

ORIGINALES

HEMORRAGIAS POR INCOAGULABILIDAD EN OBSTETRICIA Y CIRUGIA

Prof. JOSE ANTONIO USANDIZAGA* y Dr. JOSE M.^o MATEU ARAGONES**

I. INTRODUCCION

HACE ya algunos años que la atención de los ginecólogos ha sido requerida por un síndrome hemorrágico grave del postparto inmediato o del alumbramiento, caracterizado por la incoagulabilidad de la sangre.

Mal conocido hasta hace poco, las comunicaciones sobre estos cuadros aumentan rápidamente, habiendo sido descritos con diversas denominaciones: *afibrinogenemia*, *afibrinemia*, *hipofibrinogenemia*, *fibrinopenia*, *fibrinogenolisis* o *fibrinolisis*, *anemia afibrinogénica*, *hemorragias por defibrinación*, *síndrome de fibrinación-defibrinación*.

En realidad, este síndrome engloba un conjunto heteróclito en el que el déficit de fibrinógeno se acompaña de otros trastornos de la crisis sanguínea, con descenso importante de los diversos factores plasmáticos de la coagulación: protrombina, factores antihemofílicos, aceleradores, plaquetas. Por contraste, el fibrinógeno —sobre el que suele centrarse el problema— es el

factor cuyo nivel desciende menos rápidamente y su desaparición de la circulación significa un estado avanzado del proceso. Por otra parte, alguna vez sucede que no hay un déficit de fibrinógeno circulante (tal y como tendremos ocasión de ver más adelante), por lo que nos parece mejor, en términos generales, hablar simplemente de "*hemorragias obstétricas por incoagulabilidad sanguínea*".

Suele atribuirse a De Lee²⁴ (1901) la primera observación de este síndrome: hemorragia generalizada en un caso de hematoma retroplacentario, que se acompañaba de un cuadro de incoagulabilidad y que se interpretó como hemofilia temporal.

Williams²¹⁰ (1915) presentó otro caso de fallo de la coagulación en un desprendimiento precoz de placenta. Willson²¹¹ (1922) observa 14 casos mortales de hematoma retroplacentario debido a hemorragias continuas, que atribuyó a una toxina placentaria. Kellog⁶⁶ (1928) encontró hemorragias viscerales difusas en la autopsia de un caso similar.

Dieckman^{24 bis} (1936) fue el primero en observar un descenso de la tasa de fibrinógeno y su restablecimiento uno o dos días después del parto en diversos casos de hematoma retroplacentario y de toxicosis. Dam, Larsen y Plum²³ (1941) señalan también esta caída de fibrinógeno y su rápida recuperación después del parto.

* Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Salamanca.

** Médico ayudante de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología II de la Universidad de Barcelona.

Schultz y Huang¹⁶⁹ (1943) observan una diátesis hemorrágica adquirida, con caracteres vecinos a la hemofilia y sin anticoagulantes circulantes, en un parto aparentemente normal. Kellog⁶⁷ (1945) presentó 5 casos parecidos, mortales todos, en pacientes con desprendimiento precoz de placenta. Tagnon y cols.¹⁸⁴ (1946) comparan estos casos a los shocks hemorrágicos con fibrinolisis.

Moloney, Egon y Gorman¹¹⁸ (1949) hablan ya de afibrinogenemia adquirida y señalan éxitos terapéuticos con fibrinógeno intravenoso. Weiner, Reid y Roby²⁰⁵ (1950) estudian la afibrinogenemia en relación con el desprendimiento precoz de placenta y con la retención de feto muerto; más adelante, Reid, Weiner y Roby¹⁴⁹ (1953) lo describen en la embolia de líquido amniótico.

Varios hechos capitales jalonan la historia de este síndrome:

1.º carácter incoagulable de la sangre perdida: De Lee²⁴, 1901,

2.º descenso importante del fibrinógeno: Dieckman^{24 bis}, 1936,

3.º éxitos terapéuticos con fibrinógeno intravenoso: Moloney, Egon y Gorman¹¹⁸, 1949,

4.º embolismo de fibrina y defibrinación de la sangre: Schneider¹⁶³, 1951.

Resulta extraordinariamente difícil precisar la frecuencia de aparición de estos cuadros debido, sobre todo, a las dificultades existentes para establecer el diagnóstico de estos trastornos de la coagulación. Sin embargo, algunos se atreven a dar cifras estadísticas; así, Paxson y cols.¹³³ encontraron 46 casos entre 215.432 partos, lo que significa sólo un 0,021 %; en cambio, Mannherz¹⁰⁵ encontró 6 entre 5.300, o sea un 0,12 % y Madry¹⁰¹,

1 entre cada 710, es decir un 0,14 por cien. Nosotros¹¹³, durante el bienio 1959-60 en que comenzamos a ocuparnos de estos problemas, pudimos recoger varios casos en los que clínicamente —pues en ninguno se pudo hacer comprobación hematológica— puede pensarse que corresponden a cuadros de hemorragias por incoagulabilidad; durante estos dos años hubo en Barcelona 5 casos que, con todas las reservas, podemos incluir en el síndrome de defibrinación, sobre un total aproximado de unos 50.000 partos, lo que significaría muy grosso modo un 0,01 % solamente.

Brevemente resumidos, los casos recogidos entonces son los siguientes:

Caso I: Hospital Clínico y Provincial. Febrero 1959.

Gran multipara, con gestación y parto normal; alumbramiento espontáneo a los 10 min., placenta entera y normal.

Al poco tiempo, importante pérdida hemática por la que se administran ergóticos. A la hora y media del parto, pese a un útero bien contraído, persiste una importante pérdida que obliga a transfusión de 900 c. c. (pulso 105/min., TA 9/5,5). Se revisa el cuello uterino, no apreciándose ninguna lesión traumática; pequeño desgarró de horquilla perineal que sangra y se sutura.

Pese a todo persiste importante hemorragia; se sigue transfundiendo sangre y se repite la administración de oxitócicos. A las dos horas y cuarto y ante el fracaso en la cohibición de la pérdida sanguínea, se hace un pinzamiento de parametrios y se decide colocar un taponamiento intrauterino adecuado; enferma con mal estado general, pero apreciándose en todo momento un *buen globo de seguridad*. En estos momentos, la prueba de observación del coágulo señala una *lisis rápida* del mismo.

Se prosigue con la transfusión sanguínea, a la que se ha añadido reargón, remontándose ligeramente el estado general; el fondo uterino se mantiene a mitad de distancia ombligo-pubis. Pero a los 30 min. el taponamiento está completamente empapado y vuelve a sangrar, persistiendo el carácter incoagulable de la sangre perdida. Se hace una revisión intrauterina, que demuestra una cavidad normal y sin ningún coágulo; la paciente está con pulso y tensión prácticamente incontrolables.

Se prosigue transfusión de sangre y plasma (hasta un total de 3.500 c. c. de sangre, 750 c. c. de plasma y 1.000 c. c. de suero glucosalino), pero no se logra remontar el estado general de la paciente que fallece a las tres horas y media del parto.

En la necropsia no apareció ninguna lesión traumática genital ni alteraciones viscerales; únicamente una ligera hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Caso II: Dr. Rivero. Septiembre 1959.

Multipara, con gestación normal y parto rápido bajo goteo con largactil+dolantina+pitocin+coramina+buscapina; alumbramiento espontáneo a los 5 min., placenta completa y normal.

Al cuarto de hora, discreta hemorragia, por la que se administran ergóticos, pese a la existencia de un *buen globo de seguridad*. Pero la hemorragia va aumentando hasta alcanzar caracteres alarmantes (TA 6 de máxima) y *sin coágulos*; se instaura transfusión, pero a los 1.000 c. c. la enferma sigue con muy mal estado general, persistiendo la hemorragia. Revisión del cuello uterino, no apreciándose ningún desgarro.

La hemorragia es importante, por lo que se practica un taponamiento intrauterino sulfamidado; se sigue transfundiendo sangre y suero. La enferma no recupera la tensión, pues sigue sangrando y al poco rato el taponamiento está completamente empapado.

Se decide entonces practicar una histerec-tomía, al acabar la cual parece que la paciente se recupera algo; pero aparecen hemorragias gingivales. Sin interrumpir la transfusión, se instala un goteo con terramicina+reargón+soludacortin, con lo que la tensión asciende a 9,5 de máxima.

A las 5 horas de la intervención la paciente empeora nuevamente y la tensión cae

a 4,5 de máxima; al revisar el apósito abdominal se encuentra completamente empapado, pues la herida laparotómica sangra profusamente. Se coloca un vendaje compresivo y se practica una nueva transfusión sanguínea, recuperándose la enferma. Pero bruscamente, a la mañana siguiente, hace una nueva caída de tensión de la que ya no se recupera, falleciendo poco después.

Caso III: Dr. Salarich. Febrero 1960.

Primípara de 19 años, con embarazo normal. Inicia el parto de madrugada con dinámica algo exagerada, por lo que se administra buscapina y, más tarde, un supositorio de dilatanca. A las 11 horas persiste dinámica parecida con pequeña dilatación, practicándose amniorrexis. Al poco rato reaparece la hipersistolía anterior, por lo que se coloca un goteo intravenoso con $\frac{1}{2}$ dolantina+ $\frac{1}{2}$ fenergán; obtenida una buena relajación uterina se añaden 5 u. de pitocin y a la media hora se administra neodilatanca i. v. Con las maniobras se desplaza la aguja de la vena y se interrumpe el goteo.

A las 14 horas de parto: dilatación completa, cabeza rebasando tercer plano, O.I.T.; enferma agitada, con violento cuadro de hipertonia. Se decide terminar con una aplicación de fórceps, bajo anestesia con narcovenol; alumbramiento hormonal con 10 u. de pitocin i. v.

Al proceder a la revisión y sutura de la episiotomía, se observa una *hemorragia generalizada*, aunque no exagerada, de todas las superficies cruentas: sutura cuidadosa. Aparece hemorragia uterina, por lo que se instala un nuevo goteo con pitocin; la vagina adquiere rápidamente el aspecto de un infiltrado hemático que la hace muy friable; se coloca taponamiento vaginal apretado.

La enferma cae rápidamente en shock; transfusión inmediata, mientras se terminan las suturas, oxígeno, isoplasma+methergín+reargón, masaje uterino constante. Pero el taponamiento se empapa y vuelve a rezumar; aprovechando una momentánea recuperación de la paciente, se hace una nueva revisión vaginal, que demuestra *amplios hematomas* en la mucosa; pese estar el útero fuertemente contraído se coloca un taponamiento intrauterino y vaginal apretado.

La paciente empeora a pesar de la trans-

fusión (que en total llegó a 3.000 c. c.); se insiste en el tratamiento anterior y se administra un gramo de fibrinógeno. El examen de la sangre revela: 3.000.000 hematies, 60 % hemoglobinas, escasas plaquetas, *ausencia absoluta de coagulación*.

La paciente se recupera algo y reaparece la coloración de la piel, pero persiste dilatación pupilar; así se mantiene por espacio de una hora, para entrar luego en un estado comatoso del que ya no se recupera, pese a intubación y respiración artificial. Fallece a las 6 horas de la extracción fetal.

Caso IV: Clínica privada, Verano 1960.

De este caso no hemos podido obtener referencias directas, pero parece tratarse de un parto normal, tras el que apareció una importante hemorragia del alumbramiento de intensidad creciente y que se acompañó de *hemorragias gingivales*. Ignoramos la medicación empleada y las manipulaciones efectuadas.

La transfusión de sangre complementada con la administración de pequeñas cantidades de fibrinógeno logró la cohibición de la hemorragia, salvando a la enferma.

Caso V: Clínica Victoria, Noviembre 1960.

Multipara, con gestación y parto normal. Alumbramiento artificial por prolongada retención de placenta.

Poco tiempo después aparece una considerable hemorragia, por lo que se administran oxitócicos pese estar el útero bien contraído. La hemorragia va aumentando en intensidad adquiriendo *caracteres graves*, por lo que se instaure transfusión sanguínea; más adelante, persistiendo la hemorragia, se coloca un taponamiento intrauterino.

Pese a todo, la hemorragia continúa y al poco tiempo el taponamiento está completamente empapado; sigue existiendo un *buen globo de seguridad*. A pesar de la transfusión abundante, que llegó hasta casi 4 litros, la enferma está con muy mal estado general, con pulso y presión incontrolables.

Vista la persistencia de la hemorragia, se decide practicar in extremis una histerectomía. Sin embargo, la paciente fallece al poco tiempo de terminada la intervención.

Posteriormente a esta recopilación, hemos tenido ocasión de observar personalmente otros dos casos muy interesantes:

Caso VI¹¹²: Hospital Clínico y Provincial, Junio 1961.

Multipara con antecedente de eclampsia en el último embarazo, hace un año. Durante la gestación actual se comprueba una discreta hipertensión, con fondo de ojo normal y un Van Slyke que revela un M. B. C. de 41 %. Ingresa en el servicio por hipertensión rebelde a la medicación.

A los pocos días, normalizada ligeramente la TA, presenta un parto prematuro con ascenso de las cifras tensionales a 20/14 y aparición de un cuadro de *desprendimiento precoz de placenta*, con muerte fetal, Parto espontáneo de un feto muerto y alumbramiento espontáneo que se acompaña de la expulsión de unos grandes coágulos retroplacentarios, cuyo peso es de 750 g. Placenta entera, pero con una zona central excavada que mide aproximadamente unos 7 cm. de diámetro.

A los pocos minutos aparece una extraordinaria hemorragia que disminuye al hacer masaje y expresión uterinos. Se extrae sangre del codo para observación del coágulo. Al poco tiempo repite la hemorragia, alarmante y con *caracteres de incoagulabilidad*; la sangre extraída del codo tampoco coagula. Se instaure transfusión sanguínea y se recoge sangre para determinación de fibrinógeno; más tarde nos dan el resultado de 70 mg. %.

La paciente presenta un shock hemorrágico intenso, y pese la contracción uterina persiste una pequeña hemorragia no alarmante por su cantidad, pero con sangre incoagulable. La sangre extraída del codo sigue sin coagular a la 1 hora 15 min. y sólo muestra un microcoágulo a la 1 hora 45 min.; *no hay fibrinolisis*. Sin embargo, una nueva toma de sangre, cuando van transfundidos 600 c. c. muestra un tiempo de coagulación en tubo de 2 min.; la transfusión alcanza en total 1.200 c. c.

La paciente se recupera perfectamente, aunque persiste la hipertensión arterial.

Caso VII⁶²: Residencia Sanitaria del S. O. E., Enero 1963.

Multipara, con cuadro de aborto de 4.º mes. Estando ingresada en observación presenta una metrorragia abundante que obliga a practicar un legrado instrumental previa

extracción de un *feto muerto y macerado* de unos 3 meses.

A la hora de practicado el legrado aparece una gran metrorragia, *sin coágulos*, que obliga a una transfusión urgente para recuperar a la paciente (TA máxima 6). La prueba de observación del coágulo demuestra la *falta de coagulación* de la sangre. Transfundidos 1.500 c. c. la hemorragia persiste con las mismas características, por lo que se administra 2 g. de fibrinógeno. Revisión intrauterina, que permite comprobar el vaciamiento completo del útero.

A las dos horas persiste la pérdida sanguínea aunque se forman *microcoágulos*. Ante la gravedad del cuadro se decide practicar una histerectomía, bajo transfusión constante y administración de otro gramo de fibrinógeno. Sale del quirófano con TA máxima de 8, que asciende lentamente hasta 9,5/5; pero se administra todavía otro gramo de fibrinógeno y 500 c. c. más de sangre (en total se transfunde 3.000 c. c. y se inyectan 4 g. de fibrinógeno).

Postoperatorio normal, aunque hay que combatir una importante anemia posthemorrágica.

II. FISILOGIA DE LA COAGULACION SANGUINEA

A. La coagulación en general

Excede absolutamente de los límites de este trabajo el estudio completo de los procesos de la coagulación sanguínea. Pero nos parece interesante, como introducción a la exposición detallada de los síndromes de incoagulabilidad en Obstetricia, el trazar un breve esquema sobre el estado actual de los conocimientos sobre la coagulación, aunque reduciéndonos simplemente a los términos que, para la mejor comprensión del problema, nos parecen insoslayables.

1. Mecanismo de la formación del coágulo

En 1904 Morawitz expuso su teoría de la coagulación, y sus conceptos han venido aceptándose hasta hace poco tiempo. Esta teoría, que podríamos llamarla *teoría clásica*,

se podría exponer brevemente así: las *plaquetas*, cuando el organismo es afectado, por ejemplo, por un traumatismo, liberan *tromboplastina*; este fermento, en presencia de iones *calcio*, activa la *protrombina*, proteína que se halla en el plasma, y la convierte en *trombina*; esta trombina actúa a su vez sobre otra proteína plasmática, el *fibrinógeno* dando lugar a la aparición de *fibrina* que apresaa entre sus mallas los elementos formes, determinando la formación del coágulo.

Esta teoría conserva todavía, en parte, su validez, pero los distintos escalones del proceso se han ido complicando de forma extraordinaria merced el descubrimiento de una serie de nuevos factores que intervienen en el mecanismo de la coagulación. No hay absoluta unanimidad ni en la apreciación de estos factores, ni en su forma de actuación, ni en su denominación, habiéndose utilizado para efectuar ésta un increíble número de nomenclaturas, por medio muchas veces de engorrosas siglas.

Hay factores que pueden considerarse definitivamente demostrados, como hay procesos dentro de la coagulación que son por todos los autores admitidos, y a ellos nos referiremos esencialmente. Por otro lado, la nomenclatura ha llegado a simplificarse un tanto desde los acuerdos adoptados por el Comité Internacional que, reunido en Boston en 1956, propuso que cada autor utilizase para designar los factores de la coagulación el nombre que prefiriera, pero añadiendo el número romano que se especificó, siguiendo un camino que ya habían utilizado algunos autores.

