incidencia de náuseas y vómitos es dependiente de la dosis, con una frecuencia del 5 y 2.5%, respectivamente, en dosis de 2 UI, y hasta un 33 y 15% con dosis de 5 UI. La oxitocina también puede causar retención hídrica y, como resultado, hiponatremia, dado que su estructura es similar a la de la hormona antidiurética (ADH), lo que activa el receptor de ADH^{36,37}.

Otros efectos secundarios incluyen sensaciones de calor, palpitaciones, rubor facial, congestión nasal, sequedad de boca, sabor metálico, cefalea, escalofríos y prurito. Además, la administración de 10 UI de oxitocina en bolo puede provocar una depresión transitoria del segmento ST en alrededor del 50% de las mujeres sometidas a cesárea bajo anestesia espinal, efecto que

también se ha observado en mujeres no embarazadas y no anestesiadas que recibieron la misma dosis³⁸.

A pesar de tener un perfil de efectos adversos más favorable que la oxitocina, la carbetocina también se asocia con efectos adversos cardiovasculares. Puede provocar hipotensión, náuseas, vómitos, depresión del ST, arritmias, rubor y dolor abdominal, al igual que la oxitocina. Los estudios que comparan los efectos cardiovasculares de dosis estándar de 100 µg de carbetocina y 5 UI de oxitocina durante cesáreas bajo anestesia espinal han mostrado efectos hemodinámicos similares entre ambos fármacos.

Análisis de *cluster* jerárquico

Con el objetivo de explorar patrones de agrupamiento entre los principales fármacos uterotónicos descritos en la literatura, se realizó un análisis de *cluster* jerárquico utilizando criterios clínicos de uso y efectividad. Se seleccionaron siete fármacos: oxitocina, carbetocina, ergometrina, metilergometrina, carboprost, misoprostol y calcio intravenoso. Para cada uno se asignaron dos variables ordinales:

Tabla 2. Dosis habitual y valores estimados de ED90/ED95 de uterotónicos utilizados en la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto

Fármaco	Dosis habitual	ED90/ED95 estimada
Oxitocina (cesárea electiva)	Bolo IV 1 UI, infusión 2.5-7.5 UI/h	ED90 = 0.35-1 UI (electiva); hasta 5 UI sin beneficio adicional
Oxitocina (cesárea intraparto)	Bolo IV 3 UI, infusión 7.5-15 UI/h	ED90 = 2.99 UI; infusión ED90 = 0.74 UI/min
Carbetocina (cesárea electiva)	100 µg IV o IM	ED90 = 2.99 µg
Carbetocina (cesárea intraparto)	100 µg IV (no exceder), cambiar a segunda línea si falla	ED90 = 121 µg
Ergometrina	0.2-0.5 mg IM o IV lenta	No disponible (uso clínico empírico)
Metilergometrina	0.2 mg IM o IV lenta	No disponible (uso clínico empírico)
Carboprost	0.25 mg IM, repetir cada 15-20 min hasta 2 mg	Respuesta 73% con 1 dosis; sin ED90 reportado
Misoprostol	400-600 µg SL/VO/rectal	800 µg SL para profilaxis; 600 µg VO/SL para tratamiento
Calcio (cloruro o gluconato)	1 g cloruro o 3 g gluconato IV	Incrementa calcio ionizado 0.4 mM; sin ED90 validado

ED90: dosis efectiva en el 95%; IM: intramuscular; IV: intravenosa; SL: sublingual; VO: vía oral.

Tabla 3. Sugerencia de régimen escalonado para la administración de uterotónicos en cesárea electiva e intraparto. Las dosis recomendadas de oxitocina y carbetocina están basadas en guías internacionales y estudios institucionales. Se incluye una lista de agentes uterotónicos de segunda línea, con sus dosis, vías de administración y consideraciones clínicas. La selección debe adaptarse a la disponibilidad local y al contexto clínico individual