Volviendo, pues, a la teoría de la coagulación, el proceso descrito clásicamente ha experimentado fundamentales variaciones. En primer lugar, las plaquetas ya no son consideradas meramente como formadoras de tromboplastina o tromboquinasa, sino que su importante acción se debe al hecho de que contienen un cierto número de factores o elementos activos. Los conocidos hasta ahora, cada uno con función específica, son seis: serotonina, retractoenzima, factores plaquetarios 1, 2, 3 y 4.

La serotonina ó 5-hidroxi-triptamina sería la responsable de la vasoconstricción duradera que se produce después de una agresión vascular. La retractoenzima provocaría la retracción del coágulo después de formado éste. El *factor plaquetario 1* (ac-globulina plaquetaria) acelera la conversión de protrombina en trombina. El *factor plaquetario 2* acelera la formación de fibrina estimulando la reacción de la trombina con el fibrinógeno. El *factor plaquetario 3* (factor tromboplástico de las plaquetas o PTF, lipido plaquetario, tromboplastinogenasa, componente tromboplástico celular o TCC) es probablemente el más importante de todos éstos, pues interviene decisivamente en la formación de tromboplastina. El *factor plaquetario 4* inhibe la acción de la heparina.

La tromboplastina tiene por tanto, un origen plaquetario, pero nada más que parcialmente, y ello viene a representar una diferencia esencial con lo expuesto en el esquema clásico. En realidad la tromboplastina deriva de la reacción del factor plaquetario 3 con tres factores plasmáticos, los VIII, IX y X, o *globulinas antihemofílicas A, B, y C*, bien individualizadas hoy día,

por lo menos dos de ellos, porque su falta da lugar a tipos de hemofilia distintos, aunque clínicamente indiferenciables.

Pero aparte de este origen hay que mencionar la posibilidad de que la tromboplastina se libere en los tejidos, pues estos pueden contener mayor o menor cantidad de este factor, de forma que la lesión de los tejidos provoca una liberación espontánea de tromboplastina hística. Es este un hecho que nos interesa recalcar muy especialmente.

Después de formada (o de liberada) la tromboplastina, es en el siguiente escalón, en el de la formación de trombina, donde las cosas se llegan a complicar extraordinariamente. Y como está lejos de nuestro ánimo el describir o el enumerar tan siquiera las múltiples teorías emitidas, diremos de una forma simplificada, y ateniéndonos a conceptos aceptados por bastantes grupos de investigadores, que se suele admitir la existencia de dos tipos o ciclos diferentes de trombinoformación: endógeno y exógeno. El ciclo endógeno partiría de la tromboplastina plasmática, mientras que el exógeno reconoce su origen en la tromboplastina hística.

En el ciclo endógeno, la tromboplastina plasmática en presencia de iones de calcio (factor IV) activa la protrombina transformándola en trombina con ayuda de otro factor plasmático, el *factor V* (pro-acelerina, ac-globulina plasmática, factor de conversión de la protrombina del plasma o PPCF) que, convirtiéndose en *factor VI*, produce una reacción de aceleración del proceso.

En el ciclo exógeno, la tromboplastina hística, que es en realidad una tromboplastina incompleta, requiere además la presencia de otro factor, el *factor VII* (proconvertina-convertina, acelerador sérico de la conversión de protrombina o SPCA).

Puesto en marcha cualquiera de los dos ciclos, cuando hay formada una suficiente cantidad de trombina, ésta actúa sobre el fibrinógeno transformándolo en fibrina.

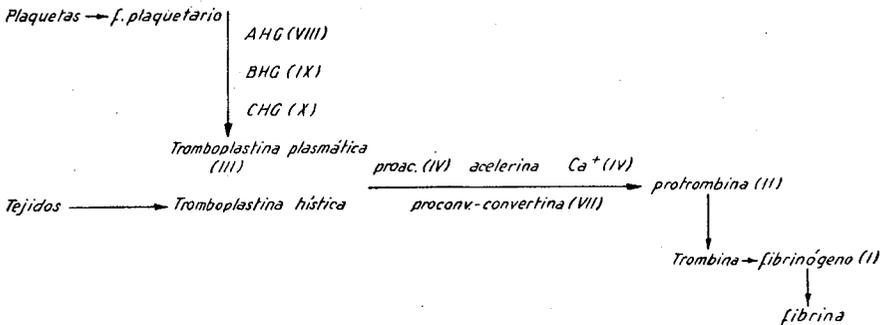
2. Sistema de inhibidores

Para que en condiciones normales la coagulación no se produzca

Investigaciones recientes se inclinan en favor de la sugestiva teoría de que en realidad la coagulación sanguínea es un fenómeno fisiológico latente que no sería en forma alguna privativo de circunstancias anormales o en que la hemostasia fuese precisa, sino que la destrucción de las plaquetas, con liberación consecutiva de sustancias coagulantes y la reacción de factores plasmáticos serían fenómenos permanentes, eso sí, controlados por estos factores inhibidores que frenarían el proceso de la coagulación, manteniendo la fluidez sanguínea.

En cualquier forma, puede afirmarse que los elementos o factores que condicionan el sistema de la coagulación tiene sus oponentes, sus elementos inhibidores y la sinergia de estos factores coagulantes y anticoagulantes es imprescindible para la regularidad

CUADRO 1



intravascularmente, existen una serie de factores inhibidores, a decir verdad no del todo bien conocidos, que actúan de antagonistas de los factores coagulantes. El equilibrio perfecto entre estos y los inhibidores mantiene la fluidez habitual de la sangre en el individuo sano, y además reduce a sus justos límites el proceso de la coagulación limitando la extensión del coágulo cuando en cualquier lugar del organismo se precise la formación de un trombo.

de la circulación intravascular, de la misma forma que unos y otros pueden ser responsables de los procesos patológicos (trombosis intravascular, incoagulabilidad extravascular) que suceden si se rompe el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación.

Se han descubierto diversos inhibidores y además se sospecha fundadamente la existencia de otros. Y así podría haber inhibidores de cada factor coagulante. Entre los más importantes se encuentran el inhibidor o los *inhibidores de la tromboplastina*, la *antitrombina*

natural, que se combina con la trombina formando metatrombina cuando se agota el fibrinógeno, y la *heparina*, factor bien conocido que, activado o en combinación con la llamada *albúmina X* o cofactor heparínico, determina la producción de un *inhibidor de la trombina*.

3. *Fibrinolisis*

Nos resta hacer mención del último proceso fisiológico de la coagulación, en el que hemos de dete-

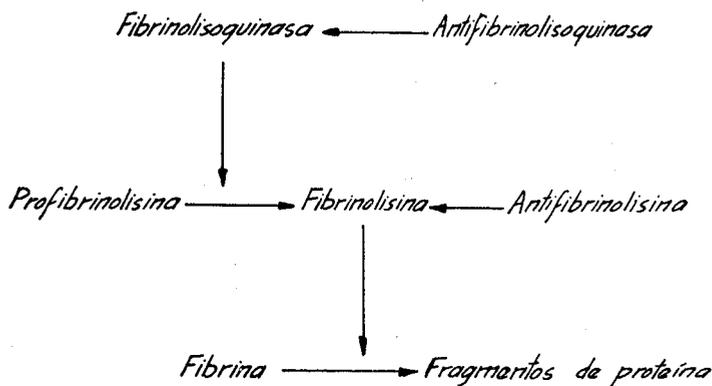
Esquemáticamente, los factores que intervienen en esta fase son los siguientes:

1. La lisis de la fibrina se debe a un enzima, la *fibrinolisisina* (plasmina, lisina, triptasa).

2. El mecanismo de aparición de la fibrinolisisina es mal conocido, pero se puede deducir de los estudios hechos en animales de experimentación. Así se supone que existe en el plasma un precursor inactivo, la *profibrinolisisina* (plasminógeno, proplasmina, prolisina, triptógeno).

3. La activación de profibrinolisisina en fibrinolisisina se logra merced a la acción de una *fibrinolisinoquinasa* (fibrinoquinasa, fibrinolisinoquinasa) que sería de origen esencialmente histico, aun cuando también se ha demostrado su existencia en el plasma. También puede ser activada la profibrinolisisina

CUADRO 2



nernos un poco más porque constituye un fenómeno de importancia dentro de los procesos patológicos a que luego haremos referencia.

A la formación del coágulo siguen dos fases: una de retracción del coágulo, fenómeno del que se hace responsable a un factor plaquetario ya mencionado, y otra de fibrinolisis en que el coágulo es lizado. Esta redisolución de la fibrina tiene lugar en estado normal en poco más de 24 horas.

in vitro por ciertos productos bacterianos y así ha sido lograda la activación de profibrinolisisina humana por estreptoquinasa; es de señalar que esta activación de la profibrinolisisina humana no la logra la estafiloquinasa que, por el contrario, es capaz de activar la profibrinolisisina de un cierto número de animales.

4. El sistema lítico tiene también sus inhibidores, y así a la fibrinolisisina activa se opone una *antifibrinolisisina* (antiplasmina, seroantitriptasa) que la neutraliza. Se ha pretendido que el equilibrio fibrinolisisina-antifibrinolisisina está regulado por la hipófisis a través del bazo, que produciría dos sustancias (espleninas A y B), la una favorecedora de la producción de antifibrinolisisina y

la otra de fibrinolisis; no existe, por el momento, demostración indudable de tal hecho.

5. A la fibrinolisquinasa se opone en condiciones fisiológicas la *antifibrinolisquinasa*, que como su oponente sería de origen esencialmente hístico. De su existencia sólo hay pruebas indirectas, pero se puede deducir del paralelismo de la fibrinolisquinasa con la estreptoquinasa, de acción como hemos visto, similar, y la realidad de la antiestreptoquinasa es indudable.

Los procesos de la coagulación presentan, como puede deducirse de lo expuesto, una extraordinaria complejidad. Sin embargo, los sistemas de fibrinoformación y de fibrinolisis se mantienen en el sujeto normal en equilibrio. Cuando este equilibrio se rompe en el sentido de una activación del sistema fibrinolítico se pueden producir cuadros clínicos graves de fibrinolisis cuya importancia ha podido demostrarse hace relativamente poco tiempo.

B. La coagulación en el embarazo

La coagulación sanguínea en el embarazo ha sido objeto de muchos y muy variados estudios, pero con la evolución de los conocimientos sobre la materia ha variado también la índole de las comunicaciones presentadas. Si en un principio la tendencia predominante fue la de investigar el estado de la coagulación en bloque, por así decirlo, o por lo menos sus diversas fases en conjunto, hoy día se intenta el estudio de los distintos factores, estudio que en muchos casos presenta una complejidad muy notable.

Intentaremos resumir brevemente los conceptos que hoy se mantienen con respecto a la coagulación en el embarazo, tratando principalmente de aquellos aspectos que nos interesan para una mejor comprensión de los problemas de la incoagulabilidad sanguínea en patología obstétrica.

Sobre el número de *plaquetas* en el embarazo hay toda clase de pareceres. Y así ha habido quien admite la existencia de una trombocitosis, quien defiende se presenta una trombocitopenia. La opinión más generalizada es la de que al final del embarazo las plaquetas tienen tendencia a descender, tendencia que se continúa durante las primeras horas del parto; pero al final de éste y durante el puerperio se manifiesta un alza general y significativa (Bland y Goldstein⁹; Ward y Mac Arthur²⁰³; Ratnoff y colaboradores¹⁴⁵; Kennan y Bell⁶⁹; Vara y Kotsalo¹⁹⁸; Aleixandre²). Los valores obtenidos por nosotros¹⁹⁴ revelan una muy ligera disminución con respecto a la normalidad, al final del embarazo.

En realidad, la disminución de plaquetas durante la gravidez debe ser atribuida al aumento de la hidremia que justifica la mayor dilución de los elementos formes en el embarazo. Y en el mismo orden de fenómenos puede estimarse el aumento en el postparto, justificable por la hemoconcentración puerperal habitual. Sin embargo, hay que decir que algunos autores estiman que, aparte la hemoconcentración puerperal hay una verdadera movilización especial de plaquetas circulantes en el postparto que se manifestaría por un aumento en la velocidad e intensidad de la retracción del coágulo *in vitro* (Hischboek⁵⁵). No podemos dejar de señalar, por otro lado, que la determinación de plaquetas puede estar siempre sometida a críticas por la falta de procedimientos

suficientemente exactos de evaluación, lo que explica los resultados dispares encontrados en la literatura, sobre todo en los trabajos antiguos.

Respecto a la *protrombina* en la *gravidez* son muchísimos los trabajos existentes. En esencia se refieren casi todos ellos a la medición del tiempo de *protrombina* o tiempo de *Quick*. Y aquí hay relativamente pocas discrepancias. Casi to-

sin embargo, las determinaciones de *protrombina* aislada, durante la *gravidez*, de las que en realidad se encuentran pocas comunicaciones en la literatura, no demuestran tal presunción. *Schwenzer*¹⁷⁰; por ejemplo, encuentra valores predominantemente normales con un descenso en el parto que acusa su punto más bajo a las 6 horas del mismo. *Runge* y cols.¹⁵⁹ encuentran en

CUADRO 3

<i>t. sangr.</i>	<i>nº</i>	<i>cl. tub.</i>	<i>nº</i>	<i>protomb.</i>	<i>nº</i>	<i>plaquet.</i>	<i>nº</i>
- 1'30"	-	-4'	3	+ 100	5	-100	-
1'30" a 2'	2	4-5	3	100 %	10	100 a 150	-
2' a 2'30"	8	5-6	4	90-100	5	150 a 200	2
2'30" a 3'	1	6-7	5	80-90	4	200 a 250	3
3' a 3'30"	18	7-8	12	70-80	9	250 a 300	8
+ 3'30"	6	+8'	8	-70	2	+ 300	28
2'55"		6'43"		87 %		315.000	
1'30" - 4'		3' - 10'30"		69-116		200-480	

dos los autores señalan un acortamiento del tiempo de *Quick* en el embarazo (*Thordason*¹⁸⁸; *Norris* y *Rush*¹²⁹; *Norris* y *Benet*¹²⁸; *Brambel* y *Loker*¹⁰; *Martí* y *Fernández*¹⁰⁸; *Cotlove* y cols.¹⁹ *Olwin* y *Allen*¹³¹; *Alexander* y colaboradores³; *Schwenzer*¹⁷⁰; *Ratnoff* y *Holland*¹⁴⁷) que se seguiría de un discreto alargamiento durante el puerperio. De ello se ha deducido que las cifras de *protrombina* están aumentadas durante el embarazo;

el postparto inmediato que la tasa de *protrombina* oscila en los límites superiores de la normalidad.

Tal hecho no representa, sin embargo, ninguna paradoja si tenemos en cuenta que los conocimientos actuales permiten afirmar que en forma alguna el tiempo de *protrombina*, el tiempo de *Quick*, traduce el nivel de *protrombina* en sangre, sino que es expresión de los factores plasmáticos consecuentes a la formación o introducción

de tromboplastina y anteriores a la formación de trombina, y así depende no sólo de los valores de la protrombina sino también de los factores V y VII que vienen a formar el llamado complejo de protrombina.

Sobre el estado del factor V en el embarazo no existen muchos datos en la literatura. En general se admite que se dan valores largos, aunque Schwenger y cols.¹⁷¹ hallan una tendencia a la disminución de este factor durante el parto hasta alcanzar un mínimo de 12 horas postparto.

Cabría, pues, pensar que el acortamiento del tiempo de Quick es esencialmente debido a un aumento substancial del factor VII durante el embarazo, y efectivamente tal aumento ha sido demostrado por diversos investigadores (Koller y colaboradores⁷⁴; Koller y Held⁷³; Loelliger y Koller⁹²; Alexander y colaboradores³; Schwenger y colaboradores¹⁷¹). Los valores se normalizan durante el puerperio y para Schwenger y cols.¹⁷¹ el descenso comenzaría ya durante el parto.

El aumento del factor VII durante la gravidez tiene posiblemente una importancia extraordinaria en la comprensión de los fenómenos patológicos de la coagulación en Obstetricia. Porque como afirman Alexander y cols.³, a pesar de los altos valores, la proconvertina puede ser rápidamente transformada en una forma activa por la tromboplastina y el calcio; de esta manera en el embarazo su actividad aumenta seis o nueve veces. Así la grávida es particularmente susceptible a la rápida conversión intravascular de la protrombina si penetran elementos tromboplásticos en la circulación.

Con respecto al *fibrinógeno* todos los autores concuerdan en hallar al final del embarazo cifras francamente elevadas (Gram⁴²; Niesert¹²⁴ Runge y cols.¹⁵⁹; Alexandre²; Kennan y Bell⁶⁹; Vara y Kotsalo¹⁹⁸; Ratnoff y Holland¹⁴⁷). Los resultados obtenidos por nosotros¹⁹⁴ confirman en efecto el aumento extraordinario del fibrinógeno durante la gravidez.

Lo que no concuerda siempre en todos los trabajos son las cifras obtenidas, pero ello

CUADRO 4

Fibrinógeno embarazo		
g. ‰	nº	promedios
4-4.9	4	testigo
5-5.9	6	5.20
6-6.9	15	4.34-6.41
7-7.9	13	gestantes
8-8.9	10	7.07
9-9.9	4	4.41-9.89
T	52	

debe achacarse a diferencias en los métodos empleados y más que las cifras absolutas deben ser tomadas en consideración las cifras comparativas con resultados en testigos. Por otra parte, nuestros resultados en el parto no permiten confirmar las cifras elevadas que suelen encontrar la mayoría de los autores.

Es evidente que el gran aumento del fibrinógeno durante la gravidez tiene una significación extraordinaria, pues representa una gran reserva con que atender a las posibles necesidades de un proceso hemorrágico obstétrico, y muy especialmente del alumbramiento.

Referente al factor III, la *tromboplastina*, hay que señalar el he-

cho que la placenta contiene gran cantidad de tromboplastina hística. En realidad, es el órgano que contiene mayor cantidad de tromboplastina, estimándose su contenido como 40 veces superior al de los pulmones y 10 veces superior al del cerebro. También se ha demostrado cierta cantidad de tromboplastina en el líquido amniótico (Wille²⁰⁷; Szirmai¹⁸³). Todo ello significa un

dores no ha podido demostrar tal hecho.

Todo parece indicar, pues, que durante el embarazo hay una tendencia a la hipercoagulabilidad de la sangre, aunque muchos autores creen que tal aumento de la coagulabilidad sería propiedad exclusiva del parto y del alumbramiento. En estos períodos parece indiscutible tal hipercoagulabilidad, y precisamente a una activación de la "coagulación latente" a que nos referíamos antes, achacan Schwenzer y cols.¹⁷¹ el gasto de los factores de la coagulación que ellos han hallado en el parto; esto explicaría también las cifras acertadas del tiempo de Quick, traducción al fin y al cabo de esta elevada tendencia a la coagulación.

Los valores del *tiempo de coagulación* hallados por nosotros¹⁹⁴ en el embarazo parecen confirmar, en efecto, su disminución con respecto a lo habitualmente aceptado. Pero este tiempo de coagulación en tubo es un índice poco exacto que sólo descubre groseras alteraciones de la coagulación. Es por ello que acostumbramos a recurrir en determinados casos a un test más sensible para la apreciación del "status" de la coagulación, cual es el de la *heparinotolerancia* in vitro. Este nos ha permitido apreciar sólo excepcionalmente índices de hipercoagulabilidad.

Quisiéramos concluir diciendo que no tiene por qué ser especialmente manifiesta la hipercoagulabilidad gravídica. Lo que existe

CUADRO 5

Fibrinógeno parto		
g. %	n.º	promedios
1-1.9	1	
2-2.9	-	testigo
3-3.9	2	5.20
4-4.9	13	4.34-6.41
5-5.9	20	
6-6.9	19	parto
7-7.9	4	5.67
8-8.9	2	1.80-8.32
T	61	

extraordinario reservorio de material tromboplástico presto a pasar a la circulación en un momento dado.

Muy discutida es la tasa de *inhibidores* de la coagulación durante el embarazo. Algunos han pretendido que es precisamente su disminución la responsable de la hipercoagulemia gravídica, a la que a continuación nos referiremos. Pero la determinación aislada de inhibi-

durante el embarazo es una preparación para que en un momento dado, la hemostasia pueda realizarse masiva y rápidamente. Hay un gran aumento del fibrinógeno y hay grandes reservas de tromboplastina, que en un momento dado pueden movilizarse y que es muy posible que tengan una acción decisiva en la formación de trombos en los vasos uteroplacentarios durante el periodo del postalumbramiento (Bieniarz⁸); hay, en fin, un aumento del factor VII que significa una garantía de la formación rápida de trombos.

Así, pues, el mecanismo de la coagulación estaría presto a ponerse en marcha o a activar su estado latente, garantizando la cohi-

alto contenido de antifibrinolisis (Niesert y Bachmann¹²⁶; Wills²⁰⁸; Phillips y cols.¹³⁷). Si se admite que hay una formación fisiológica de trombos en el área placentaria después del despegamiento de la placenta, como proceso hemostático, parece lógico que habría de seguirse de una fibrinólisis también fisiológica en la misma área. Sin embargo, los resultados sobre la fi-

CUADRO 6

	<i>Fibr.</i>	<i>Quick</i>	<i>Tol.hep</i>	<i>Res. lisis</i>
<i>J.M.</i>	4.52	100%	1.00	-
<i>M.G.</i>	6.50	100%	1.00	-
<i>L.E.</i>	8.28	100%	1.09	-
<i>F.M.</i>	8.98	98%	1.83	-
<i>J.G.</i>	6.65	100%	0.82	-
<i>I.R.</i>	9.93	-	-	normal
<i>T.F.</i>	7.49	-	-	normal
<i>D.H.</i>	8.97	-	-	aumentada
<i>J.F.</i>	10.70	100%	0.94	-
<i>J.D.</i>	8.78	89%	0.84	-
<i>B.V.</i>	7.70	100%	1.00	aumentada
<i>V.P.</i>	8.20	100%	0.76	normal
<i>I.M.</i>	8.00	100%	0.69	normal
<i>M.B.</i>	8.98	-	-	normal
<i>M.P.</i>	6.65	-	-	normal
<i>A.T.</i>	7.06	-	-	normal
<i>C.M.</i>	7.14	-	-	normal
<i>G.M.</i>	5.18	100%	0.42	normal
<i>A.R.</i>	6.26	-	-	normal

bición de las hemorragias normales del alumbramiento.

Por último, hemos de decir que ha sido muy debatida la cuestión de un posible aumento de la *fibrinólisis* espontánea, especialmente durante el parto y el postparto (Margulis y cols.¹⁰⁷). Es indiscutible que la placenta posee gran cantidad de fibrinolisquinasa, pero también parece demostrado que tiene un

brinólisis espontánea en embarazo y parto son muy dispares y no parece demostrado un aumento de la misma en los casos normales (Elsner³⁰).

III. CIRCUNSTANCIAS ETIOLÓGICAS

Hay que señalar en primer lugar que la aparición de estos acciden-

tes hemorrágicos es casi exclusiva de la patología obstétrica o de la cirugía pulmonar y prostática. Su máxima importancia parece, sin embargo, que se alcanza en el campo obstétrico.

A. Patología obstétrica

Clásicamente se admite la aparición del síndrome en tres circunstancias capitales:

1.º *Desprendimiento precoz de placenta*

Cuadro fibrinopénico o afibrinogénico variable, que puede aparecer por lo general tan sólo en casos graves, cuando el desprendimiento afecta un 50 % del área placentaria. Estos accidentes hemorrágicos son siempre secundarios al desprendimiento de la placenta y no aparecen hasta pasadas unas horas de éste: 2-6 horas para Pritchard¹⁴¹, 4-6 horas para Stevenson y cols.¹⁸⁰; aunque en algunos casos graves puede aparecer ya en la primera hora. Pritchard y Wright¹⁴³ dicen que dos tercios del fibrinógeno perdido se encuentra en los coágulos del área placentaria; así, la hemorragia continua y la deposición local de fibrina en estos coágulos deben ser el mecanismo más importante de la afibrinogenemia progresiva.

Pero los accidentes hemorrágicos por desfibrinogenización sanguínea, consecutivos a un d. p. p., no se presentan sino en un cierto

porcentaje de casos muy diversamente valorado:

Marziale¹⁰⁹, 3,5 %.

Sawitsky y cols.¹⁶¹, 17 %.

Hatton⁵⁰, 20 %.

Ferguson³³, 23 %.

Pritchard y Ratnoff¹⁴², 25,8 %.

Jeffcoate y Scott⁶¹, 30 %.

Kinch⁷¹, 35 %.

Masure y Schockaerd¹¹⁰, 66 %.

Hay que tener en cuenta, para explicar estas discrepancias, que mientras el primero establece el porcentaje de hemorragias por incoagulabilidad, los demás hablan sólo de hipofibrinogemias.

2.º *Retención intrauterina de feto muerto*

Excepcionalmente pueden aparecer hemorragias tras retención prolongada de un feto muerto, hemorragias que se acompañan de lisis rápida del coágulo y exagerada actividad fibrinolítica del suero. Generalmente se trata de casos de isoimmunización anti-Rh, y parece ser que estas hemorragias se presentan especialmente cuando la autólisis es tan pronunciada que la placenta alcanza el punto de licuefacción (Reid y cols.¹⁵⁰) y la decida necrotizada está en franca histólisis.

Esto puede suceder cuando la retención fetal se prolonga más de 4-6 semanas. La causa de la muerte fetal no parece jugar ningún papel en la patogenia del síndrome hemorrágico, aunque para Favre-Gilly³² la isoimmunización anti-Rh sería suficiente por sí sola; en cambio, cuanto más se prolonga la retención, mayor es el grado de lisis de

los tejidos. Pero son poco frecuentes; así, Grandin ⁴³ sólo ha visto un caso de hipofibrinogenemia entre 407 fetos muertos antes del parto.

3.º *Embolia de líquido amniótico*

El líquido amniótico puede penetrar en la circulación, gracias a un desgarro alto de las membranas que permita a aquél alcanzar los bordes del área placentaria, o por pequeños desgarros de las venas cervicales; pero siempre es preciso la existencia de una hipertensión intrauterina, que sobrepase a la presión venosa.

El embolismo amniótico puede provocar un síndrome hemorrágico con incoagulabilidad sanguínea. Pero la realidad es que son pocos los casos comprobados de tal accidente con cuadro hemorrágico.

Bien documentados sólo hay los de Ratnoff y Vosburg ¹⁴⁸, Reid y cols. ¹⁴⁹, Finestone y Beecham ³⁴ y tal vez el de Dooley y Leary ²⁵. Clínicamente parecen serlo los de Hemmings ⁵³, Eames ²⁸, Barry y cols. ⁶, Tuller ¹⁹² y Josey y cols. ⁶⁴.

4.º A parte de estos importantes cuadros, también se han observado hemorragias por incoagulabilidad en otras circunstancias, entre las que vale la pena recordar los abortos criminales y las inyecciones desconsideradas de *extractos hipofisarios*.

Rápidamente podemos enumerar los siguientes cuadros patológicos en los que se han descrito hemorragias por incoagulabilidad:

a) Abortos criminales: inyección intrauterina de agua de Javel (Soulier y cols. ¹⁷⁶), abortos sépticos (Conley y cols. ¹⁸, Jackson y cols. ⁶⁰, Lutz ⁹⁴), interrupciones artificiales (Quillander y cols. ⁷⁸).

b) Abortos retenidos (Charles ²¹, Norburn ¹²⁷, Rosenweig y Drazanzik ¹⁵⁸).

c) Abortos espontáneos de: 6 sem. (Longo y cols. ⁹³), 10 sem. (Friedman y Anderson ³⁸), 20 sem. (Heaton y cols. ⁵²).

d) Mola hidatídica (Schneider ¹⁶⁷, Talbert y cols. ¹⁸⁶).

e) Toxicosis graves (Kinch ⁷¹, Mackay y cols. ¹⁰⁰); para Schneider ^{163 bis} la eclampsia puede ser en ciertos casos una consecuencia de la coagulación intravascular.

f) Contracciones uterinas violentas provocadas por extractos posthipofisarios (Lavergne y Abelló ⁸⁰, Mac Henry ⁹⁷, Mackay y cols. ⁹⁹, Vigilante y Behringer ²⁰⁰); hay que recordar que la excesiva actividad muscular provoca una reacción tromboplástica y que el ejercicio físico aumenta la fibrinólisis.

g) Ruptura prematura de membranas (Villota ²⁰¹), o incluso partos normales (Ambre ⁴, Glatthaar ³⁹, Grasset y cols. ⁴⁴, Guilhem y cols. ⁴⁶, Lepage y cols. Malinas y Beyrouthy ¹⁰⁴, Mannherz ¹⁰⁵, Mineur y Masure ¹¹⁷, Scott ¹⁷², Nelken y cols. ¹²², Quinlivan ¹⁴⁴), a veces con incompatibilidad ABO (Reilly y Zito ¹⁵¹, Samet y Bowman ¹⁶⁰).

h) Operaciones obstétricas: cesáreas (Ejby Poulsen y Brandt Nielsen ²⁹, Henson y cols. ⁵⁴, Kimbel y Gosh ⁷⁰, Leary ⁹¹, Richon y Kling ¹⁵³), extracción manual de placenta (Jurgens y Stein ⁶⁵), cirugía vaginal (Sweeney ¹⁸²).

i) Graves accidentes obstétricos: embarazo abdominal (Kosacki y cols. ⁷⁷, Winch y Bryans ²¹³), ruptura uterina (Josey y colaboradores ⁶⁴, Longo y cols. ⁹³, Riedel ¹⁵⁴).

j) Placenta previa (Cherry y cols. ²², Koren y cols. ⁷⁶, Rocker ¹⁵⁶).

k) Hemorragias postparto (Firth ³⁵, Malinas y Beyrouthy ¹⁰⁴, Duchaine ²⁷, Sawitsky y cols. ¹⁶¹, Tagnon y cols. ¹⁸⁴); incluso hemorragias tardías (Maisel y cols. ¹⁰³).

l) Cuadros hipertensivos: hipertensión crónica (Trolle ¹⁹¹), hemorragia cerebral (Clarks y Bennet ¹⁵), coma hemipléjico (Lepage y cols. ⁸⁴).

B. Patología no obstétrica

Como ya hemos indicado, también se han descrito casos de hemorragia por incoagulabilidad en diversas intervenciones de cirugía torácica (toracoplastias, lobectomías) y de cirugía prostática (especialmente en los adenocarcinomas de próstata). También se ha señalado algún caso en cirugía digestiva.

1. Cirugía torácica

En 1947 fueron Hart y Jones⁴⁸ los primeros en presentar un caso de absceso pulmonar fallecido por hemorragia incoercible de aparición brusca y sin traumatismo local. En 1950, Mathey y cols.¹¹⁴ presentan los cinco primeros casos de cirugía pulmonar en que se demostró la incoagulabilidad sanguínea.

Posteriormente han aparecido muchos otros trabajos: Metras y cols.¹¹⁶, en 1951, presentan tres casos parecidos. En 1952, Bauman⁷, durante una toracoplastia; Chalnot y cols.²⁰ una afibrinemia mortal tras lobectomía que creen debida a fibrinolisis; Infranzi y Mazzeo⁵⁹ observan un gran descenso del fibrinógeno tras las lobectomías; Soulier y cols.¹⁷⁵, con ocasión de añadir tres nuevos casos a los anteriormente publicados, hacen un estudio sistemático de la crisis sanguínea durante las exéresis pulmonares, encontrando un acortamiento constante del tiempo de coagulación, una lisis del coágulo y una caída regular del fibrinógeno durante el periodo de lisis.

Más recientemente se han publicado otros muchos casos (Walker y Laforet²⁰², en 1957; Lincoln y cols.⁸⁸ y Petrina y Speziale¹³⁴, en 1957; Massini y Rocchi¹¹⁰, en 1958) y últimamente Urlus¹⁹³, en 1962, ha demostrado que la actividad fibrinolítica aumenta de modo constante y considerable durante la intervención y disminuye luego, para volver a aumentar primero hacia el 6.º día y luego hacia el 13.º.

2. Cirugía prostática

Aunque ya en 1943 Huggins y Neal⁵⁸ describieron la presencia de enzimas proteolíticos en el líquido seminal y prostático, las primeras observaciones de fibrinolisis en urología fueron las presentadas por Tagnon y colaboradores¹⁸⁵, en 1953, en un caso de adenocarcinoma de próstata.

En 1955, Aboulker y cols.¹ presentan nuevas observaciones en casos de adenocarcinoma, y Lombardo⁸⁹ en casos quirúrgicos. En 1957, Fabre y cols.³¹ presentan una observación de fibrinolisis en una adnectomía transversal; Trautman y Dutter¹⁹⁰ señalan tres casos análogos. En 1958, Lombardo⁹⁰ insiste en la aparición de estos cuadros en diversos tipos de pacientes urológicos.

En 1959 son relativamente numerosos los casos presentados: Dossogne²⁶, en 12 % de los cánceres prostáticos; Ledent y Gaeter⁸², en adenomas; Lombardo⁹¹, en resecciones endoscópicas; Phillips y cols.¹³⁹, en hipertrofia de próstata y cáncer de vejiga. En 1960 presentan diversos casos Montero y Montero¹²⁰.

En 1961 aparecen interesantes trabajos. Ladehoff y Rassmussen⁷⁹, en 35 prostatectomías transvesicales, encuentran siempre un aumento de la actividad fibrinolítica inmediatamente después de la enucleación y que dura varias horas. Rometti y cols.¹⁵⁷ insisten en su presentación solamente en casos de enucleaciones difíciles. Burghel y colaboradores¹³ encuentran un 65 % de fibrinolisis latentes, diagnosticadas mediante el T. E. G., en casos de afecciones prostáticas y 48 % en casos de afecciones renales.

3. Cirugía digestiva

Se han descrito diversos casos: Bromchil y Derechin¹² (1955) en gastrectomías; Marchal y cols.¹⁰⁶ (1959) en una anastomosis porto-cava por cirrosis; Carotenutto y Vittoria¹⁴ (1960) en hepatectomías; Leger y colaboradores⁸³ (1960), especialmente en cirróticos.

Hay que recordar, sin embargo, que todas las operaciones originan un considerable aumento de la capacidad fibrinolítica; así, para Tonelli y Scalfatti¹⁸⁹ (1956) los va-

lores de fibrina son sólo de 29,6 % frente a 58,4 % antes de la intervención.

IV. MECANISMOS PATOGENICOS

A continuación vamos a pasar revista a las diversas teorías con que se ha pretendido explicar la aparición de estos síndromes. De todas ellas, la primera está prácticamente abandonada, pero todas las demás tienen grandes detractores al lado de defensores acérrimos.

1. *Teoría de la detención de la síntesis hepática de fibrinógeno*

Se ha dicho que una insuficiencia hepática aguda perturbaría la síntesis del fibrinógeno; aunque ello no parece capaz, por sí solo, de provocar una afibrinogenemia aguda, puede ser admitida como un factor capaz de combinarse con otras causas y agravar una desfibrinogenización.