Oxitocina	
Cesárea electiva	Cesárea intraparto
Bolo de 1 UI de oxitocina; iniciar infusión de oxitocina a 2.5-7.5 UI/h (0.04-0.125 UI/min) Si es necesario después de 2 min, administrar una dosis adicional de 3 UI durante ≥ 30 s Considerar un agente de segunda línea temprano en caso de que este régimen no logre producir un tono uterino sostenido Revisar la condición clínica de la paciente antes de discontinuar la infusión; esto generalmente será entre 2 y 4 h después del inicio	3 UI de oxitocina durante ≥ 30 s; iniciar infusión de oxitocina a 7.5-15 UI/h (0.125-0.25 UI/min)
Alternativa – carbetocina	
Cesárea electiva	Cesárea intraparto
100 µg durante ≥ 30 s Dosis más pequeñas (tan bajas como 20 µg) pueden ser suficientes; en este caso, las dosis pueden repetirse si es necesario, hasta un máximo de 100 µg No exceder los 100 µg; si es necesario, cambiar a un fármaco de segunda línea	100 µg durante ≥ 30 s No exceder los 100 µg; si es necesario, pasar a un fármaco de segunda línea
Fármacos de segunda línea	
<p>Considerar su uso temprano en caso de que los fármacos de primera línea no logren producir un tono uterino sostenido Dependiendo de la disponibilidad local, se pueden utilizar los siguientes fármacos:</p> <p>Ergometrina (ergonovina) 200-500 µg/metilergotamina (metilergonovina) 200 µg: IM o IV. Lenta en circunstancias excepcionales; puede repetirse después de 2 h</p> <p>Misoprostol 400-600 µg: sublingual, rectal, vaginal, oral; repetir después de 15 min si es necesario, dosis máxima 800 µg</p> <p>Carboprost 250 µg: IM o intramiometrial (contraindicado IV); hasta cada 15 min si es necesario, máximo ocho dosis.</p> <p>Sulprostona 500 µg: IV. A 100 µg/h; dosis máxima 1,500 µg.</p> <p>Considerar el uso temprano de medicamentos adjuntos para contrarrestar efectos adversos, por ejemplo, antieméticos. La administración adicional de uterotónicos (fármacos de tercera línea) debe considerarse dentro de un régimen multimodal para la hemorragia posparto (farmacología/hematología y antifibrinólisis/cirugía/radiología intervencionista)</p>	

- Frecuencia esperada de uso clínico, definida según el rol del fármaco en la prevención o tratamiento de la HPP, basado en su mención en guías internacionales y su inclusión como primera o segunda línea terapéutica.
- Efectividad clínica esperada, determinada a partir de su potencia uterotónica descrita, inicio de acción, duración y evidencia de beneficio reportada en el manuscrito.

Ambas variables fueron normalizadas mediante transformación min-max y posteriormente analizadas mediante un algoritmo de agrupamiento jerárquico aglomerativo con método de enlace de Ward. El resultado se representó en un dendrograma, en el que se visualizaron las similitudes entre los perfiles clínicos de los fármacos. Este análisis permitió identificar agrupamientos coherentes con la práctica clínica habitual, como la asociación cercana entre oxitocina y carbetocina, y la agrupación de los agentes prostaglandínicos y ergóticos como terapias de segunda línea.

El análisis se llevó a cabo en RStudio, utilizando los paquetes tidyverse, cluster, factoextra y stats, con visualización inspirada en la estética de ggplot2.

El dendrograma jerárquico (Fig. 1) muestra los agrupamientos de siete uterotónicos considerando su frecuencia de uso y efectividad esperada. Se identificaron tres conglomerados principales: el primero agrupó a oxitocina y carbetocina, reflejando su papel como fármacos de primera línea; el segundo integró a ergometrina, metilergometrina y carboprost, todos considerados agentes de segunda línea; y el tercero incluyó a misoprostol y calcio intravenoso, con menor frecuencia de uso y efectividad reportada. Esta clasificación visual refuerza la lógica de un abordaje escalonado en el tratamiento farmacológico de la HPP.

El análisis de *cluster* jerárquico permitió agrupar los uterotónicos según su perfil clínico combinado de frecuencia de uso y efectividad esperada, generando una representación visual útil para la toma de decisiones terapéuticas. Para complementar esta clasificación, se construyó una tabla con las dosis habituales y los valores estimados de ED90/ED95 de cada fármaco, lo cual proporciona una base cuantitativa que respalda la jerarquización observada en el dendrograma. Esta integración entre análisis visual y parámetros farmacodinámicos permite una interpretación más robusta del papel relativo de cada uterotónico en el abordaje escalonado de la HPP (Tabla 2).