Sólo puede aceptarse en ciertos casos de toxicosis graves o de septicemias hiperagudas con atrofia amarilla del hígado. Y aún así hay que tener en cuenta que el fibrinógeno proviene también de una mezcla proteica contenida en las plaquetas —la llamada proteína S de Luscher— y liberada en el proceso de destrucción de los trombocitos.

Se le han hecho, sin embargo, graves objeciones: las pruebas funcionales hepáticas son generalmente normales, no hay desaparición paralela de la protrombina como debiera suceder en los fallos hepáticos, la recuperación rápida del fibrinógeno no podría tener lugar en estos casos. Por todo ello queda hoy día descartada.

2. *Teoría fibrinolítica*

Para muchos autores, el problema fundamental del síndrome que nos ocupa sería una activación anormal del sistema fibrinolítico.

Ya hemos expuesto anteriormente, al hablar de la coagulación normal, el proceso habitual de la fibrinolisis. El desencadenamiento precoz o, mejor dicho, la activación acentuada de este sistema, sería capaz de producir la rápida lisis de los coágulos de fibrina formados a consecuencia de una hemorragia; y el resultado final sería que la sangre adquiriría un aspecto de incoagulabilidad. A continuación podría producirse la lisis, no sólo de la fibrina, sino también del fibrinógeno; es decir, se pasaría a un estado de fibrinogenolisis, creándose entonces una auténtica afibrinogenemia o hipofibrinogenemia.

En realidad la fibrinolisis tiene una gran importancia en todas las hemorragias, pues puede ser activada por la anoxia o por el shock; un aumento grave de la actividad fibrinolítica ha podido ser demostrado en el curso del shock traumático, del shock adrenalínico, del shock novocaínico y del shock hemorrágico. Pero se ha pensado que pudiera tener especial importancia en los casos obstétricos por el hecho de haber sido repetidamente demostrada la presencia de una fibrinolisinquinasa (enzima activador de la profibrinolisisina) en la mucosa uterina e incluso en el miometrio; efectivamente, el útero es, después del pulmón, el órgano más rico en activador de la profibrinolisisina, aparte de que, como ya hemos mencionado, durante el embarazo se encuentran grandes canti-

dades de de fibrinolisoina en la decidua y en la placenta.

Pueden aceptarse cuatro teorías para explicar un aumento de la actividad fibrinolítica:

a) Liberación de fibrinolisina en la decidua, por acción de la fibrinolisoina sobre la profibrinolisina, bajo la influencia de un factor irritante (Phillips ¹³⁶).

b) Injuria endotelial que motiva una coagulación intravascular, significando la fibrinólisis una respuesta fisiológica para mantener permeables los vasos (Schneider ¹⁶⁶).

c) Inhibición de la antifibrinolisina por sustancias liberadas en el útero, con lo que queda liberada la acción lítica de la fibrinolisina (Elsner ³⁰).

d) Aparición de un enzima fibrinolítico en casos de shock, debido tal vez a descargas de adrenalina (Mac Farlane ⁹⁶).

La presencia de fibrinolisina ha sido demostrada en muy diversas circunstancias: hematomas retroplacentarios (Moloney y colaboradores ¹¹⁸, Weiner y cols. ²⁰⁶, Phillips y cols. ¹³⁸, Lewis y cols. ⁸⁷), retención de feto muerto (Favre Gilly ³², Ratnoff y Vosburgh ¹⁴⁸), embolia de líquido amniótico (Ratnoff y Vosburgh ¹⁴⁸, Vecchietti y Cottafavi ¹⁹⁹), abortos (Conley y cols. ¹⁸, Soulier y cols. ¹⁷⁶), toxicosis graves (Wilson y Munnell ²¹²). Por ello parece normal atribuir la caída del fibrinógeno a una lisis de punto de partida uterino, y sobre la que influyen otros factores, en particular la anoxia.

Pero a esta teoría se le han hecho también *múltiples objeciones*:

1.º En los casos de incoagulabi-

lidad, la presencia de fibrinolisina en la sangre es inconstante, pues muchas veces no hay actividad lítica (Jackson y cols. ⁶⁰; Masure y Schockaerdt ¹¹⁰; Page y cols. ¹³²); Phillips ¹³⁶ se defiende de esta objeción diciendo que la fibrinolisina es un enzima particularmente labil.

2.º La presencia de depósitos fibrinosos intravasculares, histológicamente demostrables en muchos de estos casos, es irreconciliable con la existencia de una fibrinolisina; lo mismo podría decirse en cuanto a los coágulos retroplacentarios, característicos del d. p. p.

3.º La fibrinolisina es capaz de digerir la fibrina, pero no el fibrinógeno que es el factor más resistente a la lisis (Soulier y colaboradores ¹⁷⁴), habiéndose comprobado experimentalmente que la fibrinolisina activada en sangre circulante no destruye el fibrinógeno (Johnson y Tillet ⁶³).

4.º La aparición de fibrinolisina es un proceso de defensa del organismo para mantener permeables los vasos ocluidos; además, ya hemos dicho que muchas veces aparece fibrinólisis en los pacientes en shock o tras grandes hemorragias.

Por todo ello, parece aceptarse hoy día que la actividad fibrinolítica es, en las hemorragias obstétricas, un fenómeno reaccional secundario de defensa (Grasset y colaboradores ⁴⁴) que puede contribuir ulteriormente a la agravación del cuadro.

3. Teoría tromboplástica

Es sabido que todo traumatismo puede liberar cierta cantidad de tromboplastina hística que si pasara en gran cantidad a la sangre podría desencadenar, tal vez, las reacciones en cadena que conducen a la coagulación intravascular; por su parte, ésta puede, posiblemente, inhibir de modo pasajero la producción de fibrinógeno en el hígado (Grasset y cols.).

Ya hemos visto como, según Bieniarz ⁸, esto ocurre normalmente en la sangre de los vasos uteroplacentarios en el periodo de alumbramiento, contribuyendo a la hemostasia postparto.

La penetración anormal de la tromboplastina a la circulación materna se hace gracias a la rotura de la placa basal (Schneider ¹⁶³) y puede tener lugar directamente por las venas uteroplacentarias o a través de los lagos maternos de la placenta.

El mecanismo de penetración de la tromboplastina varía según la entidad patológica causante del síndrome:

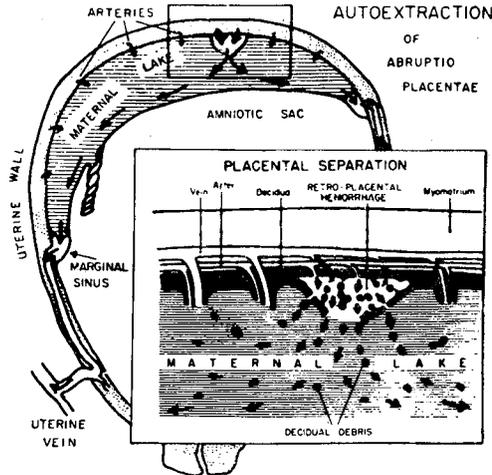


Fig. 1. (Tomado de Schneider ¹⁶⁷)

Placenta, decidua y líquido amniótico son extraordinariamente ricos en tromboplastina, y si por circunstancias anormales ésta penetrase en la circulación provocaría la transformación de la protrombina en trombina, la que a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina que se deposita formando coágulos o émbolos en los pequeños vasos.

a) En casos de desprendimiento precoz de placenta, la tromboplastina se produciría en los tejidos alterados de la placenta desprendida y en la decidua vecina, pasando a los senos venosos maternos debido al aumento de la presión intrauterina por la fuerza expansiva del propio hematoma.

b) En casos de retención de feto muerto, se originará, proba-

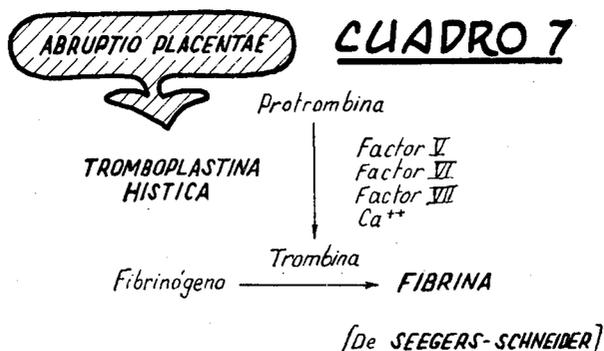
blemente, por autólisis del tejido placentario o decidual y pasaría a la circulación materna por las contracciones uterinas.

No puede, sin embargo, descartarse, en estos casos, que la incoagulabilidad sea esencialmente debida a una fibrinolisis, siendo la activación de la fibrinolisis consecuencia de la desintegración proteica y de necrosis hísticas. Vecchiotti y Cottafavi¹⁹⁹, estudiando líquidos orgánicos de fetos muertos, encuentran en un caso evidente acción fibrinolítica y en 17 una acción anticoagulante más o menos intensa; sin embargo, Frick y

La teoría trombotástica tiene su fundamento en los siguientes hechos, bien establecidos:

1.º Conocimiento de la existencia de hipercoagulabilidades postoperatorias atribuidas a la liberación de trombotastina a partir de una herida, proceso inicial de todo proceso coagulatorio para Stefani ni y Turpini¹⁷⁸.

2.º Fenómenos inexplicables por la teoría fibrinolítica: casos de afi-



Mac Kelvey³⁷ no pudieron demostrar nunca una fibrinolisis en los casos de retención intrauterina de feto muerto.

c) En la embolia de líquido amniótico, procede de éste mismo, pues su riqueza en trombotastina ha sido repetidamente demostrada; Weiner y Reid llegan incluso a decir que el mismo líquido amniótico que pasa a la circulación sanguínea se comporta como una trombotastina, pero más adelante tendremos ocasión de referirnos a la posible presencia, en estos casos, de un inhibidor de la coagulación.

brinogenemia sin actividad lítica, depósitos fibrinosos intravasculares, resistencia del fibrinógeno a la lisis, persistencia de coágulos retroplacentarios, reducción de la protrombina y de la acelerina (que Lewis y Ferguson⁸⁶ han demostrado que no son lisadas por la fibrinolisis).

3.º Reproducción experimental, en animales, de lesiones análogas a las observadas en clínica humana; ello se ha logrado mediante inyecciones de líquido amniótico (Steiner y Lusbauch¹⁷⁹; Slunsky¹⁷³; Ste-

fanini y Turpini¹⁷⁸), de meconio (Schneider¹⁶⁴), de extractos placentarios (Obata¹³⁰; Hayashi⁵¹; Schneider^{161 bis}; Stefanini y Turpini¹⁷⁸), de tromboplastina (Page y colaboradores¹³²; Ratnoff y Conley¹⁴⁶; Hartman y cols.⁴⁹; Schneider y Engstrom¹⁶⁸; Stefanini y Turpini¹⁷⁸), así como provocando traumatismos placentarios (Schneider¹⁶²).

cos de la coagulación no sufrieron alteraciones, pero apareció heparina en sangre.

Así, pues, la hipertromboplastinemia experimental produce una depresión del fibrinógeno plasmático, de modo variable según la rapidez y grado de la reacción química. Pero esta llamada «ecuación fisiológica» es reversible y la recuperación del fibrinógeno se efectúa con igual prontitud (Hodgkinson y cols.⁵⁷).

Schneider¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ resume el mecanismo de estos trastornos en los que llama *síndrome de fibrinación-*

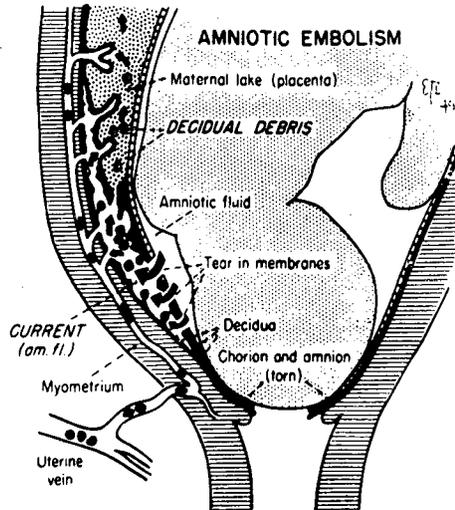


Fig. 2. (Tomado de Schneider¹⁶⁷)

Los cuadros obtenidos experimentalmente son los siguientes:

a) Dosis letales o en inyección rápida producen la muerte súbita de los animales, y la autopsia demuestra alteraciones viscerales análogas a las comprobadas en pacientes fallecidas por incoagulabilidad debida a afibrinogenemia.

b) Dosis subletales o en inyección lenta, así como los traumatismos sobre el útero determinan un estado de shock intenso con incoagulabilidad sanguínea, presentando trastornos de la crisis análogos a los de la afibrinogenemia.

c) En el embolismo experimental de meconio, en perros, los componentes plasmáti-

defibrinación. La fibrinación —mejor sería decir fibrinización— es la formación de fibrina dentro de la sangre circulante, lo que produce un efecto doble: el impacto inicial origina un shock obstétrico por embolismo intravascular de fibrina, y el efecto secundario es una profunda depleción de la mayoría de los elementos del mecanismo hemostático, con la consiguiente incoagulabilidad sanguínea. La defibrinación

—o defibrinogenización— es consecuencia de los depósitos de fibrina, y su grado es un índice aproximado de la depleción panhemostática secundaria.

El fibrinógeno desaparece, pues, de la circulación como consecuencia de los extensos depósitos de fibrina en todos los vasos del organismo (Schneider ¹⁶⁷) y tras la defibrinación la sangre llena las funciones circulatorias, pero es incoagulable, con lo que se llega a los trastornos finales del síndrome: fallo de la he-

que la teoría trombotoplastica es la que mejor explica el cuadro, pues, aparte sus argumentos experimentales, no sólo explica las trombosis periviscerales observadas en las preparaciones histopatológicas, sino incluso las defibrinaciones locales difíciles de creer debidas a un enzima lítico. Así, un brusco exceso de tromboplastina defibrina localmente la sangre, pero el depósito de fibrina in situ asegura una hemostasia rápida, por lo que sólo cuando hay defibrinación de la sangre circulante aparecen los accidentes graves.

Este proceso puede dar lugar a un shock, pues los depósitos de fibrina pueden ocluir la circulación

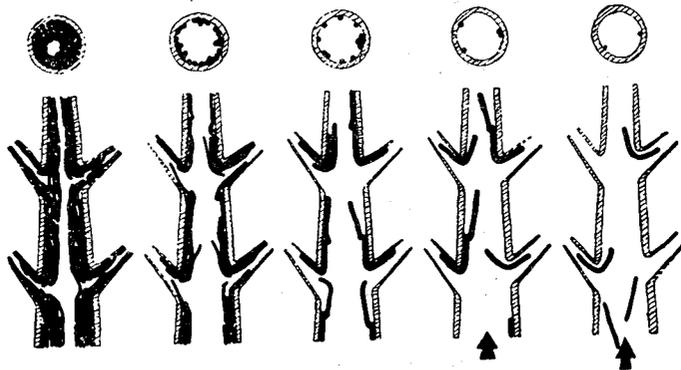


Fig. 3. (Tomado de Schneider ¹⁶⁷)

mostasia con diátesis hemorrágica. Proceso todo éste que es puesto en marcha por la tromboplastina hística, desencadenante de las reacciones que conducen a la coagulación intravascular.

Para Stouffer y Asthworth ¹⁸¹ el proceso se origina por una deposición de fibrina en los espacios intervellosos de la placenta, caso de retención de feto muerto, o en el sitio de despegamiento placentario, caso de desprendimiento precoz de placenta.

Aunque puede admitirse ciertamente la existencia de defibrinaciones locales mucho más frecuentemente de lo que se piensa, sin traducción clínica característica, parece

pulmonar, así como los vasos de riñón, hígado e hipófisis. Y experimentalmente la obstrucción de la circulación pulmonar produce un fallo circulatorio con shock intenso por *cor pulmonale agudo* (dilatación aguda del corazón derecho por obstrucción de la circulación pulmonar).

4. Teoría del inhibidor de la coagulación

Los mecanismos anteriormente expuestos son perfectamente válidos.

dos para explicar la aparición del síndrome tanto en los casos de d. p. p. como en los de abortos retenidos o fetos muertos. Pero en los casos de embolia de líquido amniótico, en que la obstrucción de la circulación pulmonar causante del shock es producida no por depósitos de fibrina, sino por tapones formados por lanugo, meconio y células descamadas, si bien la gran riqueza en tromboplastina puede explicar la defibrinación, no parece ser éste el único mecanismo.

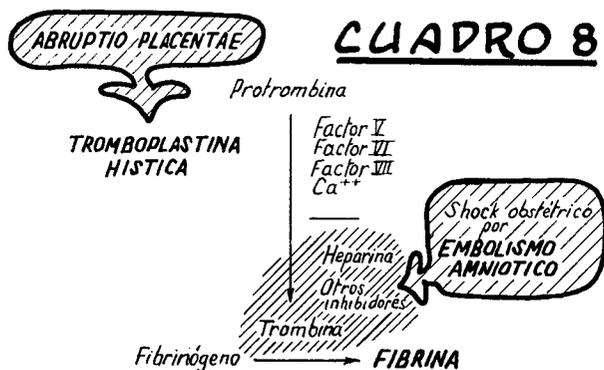
En estos casos de embolia de lí-

de un fibrinolisisina; pero se desconoce si este inhibidor es transportado por el meconio o si su liberación es resultado de un mediador químico existente en el mismo.

Esta teoría es válida únicamente para explicar la aparición del síndrome en los casos de embolia de líquido amniótico. Mas su comprobación experimental, por inyección de líquido amniótico a animales de laboratorio, parece bastante satisfactoria.

5. Fenómeno de Sannarelli-Shwartzman

Se conoce en experimentación animal con el nombre de «fenómeno de Sannarelli-



[De SCHNEIDER]

quido amniótico se ha demostrado la presencia de un anticoagulante circulante (Schneider ¹⁶⁵; Van Sante ¹⁹⁶), de un inhibidor de la coagulación. En experimentación animal se ha podido precisar que se trata de un factor semejante o igual a la heparina (Monkhous ¹¹⁹), pero no ha podido ser demostrada su naturaleza en los casos acaecidos en patología humana. Por otra parte parece poder descartarse que se trate

Shwarzman» una reacción hemorrágica provocada por inyección repetida de endotoxina bacteriana. Mientras que la segunda inyección, desencadenante, debe ser intravenosa, la primera (sensibilizante, puede ser subcutánea intravenosa; con lo que aparece o una reacción cutánea (reacción de Shwartzman) o una reacción generalizada, visceral (reacción de Sannarelli) acompañada de shock y muerte de los animales; la autopsia demuestra la presencia de trombos de fibrina en todos los órganos parenquimatosos y una diátesis hemorrágica general.

Recientemente ha podido demostrarse que en animales grávidos, o

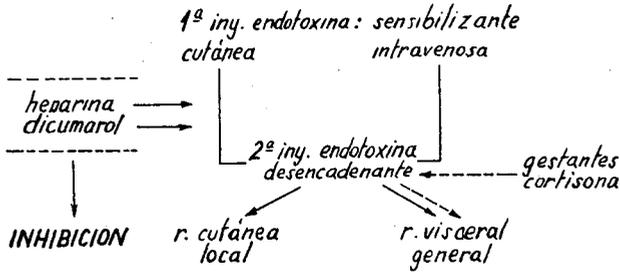
en los previamente tratados con cortisona, la reacción de Sannarelli-Shwartzmann, puede desencadenarse con una sola inyección. Por otra parte ha podido demostrarse su producción en patología humana. Ello obliga a pensar en la especial importancia que podría tener en el campo obstétrico, dado que la sensibilización previa no es necesaria.

También se ha podido comprobar que la heparina o el dicumarol tienen una acción

fenómeno. Posteriormente Mackay y cols.⁹⁸ describen varios casos en abortos sépticos; Pfau, Lasch y Gunther¹³⁵ han descrito casos semejantes en pacientes con aborto febril, y Mac Cally y Vassicka⁹⁵ en casos de septicemia postaborto por *b. coli*.

La explicación patogénica, muy en especial por lo que se refiere al mecanismo inicial, permanece oscura. De todas formas, parece ser que lo primitivo es el estado de

CUADRO 9



fenómeno SANARELLI-SHWARTZMAN

inhibidora sobre esta reacción (Good y Thomas⁴⁰), lo que constituye una demostración de la importancia que reviste en este fenómeno el trastorno primario de la coagulación.

Mackay y cols.¹⁰⁰ fueron los primeros en señalar la relación existente entre los depósitos intravasculares de fibrina (responsables de necrosis y hemorragias en un caso, por ellos descrito, de eclampsia, con necrosis cortical bilateral y necrosis hipofisaria) y la coagulación intravascular que tiene lugar en este

shock y, aunque la causa de la aparición de éste permanece sin aclarar, es muy posible que de ello sea responsable la acción de las endotoxinas bacterianas o de sus polisacáridos sobre la inervación bascular periférica, con hiporreactividad de las arteriolas para la adrenalina o noradrenalina. Teniendo en cuenta las relaciones entre árbol vascular y coagulación, tan evidentes y capaces de influirse mutuamente, Pfau y cols.¹³⁵ opinan que un shock periférico vascu-

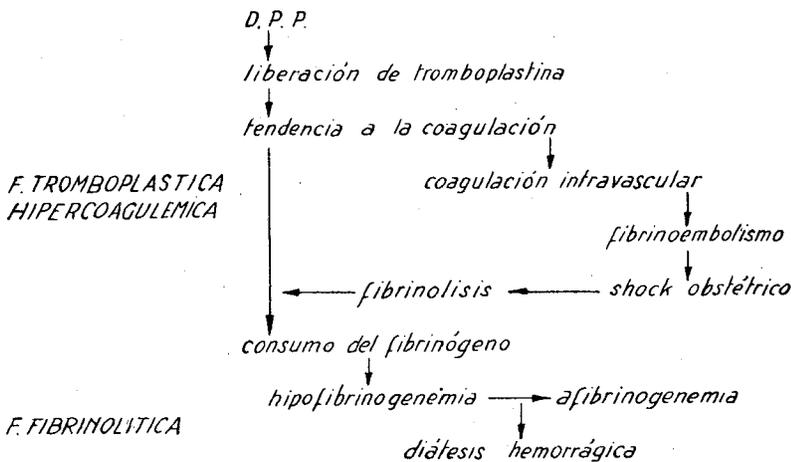
lar, en el sentido de una hipocirculación, podría conducir a una activación de la "coagulación latente intravascular", sobre la que hemos hablado anteriormente, con aparición de una hipercoagulabilidad y consiguiente formación de trombos intravasculares. Ello determinaría un agotamiento del fibrinógeno y un descenso de los demás factores de la coagulación, en especial del factor V o proacelerina, con la con-

de hipercoagulabilidad, difícilmente observable en clínica por su brevedad.

* * *

Digamos, finalmente, para terminar esta revisión patogénica, que descartada la teoría hepática y reservadas para explicar casos muy concretos las teorías del inhibidor circulante y del fenómeno de Sannarelli-Shwartzman, las teorías más importantes —fibrinolítica y trombólística— convergen en un punto: ambas admiten la desaparición progresiva de los factores de la coagulación,

CUADRO 10



(Esquema de Wille)^{20,9}

siguiente aparición, en una segunda fase, de una incoagulabilidad sanguínea; estaríamos ante lo que se ha llamado "coagulopatía de consumo".

Así pues, reacciones hiperérgicas del tipo del fenómeno de Sannarelli-Shwartzmann pueden causar en el organismo grávido una desfibrinogenización de la sangre circulante, precedida por una fase previa

sea por una proteólisis activa, sea por el consumo exagerado de estos factores al extenderse patológicamente los procesos de la coagulación.

Por otra parte, como señalan Guilhem y colaboradores⁴⁶, la oposición entre ambas teorías es más aparente que real, ya que en el proceso fisiológico de la coagulación, la activación de la protrombina para convertirla en trombina no es más que una proteólisis de aquélla y, por otra parte, ya es sabido que la última fase de la coagulación es la destrucción lítica del coágulo. Así, la actividad lítica encontrada en los síndromes.

de hipercoagulabilidad no sería más que una exageración del proceso normal.

Hoy día se acepta generalmente la sucesión de ambos procesos. Wille²⁰⁹ ha insistido en que este síndrome de incoagulabilidad transcurre en dos fases: a) tromboplástica o hipercoagulémica, b) fibrinolítica.

La liberación de tromboplastina hística y su paso a la circulación materna provoca una coagulación intravascular que cursa con síntomas de shock y manifestaciones embólicas: estadio hipercoagulémico. Por la defibrinación consiguiente se llega a una hipo o afibrinogenemia que, si rebasa los límites mínimos conduce a una diátesis hemorrágica con fallo panhemostático, agravado por la fibrinólisis consecutiva al shock: estadio fibrinolítico.

V. DIAGNOSTICO DEL FALLO HEMATICO

A. Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico positivo se base en la aparición de un cuadro hemorrágico grave, con sangre incoagulable y alargamiento indefinido del tiempo de coagulación. El cuadro comienza con una acentuación excesiva de hemorragias normalmente banales, que toman un carácter incoercible; por ello predominan en el foco patológico inicial.

a) Desencadenamiento del síndrome: aparece con carácter com-

pletamente inespecífico, aunque se ha pretendido que la ansiedad es un factor predisponente, presente en muchos casos; Soulier y cols.¹⁷⁵ creen que puede aparecer como respuesta a un estímulo psíquico y físico, parecido a los efectos secundarios de la reacción de alarma de Selye;

b) Curso clínico: a partir del momento en que interviene lo que Guilhem y cols.⁴⁶ llaman la "reacción en cadena" que conduce a la afibrinogenemia, puede tomar al aspecto de una hemorragia cataclísmica o de forma menor; parece existir una relación entre la importancia de los fenómenos uterinos anatómicos o funcionales y la intensidad del síndrome clínico.

En las fases finales del síndrome, aparte de la incoagulabilidad de la sangre circulante, hay una verdadera diátesis hemorrágica, apareciendo hemorragias en orificios naturales y heridas, e incluso equimosis, hematomas subcutáneos, púrpuras y hemorragias viscerales.

Desde el punto de vista anatomopatológico es característico el depósito de fibrina en los vasos. Primero son fibrillas de fibrina que se pegan a las paredes vasculares, posiblemente sobre la bifurcación de los vasos; luego, nuevos filamentos se van depositando sobre los primeros, orientados siempre en la dirección de la corriente sanguínea; finalmente llegan a formar verdaderos tapones fibrinosos que ocluyen los vasos (Schneider¹⁶⁷). Estos trombos de fibrina se diferencian de los trombos ordinarios por ser de origen laminar.

Siguiendo a Leroux⁸⁵ pueden aceptarse varias formas clínicas:

1. Formas graves, sobreagudas: se tra-

ducen por una hemorragia genital impresionante que suele aparecer durante o después del alumbramiento, y que se acompaña de un síndrome hemorrágico general.

2. Formas de mediana gravedad: se trata de hemorragias graves que acompañan a un cuadro de shock, presentando el síndrome hematológico característico de incoagulabilidad.

En general, pueden individualizarse las formas etiológicas: cuadros graves de d. p. p., retención prolongada de huevo muerto, formas no mortales de embolia de líquido amniótico, abortos sépticos, contracciones uterinas muy violentas, traumas quirúrgicos.

3. Formas latentes: cuadros clínicos sintomáticos simples con incoagulabilidades locales sin traducción clínica, pero que constituyen estados de predisposición a las hemorragias.

Hay que insistir siempre en el diagnóstico diferencial con causas locales de hemorragia, es decir, con circunstancias puramente obstétricas: lesiones de los órganos genitales, retenciones placentarias, atonía uterina. Es fácil la tendencia a inclinarse hacia el diagnóstico de un síndrome hemático cuando en la mayoría de los casos no se trata más que de una lesión obstétrica.

B. Diagnóstico hematológico

Es fácil en los estadios finales del síndrome, pero un estudio completo de las distintas fases evolutivas del trastorno de la coagulación, es decir, antes de la aparición de una neta incoagulabilidad, sólo podrá llevarse a cabo en aquellas circunstancias etiológicas que nos pueden hacer pensar en la aparición de un síndrome hemorrágico.

Pero el diagnóstico resulta imperioso cuando nos encontramos ante

un cuadro hemorrágico grave, en cuyo caso hay que recurrir a aquellas pruebas que siendo de realización fácil nos permitan con la mayor rapidez diagnosticar no sólo la hipo o incoagulabilidad sino también, a ser posible, el mecanismo responsable de la misma, lo que nos facilitará la aplicación de una más adecuada terapéutica. Las pruebas más útiles son, a nuestro juicio, las siguientes:

1.º *Tiempo de coagulación en tubo*: puede ser determinado bien a temperatura ambiente, bien colocado en estufa a 37°. Debe practicarse con sangre extraída por punción venosa y desechando los primeros centímetros cúbicos que pueden contener tromboplastina hística que falsearía los resultados. Esta prueba nos permite descubrir un alargamiento progresivo del tiempo de coagulación hasta llegar a la incoagulabilidad total.

2.º *Test de observación del coágulo* (Reid) ^{148 bis}: practicado simultáneamente con la prueba anterior, consiste en la observación cuidadosa de la sangre depositada en el tubo. Así se podrá apreciar una posible lisis rápida del coágulo normalmente formado o, en otros casos, la formación de un microcoágulo que podrá o no lisarse secundariamente.

Con estas dos pruebas podemos descubrir una incoagulabilidad total cuya causa no podemos todavía

determinar; o la formación de un microcoágulo que traduce la muy probable existencia de una hipofibrinogenemia; o la lisis rápida del coágulo o del microcoágulo que revela la existencia de una fibrinolisis.

3.º *Tiempo de trombina*: se practica según diversas técnicas, de las que una de las más sencillas es la llamada prueba de Link-Sanders^{160 bis}; consiste en añadir 100 u. de trombina bovina en polvo a 1 cc. de sangre venosa de la paciente. Normalmente coagula en 5-8 seg. pero la disminución o ausencia de fibrinógeno alarga el tiempo de coagulación a 30 seg. o la sangre permanece sin coagular. Aunque es una prueba muy sencilla, para mayor seguridad hay que practicar siempre unas pruebas de control con la sangre normal. Por otra parte, hay que tener en cuenta que no puede descartar en absoluto la presencia de un anticoagulante o de una fibrinolisisina.

Otra prueba sencilla y útil es la de Scott¹⁷²; consiste en mezclar 0,2 c.c. de sangre citratada con 0,2 c.c. de solución de trombina; los resultados son los siguientes:

Fibrinógeno normal = coágulo en 5-10 seg. que es firme y comienza a retraerse a los 60 seg.

Fibrinógeno disminuido = retardo de la coagulación a 15-20 seg. y desintegración a los 60 seg.

Afibrinogenemia = falta de formación del coágulo.

4.º *Pruebas cruzadas entre plasma sano y enfermo*: sirven para descartar la presencia de anticoa-

gulantes o de una fibrinolisisina, y se practica mezclando 0,1 cc. de plasma problema con 0,9 cc. de plasma sano en un tubo de hemolisis. Si se tratase de una hipo o afibrinogenemia la sangre coagulará rápidamente, como en los casos normales; en cambio si hay algún anticoagulante o fibrinolisis, no hay formación de coágulo.

Estas pruebas descritas son técnicas rápidas y sencillas, muy útiles en la clínica, pero que sólo tienen un valor de orientación. Siempre que las circunstancias lo permitan deberá hacerse un estudio completo de la hemostasia, especialmente ante aquellos cuadros obstétricos en que podamos pensar en la posible aparición de un síndrome de incoagulabilidad. En estos casos, aparte las pruebas habituales de hemostasia, habrá que practicar una determinación cuantitativa de fibrinógeno, una determinación del poder fibrinolítico del suero y una investigación de la presencia de anticoagulantes. Actualmente, muchos autores conceden gran importancia a la tromboelastografía que permite reconocer fácilmente las diversas fases —latente, subclínica y clínica— del síndrome.

Dice Willie²⁰⁹ que diagnosticar el estadio final es fácil; más difícil es, en cambio, diagnosticar el estadio tromboplástico o hipercoagulémico, período en el que las posibilidades terapéuticas son mayores. En tal momento el diagnóstico se fundamentará en una disminución discreta de la cifra de fibrinógeno, la demostración de una cierta

actividad fibrinolítica y una disminución relativa de la elasticidad del trombo.

VI. PROFILAXIS

La profilaxis de las hemorragias por incoagulabilidad puede reducirse, en realidad, a dos principios fundamentales: 1.º correcta asistencia al parto; 2.º examen de la crisis sanguínea en aquellos casos en que es posible la presentación del síndrome.

Esquemáticamente puede resumirse en el cuadro adjunto que a continuación detallaremos:

a) partos normales:

1) evitar hiperdinamias violentas

2) buena contracción
alumbramiento
sutura laceraciones

b) d. p. p. graves:

1) amniorrexis inmediata
2) control hemostasia cada hora: fibrinógeno, observación coágulo

c) retención feto muerto:

1) investigar crisis después de 3-4 semanas
2) evacuación uterina si baja el nivel de fibrinógeno.

1. Hay que evitar las hiperdinamias violentas durante el parto, pues es conocido que la excesiva actividad muscular provoca una reacción tromboplástica; bástenos recordar que en los orígenes de las

embolias amnióticas hay siempre un trastorno evidente de la dinámica.

2. Durante el alumbramiento y en el período inmediato hay que vigilar y prevenir la aparición de hemorragias, para lo cual se procurará una buena contracción uterina así como la sutura cuidadosa de las posibles laceraciones del canal genital. Hay que extremar los cuidados si aparece una hemorragia postparto, pues el agotamiento de los factores de la coagulación puede conducir, como ya hemos señalado, a hemorragias por incoagulabilidad.

Por ello Guilhem y cols.⁴⁶ consideran que en estos casos la transfusión de plasma —seco y concentrado— debe ser sistemática pues constituye una excelente profilaxis.

Hay que tener en cuenta que si bien la hipervolemia gravídica hace menos peligrosa una hemorragia, si ésta es grave la compensación es también más difícil; por otra parte, las reacciones vasomotoras pueden ser desordenadas o excesivas, determinando estados de shock obstétrico, y la sobrecarga cardíaca hace temer posibles sobrecargas transfusionales.

3. Especial vigilancia requieren los casos de desprendimiento precoz de placenta, de modo particular aquellos casos graves que se acompañan de descenso del fibrinógeno y de la actividad lítica de la protrombina. La profilaxis es posible por cuanto los accidentes hemorrágicos son consecutivos a desprendimientos extensos, motivo por

el que no suelen aparecer hasta pasadas algunas horas del accidente.

La profilaxis consistirá en: *a*) amniorrexis inmediata para disminuir la presión intrauterina y detener así la penetración de sustancias trombotóxicas a la circulación materna; *b*) control repetido de la hemostasia, cada 1-2 horas, y actuación inmediata si el nivel de fibrinógeno cae por debajo de los valores críticos, *c*) ciertos autores, entre ellos Schneider ¹⁶³ y Weiner y cols. ²⁰⁶, preconizan cesárea y, tal vez, histerectomía en los casos graves, conducta que rechazamos pues nos parece excesivamente activa.