Conclusiones

Existe una gran variabilidad entre las guías internacionales con respecto al uso de fármacos uterotónicos, sus dosis, vías y modos de administración. Aunque la oxitocina es universalmente recomendada como el uterotónico de primera línea para la prevención y el tratamiento de la atonía uterina, la SOGC recomienda una dosis en bolo de carbetocina IV en lugar de un bolo de oxitocina para la cesárea electiva. La OMS ha añadido la carbetocina como un fármaco alternativo en los

entornos donde la oxitocina no está disponible o su calidad no puede ser garantizada. La carbetocina está aprobada en 23 países de la Unión Europea y en más de 80 países en todo el mundo, aunque no en EE.UU.

Se recomienda que las instituciones desarrollen un protocolo estandarizado para la administración de agentes uterotónicos para la prevención y tratamiento de la HPP. Como parte de un paquete de tratamiento para la hemorragia, esto sirve para reducir la incidencia de la HPP y facilita un tratamiento rápido, incluyendo el uso temprano de agentes uterotónicos de segunda línea. Se ha estudiado un plan escalonado para el uso de oxitocina en forma de «regla de tres» para las cesáreas en una institución. El algoritmo establece una dosis profiláctica inicial de 3 UI de oxitocina IV administrada en 30 s, con evaluación del tono uterino a intervalos de 3 min, readministrando oxitocina 3 UI hasta un total de tres dosis si se ha diagnosticado atonía uterina, seguida de una infusión de mantenimiento de oxitocina a 3 UI/h. Si este régimen es ineficaz para prevenir y tratar la atonía uterina, se recomienda un agente de segunda línea. La estricta adherencia a este protocolo permite que transcurran 9 min antes de que se administre un agente uterotónico de segunda línea. Este es un intervalo largo en el contexto de la atonía uterina y la HPP.

Ninguna otra guía nacional o de consenso aborda actualmente de manera específica la administración de uterotónicos en la cesárea. Dado este panorama, proponemos una tabla con una sugerencia de dosis para oxitocina, carbetocina y agentes uterotónicos de segunda línea, como una guía práctica que puede apoyar el desarrollo de protocolos institucionales estandarizados (Tabla 3).