4. La profilaxis alcanza un especial interés en los casos de retención prolongada de feto muerto, en los que hay que pensar siempre en la posible existencia de un síndrome latente.

Nuestra conducta se atemperará a lo siguiente: *a*) investigar un posible trastorno de la crisis sanguínea cuando la retención fetal sobrepase las 3-4 semanas: test de observación del coágulo y determinación del fibrinógeno, repetidos periódicamente (cada 3-4 días); *b*) evacuación del útero si el nivel de fibrinógeno desciende y se acerca a los valores críticos.

Digamos de paso que el nivel crítico de fibrinógeno es diversamente valorado:

Revelli ¹⁵², 150 mg. %.

Leroux ⁸⁵, 100 mg. %.

Schneider ¹⁸⁰, 90 mg. %.

Guilhem y cols. ⁴⁵, 60 mg. %.

En resumen, podemos sintetizar la profilaxis de las hemorragias por incoagulabili-

dad en la determinación del fibrinógeno y test de observación del coágulo en todas aquellas circunstancias clínicas que hagan pensar en la posible aparición del síndrome, y estar preparados para la actuación adecuada en los casos necesarios.

VII. TRATAMIENTO

A. Normas generales

Podemos sintetizar el tratamiento de las hemorragias obstétricas por incoagulabilidad en los siguientes puntos:

1.º Restauración de los factores de la coagulación destruidos por la liberación de tromboplastina, mediante el aporte de los elementos destruidos en el útero y de aquellos otros capaces de oponerse a su destrucción; este aporte debe ser hecho de forma rápida, precoz y suficiente, para que no sean agotados como los factores plasmáticos.

2.º Reposición de la masa hemática, en sus dos vertientes: *a*) la volemia, pues el shock hemorrágico contribuye a agravar el cuadro por la hipotensión y por desencadenar una acción lítica sobreañadida; *b*) la citemia, para evitar la anoxia hística.

3.º Lucha contra el shock y el colapso, neutralizando los efectos nefastos de la obstrucción vascular por depósitos de fibrina y reduciendo el estado anóxico de las células mediante el aporte de oxígeno.

4.º Eliminación del foco nocivo, origen del trastornos hemático: aceleración del parto o cohibición de la hemorragia uterina para eli-

minar la fuente anormal de tromboplastina.

Lo ideal del tratamiento sería, sin embarco, su instauración precoz en la fase tromboplástica inicial. Recordemos que la fibrinólisis o la falta de coagulación es una fase posterior, mientras que en el primer momento hay una fase hipercoagulémica; fase de diagnóstico difícil, pero en el que las posibilidades diagnósticas son mayores.

El tratamiento en esta fase consiste en la administración de anticoagulantes: a/ heparina (Schneider)¹⁶³, que para Pfau y cols.¹³⁵ actúa como antitrombina o antitromboquina; b/ protamina (Wille)²⁰⁹, que tiene efecto antitromboplastínico (Kontsky y cols.)⁷⁵ —o por lo menos, retardador de la acción de la tromboplastina—, y antifibrinolítico (Maurizio)¹¹⁵. Con estos tratamientos se previene la diátesis hemorrágica interviniendo paradójicamente con elementos frenadores de la coagulación antes de la aparición de las hemorragias.

Este tratamiento, ideal al que hay que aspirar, sólo podrá llevarse a cabo en aquellos casos en que ha sido posible el difícil diagnóstico de la hipercoagulemia inicial. Por otra parte, pese que la heparina puede prevenir también las reacciones de Sannarelli-Schwartzman tanto locales como generalizadas (Cluff y Bertrohnq¹⁶; Good y Thomas⁴⁰), su administración no deja de dar ciertos reparos, pues su uso inoportuno o sobredosificación puede ecelerar el derrumbamiento del mecanismo de la coagulación ya alterado.

B Tratamiento médico

1.º Restauración de los factores de la coagulación:

La primera medida ante una hemorragia por incoagulabilidad es la restauración de la coagulación, lo que puede hacerse mediante la administración de fibrinógeno o de plasma.

a) Fibrinógeno: su administra-

ción constituye el tratamiento específico y de elección, por su éxito rápido y casi constante, habiendo merecido su empleo los mayores elogios desde su introducción en terapéutica por Moloney y cols.¹¹⁸; como dicen Batlle y cols.^{6 bis} no hay medicación de acción más señalada en estos casos.

Su uso estaba, hasta hace poco, limitado solamente por su escasez y elevado precio, pues debe inyectarse en cantidad variable entre 2 y 10 g por lo general:

Briquet¹¹, 2-6 g.,
 Murphy-cols.¹²¹, 10 g.,
 Paxson-cols.¹³³, 3-10 g.,
 Phillips¹³⁶, 10-20 g.,
 Pritchard¹⁴¹, 4-6 g.,
 Ratnoff-Vosburg¹⁴⁸, 10-15 g.,
 Reid-cols.¹⁴⁹, 4-12 g.,
 Revelli¹⁵², 4-5 g. (como mínimo),
 Sanders^{160 bis}, 3-5 g. (repetir),
 Schneider¹⁶⁷, 4-6 g.,
 Weiner-cols.²⁰⁶, 10 g.

Paxson y cols.¹³³, que poseen la extraordinaria experiencia de un banco de fibrinógeno, han tenido que administrar las siguientes dosis:

1-3 g en 61 % de los casos,
 3-5 g en 25 %,
 5-7 g en 11 %,
 7-10 g en 4 %,

Hay que reconocer, sin embargo, que este tratamiento no es la panacea, pues aparte de que la desaparición del fibrinógeno representa sólo una parte del proceso —si bien que la más importante y decisiva para el curso del mismo—, su administración puede presentar, en ciertos casos, algunos inconvenientes: desde la extraordinaria rareza de la formación de depósitos intravasculares de fibrina (caso único en la literatura de

Graham y cols.⁴¹), a la poco frecuente aparición de hepatitis (11 % para Stampfli¹⁷⁷, 5 % para Pritchard¹⁴¹).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que el peligro de hepatitis es el único inconveniente real de su administración, si bien es cierto también hay que señalar que con los preparados de fibrinógeno tan extraordinariamente purificados que poseemos hoy día, tal contingencia es cada vez más rara. Por otra parte, no cabe duda tampoco de que ante la gravedad de un cuadro de hemorragias por incoagulabilidad no hay que inhibirse en la administración de fibrinógeno por la eventual posibilidad de aparición de una hepatitis.

Por todo ello hay que insistir en que es el único tratamiento realmente eficaz y capaz de salvar muchas vidas. Soulier y cols.^{174 bis} han obtenido, con tal tratamiento, un 90 % de éxitos y Paxson y cols.¹³³ han alcanzado también un 88 %. Nosotros estamos convencidos que en los casos I, II, III y V que hemos relatado, el final hubiera sido muy otro de haber podido administrar la dosis conveniente de fibrinógeno.

Todo esto nos enseña, por tanto, a emplearlo siempre en aquellos casos graves de hemorragias con sangre incoagulable en que el nivel de fibrinógeno está por debajo de 100 mg % o cuando el test de observación del coágulo demuestra una incoagulabilidad total o casi total, la formación sólo de un microcoágulo o una marcada prolongación del tiempo de coagulación.

b) *Plasma*: aparte su acción sobre la volemia —que estudiaremos a continuación— la administración de plasma seco y concentrado permite el aporte masivo de, no

sólo gran cantidad de fibrinógeno en poco volumen, sino también de la mayor parte de los factores de la coagulación presentes en el plasma (enzimas, protrombina, antiplasmina).

c) *Antifibrinolíticos*: Briquet¹¹ recomienda la administración de sulfato de protamina en los estados heparinoides, y Klein y cols.⁷² utilizan el azul de toluidina si hay excesivas cantidades de fibrinolisisina, a la que neutraliza. Recientemente se ha preconizado el empleo del CY 66 o inhibidor de Kunitz (Riviere y cols.¹⁵⁵; Coicaud)¹⁷ que parece ser un inhibidor específico de la fibrinolisisina; pero es un producto muy costoso y difícil de preparar. También se ha empleado el ácido amino-caproico, inhibidor de la fibrinolisisina, sus activadores, a dosis de 5 g repetidos cada 4-6 horas sin reparos (Roth^{158 bis}).

2.º *Reposición de la masa hemática:*

Puede llevarse a cabo mediante la transfusión de sangre o de plasma, constituyendo una medida imprescindible, pues una regla que no admite discusión en la práctica clínica es que las pérdidas súbitas del volumen hemático han de ser repletas inmediatamente.

a) *Transfusiones de sangre*: cuando hay que efectuar una reposición masiva, la sangre no tiene sustituto adecuado, y debe ser

transfundida rápidamente y en grandes cantidades. En general puede aceptarse que hay que transfundir la sangre necesaria para que la tensión arterial alcance los 10 cm de Hg y el pulso descienda por debajo de 100 por minuto; pero esto podría no ser suficiente en las embarazadas, que en tales condiciones sólo alcanzarían un 70 % de la volemia normal. Así pues, debería administrarse todavía una algo mayor cantidad de sangre.

El único peligro de la transfusión masiva radica en los accidentes de sobrecarga circulatoria que se originan a consecuencia de transfusiones repetidas y abundantes, agravadas por el aporte sódico suplementario que supone toda transfusión.

Pero hay que tener en cuenta que este tratamiento sólo constituye una terapéutica de fondo para elevar la volemia, pues la sangre contiene poco fibrinógeno y eleva poco su nivel en sangre (10 mg % cada 500 cc. según Hodgkinson y cols. ⁵⁶), y no permite el aporte masivo de los elementos plasmáticos de la coagulación.

b) *Plasma*: permite actuar rápida y eficazmente frente a estos cuadros, siempre y cuando se administre plasma seco y concentrado y a dosis suficientes de 500 cc. o más. Aparte de su acción sobre la coagulación, por el aporte elevado de factores de la coagulación, actúa también sobre la volemia por su contenido en líquido y proteínas. Presenta además la ventaja de po-

der actuar inmediatamente sin determinar grupos y de poder ser inyectado rápidamente por ser bien tolerado.

Aunque sea para rechazarlas, tenemos que decir dos palabras de las soluciones macromoleculares, que no solamente son ineficaces sino incluso peligrosas. Se ha demostrado que los sucedáneos del plasma rebajan el nivel de fibrinógeno, y disminuyen la protrombina, las plaquetas y la resistencia capilar, pudiendo producir depleciones ulteriores con hemorragias incontrolables (De Nicola y cols. ¹²³).

3.º *Lucha contra el shock*:

Para combatir el shock, aparte la transfusión de sangre o plasma, se recurrirá a la administración de:

a) Doca o cortisona, que si bien no parecen tener acción directa sobre el shock salvo en casos de insuficiencia suprarrenal, tiene en cambio acción antifibrinolítica (Valentine ¹⁹⁵);

b) oxigenoterapia, para corregir la anoxia hística que puede producir lesiones parenquimatosas;

c) noradrenalina o neosinefrina, preferentemente la primera que une a su gran poder hipertensor la ventaja de provocar vasodilatación coronaria y vascular renal;

d) antibióticos, que para Frank y cols. ³⁶ evitan, hasta cierto punto la aparición del shock hemorrágico, hecho difícilmente comprensible.

B. Tratamiento obstétrico

En cuanto al problema de la eliminación del foco originario del

trastorno hemático, deberemos considerar detenidamente los diversos procedimientos empleados.

1. *Aceleración o terminación rápida del parto:*

Parece existir acuerdo general en que cuando aparece una hemorragia por incoagulabilidad hay que terminar rápidamente el parto, pero sin proceder a ninguna medida quirúrgica antes de corregir el trastorno hemático.

Una de las primeras medidas consistirá siempre en la ruptura de la bolsa de las aguas para disminuir la hipertensión intrauterina y detener la penetración de material trombotico a la circulación materna. Pero es preciso individualizar los diversos casos clínicos.

a) Desprendimiento precoz de placenta: aparte la ruptura de membranas, hay que terminar rápidamente el parto por vía baja siempre que ello sea posible o practicar, de otro modo, una cesárea. Pese a lo dicho de acelerar el parto hay que abstenerse de la administración de extracto posthipofisario pues puede provocar un desastre, ya por agravación del cuadro (Stevenson y cols. ¹⁸⁹), ya por precipitar el cuadro de nefrosis de la nefrona distal (Murphy y cols. ¹²¹).

b) Retención de feto muerto: aunque algunos autores recomienden una expectación vigilante ya que el cuadro puede ser dominado

con fibrinógeno, la mayoría están de acuerdo en provocar el parto si no ha comenzado aún o acelerar su terminación al tiempo que se instituye el oportuno tratamiento médico.

La administración de fibrinógeno se hará sólo en el momento del parto o de la intervención, ya que su administración anterior solamente produce una elevación transitoria (Pritchard ¹⁴¹) al ser prontamente destruido por las fibrinolisinias tan frecuentes en estos casos.

Pero muchas veces el cuadro hemorrágico se presenta una vez expulsado el feto, por lo que ya no se plantea ningún problema de tratamiento obstétrico.

c) Embolia de líquido amniótico: si se logra recuperar a la paciente del grave cuadro de shock, hay que prevenir o tratar la eventual hemorragia con fibrinógeno y sangre fresca. Una vez corregido el fallo de la coagulación y superado el shock no hay razón para evitar la vía vaginal.

Kontsky y cols. ⁷⁵ aconsejan emplear anticoagulantes en los estadios iniciales basándose en la conocida acción antagónica entre heparina y tromboplastina; pero hay que recordar que Schneider ¹⁶⁵ ha visto la liberación de anticoagulantes en la embolia experimental por líquido amniótico.

d) Abortos retenidos: aparte instaurar el tratamiento médico, hay que proceder a la evacuación del útero por el método más conveniente y cuanto antes mejor (Mahon y cols. ¹⁰²).

Pero hay que tener en cuenta

que muchas veces estos cuadros hemorrágicos comienzan como hemorragias del alumbramiento o del postalumbramiento, en cuyo caso la primera medida será asegurar una buena contracción uterina para que la atonía no contribuya a la agravación del proceso. Hay que señalar que, para el mecanismo de cohibición de la hemorragia siempre es más importante el factor miovascular que el hemático; Pritchard¹⁴¹ llega incluso a decir que cuando hay suficiente tono miometrial la hemorragia no es nunca excesiva y que a veces al corregirse la atonía cesa la hemorragia aún persistiendo el déficit de fibrinógeno. Nosotros nos adherimos a esta opinión porque tal fue lo sucedido en uno de nuestros casos, sobre lo que insistimos en otra ocasión¹¹².

2. Histerectomía:

Se ha defendido repetidamente su práctica con objeto de suprimir la superficie sangrante del área placentaria y la fuente de tromboplastina, recomendándose procedimien-

tos muy rápidos y efectuados precozmente antes de que sea profunda la alteración del estado general.

Este proceder ha sido objeto de grandes discusiones, pues aunque tiene buenos defensores (Moloney y colaboradores¹¹⁸; Lepage y colaboradores⁸⁴; Revelli¹⁵²; Weiner y colaboradores²⁰⁶), se le han hecho importantes objeciones por lo que su indicación parece perder terreno, pues aparte de existir muchísimos casos curados sin recurrir a ella, ni asegura la corrección del fallo hemático (Sawitsky y cols¹⁶¹) ni elimina superficies sangrantes, sino como dicen Murphy y cols.¹²¹ sólo las reemplazan por otras, tales las de las suturas y ligaduras.

Por todo ello sólo parece justificable como método excepcional si el cuadro se agrava pese al tratamiento médico o cuando no se dispone de suficiente cantidad de fibrinógeno o plasma, y en ciertos casos en que curado el síndrome persiste una atonía incoercible por lesión de la fibra muscular (Guilhem y colaboradores⁴⁷).

BIBLIOGRAFÍA*

1. ABOULKER, P.; SOULIER, J. P., y LARRIEL, M. J.: Syndrome hémorragique avec fibrinolyse associé au cancer de prostate. — Presse med., 63, 353, 1955.
2. ALEIXANDRE, L. E.: Coagulación sanguínea y embarazo. — Facta, Valencia, 1959.
3. ALEXANDER, B.; MEYERS, L.; KENNY, J.; GOLDSTEIN, R.; GUREWILCH, W., y GRINSPOON, L.: Blood coagulation in pregnancy. Proconvertin and prothrombin and the hypercoagulable state. — New Engl. J. med. 254, 358, 1956.
4. AMBRE, C.: Hémorragie de la délivrance incoercible; hystérectomie pour

* Debido a la extensa literatura publicada sobre el tema, nos limitamos estrictamente a la citada en el texto. Los trabajos señalados con (o) no han podido ser consultados en su versión original.

- hémostase. — Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 4, 130, 1952.
5. BARICALLA, A., y EBBLI, C.: Grave syndrome emorragica da ipofibrinogenemia e plasminemia conseguente a reazione transfusionale. — Min. Gin. 9, 748, 1957.
 6. BARRY, A. P.; GEOGHEGAN, F., y SHEA, S. M.: Acquired fibrinopenia in pregnancy. — Birt. med. J. 2, 287, 1955.
 - 6 bis. BATLLE, R.; CAMO, G.; LIEB, J.; CAZAL, P., y GRAAFLAND, P.: Action remarquable du fibrinogène intraveineux dans une afibrinogènie aiguë obstétricale. — Sang., 27, 80, 1956.
 8. BIENIARZ, J.: Die Physiologie der Blutstillung nach der Geburt im Lichte der Blutgerinnungsuntersuchungen — Zbl. Gynäk. 78, 1.369, 1956.
 9. BLAND, P. B., y GOLDSTEIN, L.: Coagulability of blood in pregnancy. — Am. J. Obst. Gyn. 23, 815, 1932.
 10. BRAMBEL, C. E., y LOKER, F. F.: Significance of variations of prothrombin activity of dilute plasma. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 53, 218, 1943 (°).
 11. BRIQUET, R.: Defects of blood coagulation in obstetrics practice. Afibrinogenemia in the premature detachment of the placenta. — Archiv f. Gynäk. 181, 611, 1952.
 12. BROMCHIL, G., y DERECHIN, M.: Fibrinolyse mortelle par gastrectomie. Préuves diagnostiques basées sur la paracoagulation fibrinolytique. — Rev. Hamotol. 10, 41, 1955.
 13. BURGHELE, Th.; PAPADOPOL, S.; HOZOC, D., y BURCHI, D.: Le syndrome de protéolyse prostatique. La fibrinolyse en urologie. — J. d'Urol. 67, 795, 1961.
 14. CAROTENUTTO, A., y VITTORIA, G.: Acta med. Ital. mal. infett. 15, 67, 1960 (°).
 15. CLARKS, J. F., y BENNET, R.: Superimposed toxemia, abruptio placentae, hypofibrinogenemia, acute renal shut-down and paralytic ileus complicating a case of pregnancy hypertension. — Am. J. Obst. Gyn. 78, 1.169, 1959.
 16. CLUFF, L. E., y BETHRONG, M.: The inhibition of the local Schwartzman reaction by heparin. — Bull. John Hopkins hosp. 92, 353, 1953 (°).
 17. COICAUD, R.: Afibrinogenemia et fibrinolyse obstétricale. Traitement par l'inhibiteur de Kunitz. — Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 14, 553, 1962.
 18. CONLEY, C. L.; RATNOFF, O. D., y HARTMAN, R. C.: Study on afibrinogenemia. I Afibrinogenemia in a patient with septic abortion, acute yellow atrophy of the liver and bacteriemia due to E. coli. — Bull. John Hopkins hosp. 88, 402, 1951 (°).
 19. COTLOVE, E.; SPIRO, D., y VORZIMER, J.: Serial determinations of prothrombin activity in pregnancy and puerperium. — Am. J. med. Sci. 218, 28, 1949 (°).
 20. CHALNOT, P.; MICHON, P., y LOCHARD: Afibrinémie mortelle a l'occasion d'une intervention endothoracique. Problemes pathogeniques et thérapeutiques. — Rev. Hematol. 7, 25, 1952.
 21. CHARLES, D.: Incoagulable-blood syndrome and missed abortion. — Obstet. Gynec. 10, 418, 1957.
 22. CHERRY, S. H.; ADAMSONS, K., y PHILLIPS, L. L.: Hypofibrinogenemia associated with placenta previa and placenta previa accreta. — Sur. Gyn. Obst. 112, 551, 1961.
 23. DAM, A.; LARSEN, H., y PLUM, P.: Om fibrinopeni ved for tidlig losning of placenta. — Ugeskrift Laeger 103, 257, 1941 (°).
 24. DE LEE, J. B.: A case of fatal hemorrhagic diathesis with premature detachment of placenta. — Am. J. Obst. 4, 785, 1901 (°).
 - 24 bis. DIECKMANN, W. J.: Blood chemistry and renal function in abruptio placentae. — Am. J. Obst. Gyn. 31, 734, 1936.
 25. DOOLEY, F. M., y LEARY, G. C.: Pulmonary embolism by amniotic fluid with severe hemorrhagic manifestations. — Maine M. assoc. J. 43, 101, 1952 (°).
 26. DOSSOGNE, M.: Le syndrome de fibrinolyse prostatique. — Acta urol. belg. 27, 145, 1959 (°).
 27. DUCHAINE, P.: Uterine hemorrhage and afibrinogenemia. — Am. J. Obst. Gyn. 73, 1.195, 1957.
 28. EAMES, D. H.: Fatal case of obstetric shock due to pulmonary emboli of amniotic fluid. — Am. J. Obst. Gyn. 64, 201, 1952.
 29. EJBY POULSEN, P., y BRANDT NIELSEN, E.: Five cases of hypofibrinogenemic haemorrhage in pregnancy treated with fibrinogen manufactured from human plasma. — Acta Obst. Gynaec. Scand. 37, 472, 1958.
 30. ELSNER, P.: Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt. — Geburts. Frauenheilk. 18, 438, 1958.
 31. FABRE, P.; BOISON, L., y GINOULHAC, C.: Incoagulabilité sanguine au cours

61. d'une adénomectomie prostatique transvesicale. — *J. d'Urol.* 63, 327, 1957.
32. FAVRE-GILLY, J.: La fibrinolyse et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur ruegoe. Consideration sur les diatheses hemorragiques fibinolytiques. — *Rev. Hematol.* 7, 60, 1952.
 33. FERGUSON, J. H.: Severe abruptio placentae. — *Clin. Obst. Gynec.* 3, 68, 1960.
 34. FINESTONE, A. J., y BEECHAM, C. T.: Recovery from amniotic fluid embolism. Hypofibrinogenemia and acute renal failure. — *Obstet. Gynec.* 17, 468, 1961.
 35. FIRTH, J.: Massive postpartum hemorrhage associated with afibrinogenemia. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 64, 385, 1957.
 36. FRANK y cols. — Citados por RHODES, P.: Equilibrio liquido y electrolitico en obstetricia. — Toray, Barcelona, 1961.
 37. FRICK, P. J., y MAC KELVEY, J. L.: Hemorrhagic diathesis with hypofibrinogenemia following fetal death in utero. — *Am. J. Obst. Gyn.* 70, 330, 1955.
 38. FRIEDMAN, S., y ANDERSON, G. D.: Fibrinogenopenia in the first trimester of pregnancy. — *N. Y. St. med. J.* 58, 4.077, 1958 (°).
 39. GLATTHAAR, E.: Afibrinogenämieblutung nach Spontangeburt. — *Gyneacol.* 152, 77, 1961.
 40. GOOD, R. A., y THOMAS, L.: Studies on the generalized Shwartzman reaction IV Prevention of the local and generalized Shwartzman reaction with heparin. — *J. exp. med.* 97, 871, 1953.
 41. GRAHAM, J. H.; EMERSON, C. P., y ANGLEM, T. J.: Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. — *New Engl. J. med.* 257, 101, 1957.
 42. GRAM, H. C.: The results of a new method for determining the fibrin percentage in blood and plasma. — *Acta med. scandinav.* 56, 107, 1922.
 43. GRANDIN, D. J.: Fetal death before the onset of labor; an analysis of 407 cases. — *Am. J. Obst. Gyn.* 79, 237, 1960.
 44. GRASSET, J.; BRET, J.; BONNET, P., y SENEZE, J.: Hemorragies de la delivrance par incoagulabilité. — *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 6, 45, 1954.
 45. GUILHEM, P.; PONTONNIER, A.; BAUX, R., y DUCOS, J.: Incoagulabilité sanguine après l'accouchement; 4 nouvelles observations. — *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 4, 573, 1952.
 46. GUILHEM, P.; PONTONNIER, A.; BAUX, R.; MONROZIES, M., y BLANC, R.: Les hemorrhagies par afibrinemie en Obstetrique. — *Gyn. Obst.* 53, 219, 1954.
 47. GUILHEM, P.; PONTONNIER, A., y MONROZIES, M.: Traitement chirurgical dans les hemorrhagies obstetricales par incoagulabilité sanguine. — *Gyn. Obst.* 59, 111, 1960.
 48. HART, F. D., y JONES A. C.: Fatal haemorrhage in an aberrant lung tissue case. — *Lancet* 2, 722, 1947.
 49. HARTMAN, R. B.; CONLEY, C. L., y KREVANS, J. R.: The effect of intravenous infusion of thromboplastin on «heparin-tolerance». — *J. clin. invest.* 30, 948, 1951.
 50. HATTON, R. L.: Coagulation defects in patients with abruptio placentae. — *Am. J. Obst. Gyn.* 82, 177, 1961.
 51. HAYASHI, T.: Über die Entgiftungsfähigkeit des Serums gegen das Placentagift. — *Aechiv f. Gynäk.* 119, 29, 1923.
 52. HEATON, S. C.; SALOMON, C., y HAPPEL, E.: Afibrinogenemia; a presentation of cases. — *Am. J. Obst. Gyn.* 70, 320, 1955.
 53. HEMMINGS, C. T.: Maternal pulmonary embolism by contents of amniotic fluid. — *Am. J. Obst. Gyn.* 53, 303, 1947.
 54. HENSON, J. C.; PEERS, W., y TAGNON, H. J.: Fybrinolysis and hemorrhage; a new diagnosis and therapeutic approach. — *Bilod* 13, 874, 1958.
 55. HIRSCHBOECK, J. S.: Effect of operation and illness on clot retraction; description of new method. — *J. Lab. clin. med.* 33, 347, 1948 (°).
 56. HODGKINSON, C. P.; MARGULIS, R. R., y LUZADRE, J. H.: Etiology and management of hypofibrinogenemia in pregnancy. — *J.A.M.A.* 154, 557, 1954.
 57. HODGKINSON, C. P.; LUZADRE, J. H.; PIFER, P. W.; SWINEHART, L. A., y REMP, D. G.: Hypofibrinogenemia and defects of coagulation. — *Obstet. Gynec.* 5, 465, 1955.
 58. HUGGINS, NEAL: Coagulation and liquefaction of semen. — *J. exp. med.* 76, 527, 1942 (°).
 59. INFRANZI, A., y MAZZEO, F.: Il fibrinogeno nel quadro proteico totale dopo resesioni pulmonari. — *Chir. torac.* 5, 305, 1952 (°).
 60. JACKSON, D. P.; HARTMAN, R. C., y BUSBY, T.: Fibrinogenopenia complicating pregnancy. — *Obstet. Gynec.* 5, 223, 1955.
 61. JEFCOATE, T. N. A., y SCOTT, J. S.: *J. Obst. Gynec. India* 6, 3, 1956 (°).
 62. JIMÉNEZ DE ANTA, J., y MATEU-ARAGONÉS, J. M.: Uu nuevo caso de he-

- morragia por incoagulabilidad, consecutivo a un aborto. — En prensa.
63. JOHNSON, A. J., y TILLET, W. S.: The lysis in rabbits of intravascular blood clots by the fibrinolytic system (streptokinase). — *J. Exp. med.* 95, 449, 1952.
 64. JOSEY, W. E.; PATERSON, W. M.; WOOD, H. E., y JENNINGS, C. L.: Hypofibrinogenemia and presumptive amniotic fluid embolism associated with rupture of the uterus. — *Am. J. Obst. Gyn.* 82, 172, 1961.
 65. JURGENS, J., y STEIN, F.: Intravasale Gerinnung als koagulopatisches Syndrom nach manueller Lösung der Plazenta. — *Schweiz. med. Wschr.* 84, 346, 1954.
 66. KELLOG, F. S.: Premature separation of the normally implanted placenta with special reference to the kidney in these cases. — *Am. J. Obst. Gyn.* 15, 347, 1928.
 67. KELLOG, F. S.: Hemorrhagic tendency in toxemia of pregnancy; practical evaluation and management. — *Obst. Gyn. Curv.* 3, 736, 1948 (°).
 68. KELSO, W.: Accidental haemorrhage with hypofibrinogenemia following external cephalic version. Report of a case. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 66, 127, 1959.
 69. KENNAN, A. L., y BELL, W. N.: Blood coagulation during normal pregnancy and the puerperium. — *Am. J. Obst. Gyn.* 73, 57, 1957.
 70. KIMBELL, N., y GHOSH, A. K.: Afibrinogenemia; associated with severe uterine hemorrhage following cesarean section. — *Lancet* 2, 6,097, 1956.
 71. KINCH, R. A. H.: Hypofibrinogenemia in pregnancy and the puerperium. — *Am. J. Obst. Gyn.* 71, 746, 1956.
 72. KLEIN, M.; BISKIND, J. S., y SILVERBERG, A.: Postpartum hemorrhage due to depletion of fibrinogen from the circulating blood. — *Am. J. Obst. Gyn.* 71, 51, 1956.
 73. KOLLER, F., y HELD, E.: Des Prothrombin- und Faktor VII-Gehalt des Blutes am Ende der Schwangerschaft und beim Neugeborenen. — *Gynaecol.* 134, 43, 1952.
 74. KOLLER, F.; LOELIGER, A., y DUCKERT, F.: Le facteur VII, sa fonction dans la coagulation. Son importante clinique. — *Rev. hematol.* 7, 156, 1952.
 75. KONTSKY, J.; BEDNAR, B., y DEJMAL, V.: Amniotic fluid embolism. Inhibition of the thromboplastic action of amniotic fluid by heparin and protamine sulfate. — *Cas. Lék. Ces.* 98, 942, 1959 (°).
 76. KOREN, Z.; ZUCKERMAN, H., y BRZEZINSKIR A.: Placenta previa accreta with afibrinogenemia. — *Obst. Gynec.* 18, 138, 1961.
 77. KOSACKY, H. J.; JACOBS, A. A., y HAYNES, D. M.: Uteroabdominal pregnancy with afibrinogenemia; report of a case. — *Obstet. Gynec.* 20, 805, 1962.
 78. KULLANDER, S.; SAMUELSON, S., y SJOSTEDT, S.: Afibrinogenäni, som kompei deskapsavbritande. — *Svenska Läk. Tidn.* 55, 824, 1958.
 79. LADEHOFF, A., y RASMUSSEN, J.: Fibrinolysis and thrombolytic activity in relation to hemorrhage in transvesical prostatectomy. — *Scand. J. clin. lab. invest.* 13, 321, 1961 (°).
 80. LAVERGNE, J., y ABELLO, J.: Importancia del fibrinógeno en Obstetricia y Ginecología. — *Rev. Cub. Obst. Gin.* 18, 252, 1957.
 81. LEARY, J. J.: Acute afibrinogenemia following elective cesarean section. — *Obstet. Gynec.* 7, 150, 1956.
 82. LEDENT, J., y GAETER, L.: Fibrinolyse and hémorragie après prostatectomie. — *Acta urol. belg.* 27, 151, 1959.
 83. LEGER, L.; LANDE, M., y VERGOZ, D.: Fibrinolyse au cours de la chirurgie des cirrroses. — *J. Chir.* 80, 155, 1960.
 84. LEPAGE, F.; EYQUEM, A., y PETIT, P. F.: Syndrome hemorragique mortal postpartum avec incoagulabilité sanguine par fibrinolyse probable. — *Rev. hematol.* 7, 72, 1952.
 85. LEROUX, M.: Les syndromes hemorragiques obstetricaux avec defect de coagulation du sang par defibrination. — *Gyn. Obst.* 55, 357, 1956.
 86. LEWIS, J. H., y FERGUSON, J. H.: Activation de la profibrinolysine. — *Rev. hematol.* 7, 6, 1952.
 87. LEWIS, J. H.; LEARY, D. C.; FRESH, J. W., y FERGUSON, J. H.: Fibrinolytic fibrinogenopenia. Occurrence in a case of abruptio placentae. — *Am. J. Obst. Gyn.* 72, 418, 1958.
 88. LINCOLN, A. F.; MOORMAN, J. A., y SCHULTZ, R. L.: Fibrinolysis following thoracic surgery. — *Surg. Gyn. Obst.* 105, 541, 1957.
 89. LOMBARDO, L.: Fibrinolysis following prostatic surgery. — *J. of Urol.* 77, 289, 1955.
 90. LOMBARDO, L.: Fibrinolysis in surgical and non surgical patients. — *J. Int. Coll. Surg.* 30, 412, 1958 (°).
 91. LOMBARDO, L. J.: Fibrinolysis in urologic patients. — *J.A.M.A.* 169, 1,718, 1959.
 92. LOELIGER, A., y KOLLER, F.: Behaviour of factor VII and prothrombin