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los médicos adscritos del servicio de anestesiología que han guiado a los integrantes de la residencia de anestesiología del Centro Médico ABC a revisar y actualizarse todos los días.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Widmer M, Piaggio G, Hofmeyr GJ, Carroli G, Coomarasamy A, Gallos I, et al. Maternal characteristics and causes associated with refractory postpartum haemorrhage after vaginal birth: a secondary analysis of the WHO CHAMPION trial data. *BJOG*. 2020;127(5):628-34.
- Vogel JP, Williams M, Gallos I, Althabe F, Oladapo OT. WHO recommendations on uterotonics for postpartum haemorrhage prevention: what works, and which one? *BMJ Glob Health*. 2019;4(2):e001466.
- Secretaría de Salud (México). Guía de Práctica Clínica: prevención, diagnóstico y manejo de la hemorragia obstétrica [Internet]. México: Secretaría de Salud; 2015 [citado 1 oct 2025]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/prevencion-diagnostico-y-manejo-de-la-hemorragia-obstetrica>
- Kroh S, Waters JH. Obstetrical hemorrhage. *Anesthesiol Clin*. 2021;39(4):597-611.
- Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, Duvetot JJ, Dyer RA, Lucas DN, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1305-19.
- Hancock A, Weeks AD, Lavender DT. Is accurate and reliable blood loss estimation the "crucial step" in early detection of postpartum haemorrhage? An integrative review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:230.
- Lilley G, Burkett-St-Laurent D, Precious E, Bruynseels D, Kaye A, Sanders J, et al. Measurement of blood loss during postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2015;24(1):8-14.
- Balki M, Downey K, Walker A, Seaward G, Carvalho JCA. Prophylactic administration of uterotonics to prevent postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery for arrest of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):505-13.
- Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(12):CD011689.
- Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, Duvetot JJ, Dyer RA, Lucas DN, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia*. 2019;74(10):1305-19.
- Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(5):356-69.
- Gimpl G, Postina R, Fahrenholz F, Reinheimer T. Binding domains of the oxytocin receptor for the selective oxytocin receptor antagonist barusiban in comparison to the agonists oxytocin and carbetocin. *Eur J Pharmacol*. 2005;510(1-2):9-16.
- Maged AM, El-Goly NA, Turki D, Bassiouny N, El-Demiry N. A systematic review and meta-analysis of randomized trials comparing carbetocin to oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage after cesarean delivery in low-risk women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2025;51(1):16194.
- Baliulienė V, Vitartaitė M, Rimaitis K. Prophylactic dose of oxytocin for uterine atony during caesarean delivery: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):5029.
- Alexander MV, Wang MJ, Srivastava A, Tummala S, Abbas D, Young S, et al. Association between duration of intrapartum oxytocin exposure and obstetric hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(2):491-501.
- Sartain JB, Barry JJ, Howat PW, McCormack DI, Bryant M. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2008;101(6):822-6.
- Qian XW, Drzymalski DM, Lv CC, Guo FH, Wang LY, Chen XZ. The ED50 and ED95 of oxytocin infusion rate for maintaining uterine tone during elective caesarean delivery: a dose-finding study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):6.
- George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing caesarean delivery. *Can J Anaesth*. 2010;57(6):578-82.
- Tyagi A, Nigam C, Malhotra RK, Bodh P, Deep S, Singla A. The minimum effective dose (ED90) of prophylactic oxytocin infusion during caesarean delivery in patients with and without obesity: an up-down sequential allocation dose-response study. *Int J Obstet Anesth*. 2024;57:103962.
- Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, Riley ET, Carvalho B. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):338-43.
- Foley A, Gunter A, Nunes KJ, Shahul S, Scavone BM. Patients undergoing caesarean delivery after exposure to oxytocin during labor require higher postpartum oxytocin doses. *Obstet Anesth Dig*. 2018;38(3):154.
- Meshykhi LS, Nel MR, Lucas DN. The role of carbetocin in the prevention and management of postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2016;28:61-9.
- 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.
- Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JCA. Carbetocin at elective caesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anaesth*. 2012;59(8):751-7.
- 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*. 2020;75(3):331-7.
- Gizzo S, Patrelli TS, Di Gangi S, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A, et al. Which uterotonic is better to prevent the postpartum hemorrhage? Latest news in terms of clinical efficacy, side effects, and contraindications: a systematic review. *Reprod Sci*. 2013;20(9):1011-9.
- Lv X, Gao K, Nie J, Zhang X, Zhang S, Ren Y, et al. Structures of human prostaglandin F2α receptor reveal the mechanism of ligand and G protein selectivity. *Nat Commun*. 2023;14(1):8136.
- Xi M, Gerriets V. Prostaglandin E2 (Dinoprostone) Continuing Education Activity [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (NCBI). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545279>
- Robinson D, Basso M, Chan C, Duckitt K, Lett R. Guideline No. 431: Postpartum hemorrhage and hemorrhagic shock. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(12):1293-310.e1.
- Lier H, Annecke T, Girard T, Pfanner G, Korte W, Tiebel O, et al. Peripartum haemorrhage: haemostatic aspects of the updated peripartum haemorrhage guideline of the German-speaking countries. *Transfus Med Hemother*. 2023;50(8):547-58.
- Vallera C, Choi LO, Cha CM, Hong RW. Uterotonic medications: oxytocin, methylergonovine, carboprost, misoprostol. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):207-19.
- Maged AM, Wali AA, Metwally AA, Salah N. The efficacy of misoprostol in reducing intraoperative blood loss in women undergoing elective caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(8):2038-70.
- Ansari JR, Yarmosh A, Michel G, Lyell D, Hedlin H, Cornfield DN, et al. Intravenous calcium to decrease blood loss during intrapartum caesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2024;143(1):104-12.
- Ansari JR, Kalariya N, Carvalho B, Flood P, Guo N, Riley E. Calcium chloride for the prevention of uterine atony during caesarean delivery: a pilot randomized controlled trial and pharmacokinetic study. *J Clin Anesth*. 2022;80:110796.
- Abd El-Samie M, Abd El-Hamid A, El-Ashmawy A, Ahmed B. Calcium in the management of atonic postpartum hemorrhage. *Egypt J Hosp Med*. 2017;68(2):1162-8.
- Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(2):247-52.
- Sharpe EE, Sviggung HP. Oxytocin protocols during Caesarean delivery: optimizing the tone zone. *Can J Anesth*. 2024;71(10):1344-8.
- Muggleton E. Oxytocin study raises concerns about carbetocin use. *Anesth Analg*. 2018;126(4):1423.