- in late pregnancy and in newborn. — *Acta haemat.* 7, 157, 1952.
93. LONGO, L. D.; CAILLOVESTE, J. C., y RUSSELL, K. P.: Fibrinogen deficiencies in pregnancy. — *Obstet. Gynec.* 14, 97, 1959.
 94. LUTZ, E. E.: Afibrinogenemia due to postabortal «clostridium welchi» infection. — *Obstet. Gynec.* 20, 270, 1962.
 95. MAC CALLY, M., y VASICKA, A.: Generalized Shwartzman reaction and hypofibrinogenemia in septic abortion. — *Obstet. Gynec.* 19, 359, 1962.
 96. MAC FARLANE, L., y BIGGS, R.: Fibrinolysis. Its mechanism and significance. — *Blood* 3, 1,167, 1948.
 97. MAC HENRY, A. G.: Acquired afibrinogenemia with Couvelaire uterus following cortisone therapy and pitocin induction for an Rh isosensitization. — *J. Louisiana St. m. soc.* 108, 169, 1956.
 98. MAC KAY, D. G.; JEWETT, J. F., y REID, D. E.: Endotoxin shock and generalized Shwartzman reaction in pregnancy. — *Am. J. Obst. Gyn.* 78, 546, 1959.
 99. MAC KAY, D. G.; LITTLEJON, T. W., y SCHOENBUCHER, A. K.: Acquired fibrinogenopenia following tumultuous and pitocin induction. Report of a case. — *Obstet. Gynec.* 5, 85, 1955.
 100. MAC KAY, D. G.; MERRILL, S. J.; WEINER A. E.; HERTIG, A. T., y REID, D. E.: The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. — *Am. J. Obst. Gyn.* 66, 507, 1953.
 101. MADRY, J. T.: Blood coagulation defects during pregnancy. *Obstet. Gynec.* 20, 232, 1962.
 102. MAHON, R.; MESNIER, y JAUBERT.: Reflexions a prop6s d'une observation tipique de h6morrhagie grave de la delivrance par afibrinogenemie. — *Rev. Franc. Gyn.* 51, 318, 1956.
 103. MAISEL, F. J.; CARTNICK, E. N., y ZAINO, E. C.: Afibrinogenemia. Its occurrence in two patients with late postpartum hemorrhage. — *Obstet. Gynec.* 3, 204, 1954.
 104. MALINAS, Y., y BEYROUTI, R.: Les h6morrhagies par default de coagulation. — *Rev. Franc. Gyn.* 54, 515, 1959.
 105. MANNHERZ, K. H.: Uber Defribinierungsblutungen in der Geburtshilfe. — *Med. Welt.* 5, 254, 1960 (°).
 106. MARCHAL, G.; FRILEUX, C.; BILSKI-PASQUIER, G. WEISS, M.; CORNET, P.; SAMAMA, M., y LARRIEU: Fibrinolyse mortelle au cours d'une anastomose porto-cave pour cirrhose compliqu6e d'h6mat6meses r6cidivantes. — *Press. med.* 50, 1,851, 1959.
 107. MARGULIS, R. R.; LUZADRE, J. H., y HODGKINSON, C. P.: Fibrinolysis in labor and delivery. — *Obstet. Gyn.* 3, 487, 1954.
 108. MARTI, I., y FERNÁNDEZ, M.: Protrombina sanguinea y gestaci6n. — *Rev. clin. esp.* 25, 184, 1947.
 109. MARZIALE, P.: Considerazione sulla terapia del distacco intempestivo di placenta complicato da ipofibrinogenemia. — VI Congr. Soc. Ost. Gin. Med. Lat. p. 71, 1960.
 110. MASSINI, R., y ROCCHI, V.: La fibrinolisi nella chirurgia toracica. — *Gazz. int. med. chir.* 63, 3,430, 1958 (°).
 111. MASURE, R., y SCHOCKAERT, J. A.: Syndromes aig6us cons6cutifs a une consomation accr6e du fibrinog6ne en Obstetrique. — *Gynaecol.* 138, 75, 1954.
 112. MATEU-ARAGONÉS, J. M., y RIERA, P.: Un caso de hemorragia del alumbramiento con hipofibrinogenemia. — *Acta Obst. Gyn. Hisp. Lus.* 11, 271, 1952.
 113. MATEU-ARAGONÉS, J. M., y USANDIZAGA, J. A.: Hemorragias por incoagulabilidad en Obstetricia; s6ndrome de fibrinaci6n-defibrinaci6n. — *An. Med. (s. Cir.)* 47, 150, 1961.
 114. MATHEY, J.; DAUMET, Ph.; SOULIER, J. P.; LE BOLLOCH, A. G., y FAYET, H.: H6morrhagies graves au cours d'interventions thoraciques par incoagulabilit6 sanguine due a la fibrinolyse. — *Mem. Acad. Chir.* 34-35, 977, 1950.
 115. MAURIZIO, E.: La sindrome hemorragica ligata al distacco intempestivo di placenta normalmente inserta. — VI Congr. Soc. Ost. Gin. Med. Lat. p. 65, 1960.
 116. METRAS, H.; WARNERY, M.; GREGOIRE, M., y COROLLEUR, J.: Hechniques et resultats de la liberation pulmonaire dans le traitement des pleuresies purulentes chroniques. — *Le pourmon* 7, 5, 1957 (°).
 117. MINEUR, A., y MASURE, R.: Afibrinogenemie apr6s accouchement normal. Apparition secondaire de fibrinolyse. — *Rev. belge path.* 26, 349, 1958 (°).
 118. MOLONEY, W. C.; EGON, W. J., y GORMAN, A. J.: Acquired afibrinogenemia in pregnancy. — *New England J. med.* 240, 596, 1949.
 119. MONKHOUSE, F. C.: Citado por SCHNEIDER, C. L.: Etiology of fibrinope-

- nia: fibrination defibrination. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 634, 1959.
120. MONTERO, J., y MONTERO, J.: Alteraciones de la fibrinólisis y fibrostectomía. — *Med. Clin.* 25, 182, 1960.
121. MURPHY, C. J.; PICOT, H., y THOMPSON, H. G.: Afibrinogenemia. — *Am. J. Obst. Gyn.* 72, 1.192, 1956.
122. NELKEN, S.; BRIZARV, Ch. P., y POUYET, M.: Un cas de fibrinogenelyse au cours d'un accouchement normal. — *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 13, 61, 1961.
123. NICOLA, P. DE; MAZTTI, G. M., y SOARDI, F.: Recherches sur les alterations hemostatiques uprovoquees par le dextran. Observations in vitro, in vivo et dans un cas de shock hiperfibrinolytique par dextran. — *Sang.* 27, 708, 1956.
124. NIESERT, H. W.: Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und Postpartum. — *Archiv f. Gynäk.* 187, 144, 1955.
125. NIESERT, H. W.: Zur Spontanfibrinolyse unter der Geburt. — *Geburts. Frauenheil.* 18, 436, 1958.
126. NIESERT, H. W., y BACHMANN, F.: Untersuchungen zur Frage eines fibrinolytischen Fermentes der Placenta. — *Zbl. Gynäk.* 78, 649, 1956.
127. NORBURN, L. M.: Hypofibrinogenemia with 19-weeks abortion. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 64, 220, 1957.
128. NORRIS, R. F., y BENNET, M. C.: Plasma prothrombin values of mothers and infants at delivery; further studies including comparative values of umbilical arteries and veins. — *Surg. Gyn. Obst.* 72, 758, 1941.
129. NORRIS, R. F., y RUSH, A.: Comparison of prothrombin levels of maternal and cord blood at delivery. — *Surg. Gyn. Obst.* 70, 1.006, 1940.
130. OBATA, J.: Die Entgiftung des Placentagiftes durch Serum. — *Archiv f. Gynäk.* 118, 586, 1923.
131. OLWIN, J. H., y ALLEN, E.: Plasma prothrombin during pregnancy and puerperium. — *Am. J. Obst. Gyn.* 60, 1.363, 1950.
132. PAGE, E. W.; FULTON, L. D., y GLENDENING, M. B.: The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae. — *Am. J. Obst. Gyn.* 61, 1.116, 1951.
133. PAXSON, N. F.; O'RIORDAN, J. P.; GOLLUB, S.; ALPIZAR, S., y RIESZ, P. B.: Experience with blood fibrinogen bank. — *Am. J. Obst. Gyn.* 75, 618, 1958.
134. PETRINA, N., y SPEZIALE, L.: La fibrinolisi e le variazioni dei valori della emocoagulazione nel corso di interventi di chirurgia toracica. — *Chir. torac.* 10, 144, 1957 (º).
135. PFAU, P.; LASCH, H. G., y GUNTHER, O.: Sannarelli-Shwertzman Phänomen bei febriler Fehlgeburten und Schwere Shock und Blutungs-zuständen in der Geburtshilfe. — *Gynaecol.* 150, 17, 1960.
136. PHILLIPS, L. L.: Etology of afibrinogenemia. Fibrinogenolytic and fibrinolytic phenomena. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 72, 676, 1959.
137. PHILLIPS, L. L.; BUTLER, B. C., y TAYLOR, H. C.: A study of cytofibrinogenase and fibrinolysin in extracts of tissue from human myometrium, endometrium, decidua and placenta. — *Am. J. Obst. Gyn.* 71, 342, 1956.
138. PHILLIPS, L. L.; MONTGOMERY, G., y TAYLOR, H. C.: The role of the fibrinolytic enzyme system in obstetrical afibrinogenemia. — *Am. J. Obst. Gyn.* 73, 43, 1957.
139. PHILLIPS, L. L.; SKRODELIS, V., y FUREY, C. A.: The fibrinolytic enzyme system in prostatic surgery. — *Cancer* 12, 721, 1959.
140. POSNER, A. C.: Postpartum hemorrhage. — *Clin. Obst. Gyn.* 3, 76, 1960.
141. PRITCHARD, J. A.: Abruptio placentae and hypofibrinogenemia. — *Am. Jour. Obst. Gyn.* 76, 347, 1958.
142. PRITCHARD, J. A., y RATNOFF, O. D.: Studies of fibrinogen and others hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery. — *Surg. Gyn. Obst.* 101, 467, 1955.
143. PRITCHARD, J. A., y WRIGTH, M. R.: Pathogenesis of hypofibrinogenemia in placental abruption. — *New England. J. Med.* 261, 218, 1959.
144. QUINLIVAB, W. L. G.: Hypofibrinogenemia following normal pregnancy and labor. — *Cnad. Med. ass. J.* 83, 371, 1960 (º).
145. RATNOFF, O. D.; COLOPY, J. E., y PRITCHARD, J. A.: The blood clotting mechanism during normal parturition. — *J. Lab. Clin. Med.* 44, 408, 1954 (º).
146. RATNOFF, O. D., y CONLEY, C. L.: Studies on afibrinogenemia. The defibrinating effect on dog blood intravenous injection of thromboplastic material. — *Bull. John Hopkins hosp.* 88, 414, 1951 (º).
147. RATNOFF, O. D., y HOLLAND, T. R.: Coagulation components in normal and abnormal pregnancy. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 626, 1959.
148. RATNOFF, O. D., y VOSBURGH, G. J.: Observations on the clotting defect in amniotic fluid embolism. — *New Engl. J. med.* 247, 970, 1952.

- 148 bis. REID, D. E.: Clinical considerations in hypofibrinogenemia. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 685, 1959.
149. REID, D. E.; WEINER, A. E., y ROBY, C. C.: Intravascular clotting and afibrinogenemia. The presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism. — *Am. J. Obst. Gyn.* 66, 465, 1953.
150. REID, D. E.; WIENER, A. E.; ROBY, C. C., y DIAMOND, L. K.: Maternal afibrinogenemia associated with low-standing intrauterine fetal death. — *Am. J. Obst. Gyn.* 66, 500, 1953.
151. REILLY, C. T., y ZILO, A. J.: Hypofibrinogenemia and ABO heterospecific pregnancy. — *Am. J. Obst. Gyn.* 77, 375, 1959.
152. REVELLI, E.: Il problema clinico attuale dei deficit di fibrinogeno in ostetricia e ginecologia. — *Min. Gin.* 11, 133, 1959.
153. RICHON, J., y KLING, C.: Fibrinolyse au cours d'un syndrome de prurupture suivie de césarienne. — *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 12, 425, 1960.
154. RIEDEL, J. A.: A fatal case of rupture of uterus following external version under anesthesia with associated afibrinogenemia. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 65, 652, 1958.
155. RIVIERE, M.; VILLAR, J.; FAUGERE, G.; MOULINIE, J., y BALLAN, P.: Fibrinolyse obstetricale. Diagnostic precoce pensant la grossesse. Therapeutique preventive des accidents hemorragiques. — *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 14, 554, 1962.
156. ROCKER, I.: A case of placenta previa complicated by afibrinogenemia. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 63, 894, 1956.
157. ROMETTI, A.; GUIVARCH, H., y TARTAR: Fibrinolyse et adénomectomie. — *J. d'Urol.* 67, 145, 1961.
158. ROSENZWEIG, E., y DRAZNCIK, A.: Afibrinogenämie bei missed Abortion. — *Zbl. Gynäk.* 82, 657, 1960.
- 158 bis. ROTH, F.: Orientierung über die Wirkung der ϵ -aminocaprinsäure in der Geburtshilfe und Gynäkologie. — *Ther. mnsch.* 19, 358, 1962.
159. RUNGE, H.; HARTERT, I., y EICHER, W.: Vergleichende Untersuchungen der Blutgerinnung in mütterlichen und kindlichen Blut bei noch pulsierender Nabelschnur. — *Gynecol.* 138, 337, 1954.
160. SAMET, S., y BOWMAN, H. S.: Feto-maternal ABO incompatibility; intravascular hemolysis, fetal hemoglobinemia and fibrinogenopenia in maternal circulation. — *Am. J. Obst. Gyn.* 81, 49, 1961.
- 160 bis. SANDERS, M.: Hematologic complications. — En: GUTTMACHER, A. F., ROVINSKY: *Medical, surgical and gynecological complications of pregnancy.* — Williams & Wilkins Co. Baltimore, p. 396, 1960.
161. SAWITSKY, A.; LEAHY, D. J., y CARPENTER, F.: Massive postpartum hemorrhage associated with coagulation defect. — *Am. J. Obst. Gyn.* 67, 349, 1954.
- 161 bis. SCHNEIDER, C. L.: The active principle of placental toxin: thromboplastin; its inactivator in blood: antithromboplastin. — *Am. J. Physiol.* 149, 123, 1947.
162. SCHNEIDER, C. L.: Complications of late pregnancy in rabbits induced by experimental placental trauma. — *Surg. Gyn. Obst.* 90, 613, 1950.
163. SCHNEIDER, C. L.: «Fibrin embolism» (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. — *Surg. Gyn. Obst.* 92, 27, 1951.
- 163 bis. SCHNEIDER, C. L.: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation) and the etiology of eclampsia. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 58, 538, 1951.
164. SCHNEIDER, C. L.: Release of anticoagulant during shock of experimental meconium embolism. — *Am. J. Obst. Gyn.* 65, 245, 1953.
165. SCHNEIDER, C. L.: Coagulation defects in obstetric shock; meconium embolism and heparin; fibrin embolism and defibrination. — *Am. J. Obst. Gyn.* 69, 758, 1955.
166. SCHNEIDER, C. L.: Fibrination and defibrination. — En: RUNGE, H., y HARTERT, I.: *Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode.* — Schattauer, Stuttgart, p. 00, 1957.
167. SCHNEIDER, C. L.: Etiology of fibrinopenia: fibrination defibrination. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 634, 1959.
168. SCHNEIDER, C. L., y ENGSTROM, R. M.: Experimental pulmonary arterial occlusions. Acute cor pulmonale simulating obstetric shock of late pregnancy. — *Am. J. Obst. Gyn.* 68, 691, 1954.
170. SCHWENZER, A. W.: Das Verhalten einzelner Gerinnungsfaktoren unter der Geburt. — *Geburts. Frauenheil.* 18, 445, 1958.
171. SCHWENZER, A. W.; KLOTSCH, B., y ROKA, L.: Das Gerinnungssystem unter der Geburt. — *Arch. f. Gynäk.* 191, 8, 1958.
172. SCOTT, J. S.: Blood coagulation failure in obstetrics, Effects of dextran

- and plasma. — *Brit. med. J.* 2, 4,934, 1955.
173. SLUNSKY, R.: Über die schädigende Einwirkung und die histologischen Veränderungen nach Fruchtwasserinfusion bei Kaninchen — *Zschr. Geburtssch.* 15-162, 1959.
174. SOULIER, J. P.; ALAGILLE, D., y LARRIEL, M. J.: Modifications «in vivo» des facteurs de coagulation dans les fibrinolyse. Valeur du deficit en proaccelerine pour le diagnostic des proteolyses frustres ou latentes. — *Sem. hôp.* 32, 359, 1956.
- 174 bis. SOULIER, J. P.; LEWIN, J., y STEINBUCH, M.: L'utilisation therapeutique du fibrinogène injectable. Premiers comptes rendus d'utilisation chez 33 malades. — *Sang.* 28, 649, 1957.
175. SOULIER, J. P.; MATHEY, J.; LE BOLLOCH, A. G.; DAUMET, PH., y FAYET, H.: Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par defibrination at avec fibrinolyse. I. Au cours des exéreses pulmonaires. — *Rev. Hematol.* 7, 30, 1952.
176. SOULIER, J. P.; PETIT, P., y LE BOLLOCH, A. G.: Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par defibrination et avec fibrinolyse. II. A la suite d'un avortement par injection intrauterine d'eau de Javel. — *Rev. Hematol.* 7, 48, 1952.
177. STAMPELI, K.: Über die therapeutische Verwendung von Fibrinogen bei Fibrinogenmangelkrankheiten und Thrombozytopenien. — *Ther. mnsch.* 14, 259, 1957 (°).
178. STEFANINI, M., y TURPINI, R.: Fibrinogenopenic accidents of prengancy and delivery. A syndrome with multiple etiologicals mechanisms. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 601, 1959.
179. STEINER, P. E., y LUSBAUGH, C. C.: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. — *J. A. M. A.* 117, 1245, 1941.
180. STEVENSON, C. S.; BRADEN, R. G.; SCHNEIDER, C. L.; JOHNSON, J. F., y SEEGERS, W. H.: Hemorrhagic diathesis in abruptio placentae: with particular reference to the indications for cesarean sections. — *Am. J. Obst. Gyn.* 65, 88, 1953.
181. STOUFFER, S. G., y ASTWORTH, C. Y.: Hypofibrinogenemia and the placenta. *Am. J. Obst. Gyn.* 75, 407, 1958.
183. SZIRMAL, E.: Thombokinase-ähnliche Stoff im Fruchtwasser und ihre Verwendung. — *Klin. Wschr.* 34, 149, 1956.
184. TAGNON, H. J.; LEVENSON, S. M.; DAVIDSON, C. S., y TAYLOR, F. H. L.: The occurrence of fibrinolysis in shock, with observations of the prothrombin time and the plasma fibrinogen during hemorrhagic shock. — *Am. J. med. Sci.* 211, 88, 1946.
185. TAGNON, H. J.; WHITMORE, W. F.; SCHULMAN, P., y KRAVITZ, S. C.: The significance of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of the prostate. — *Cancer*, 6, 63, 1953.
186. TALBERT, L. M.; EASTERLING, W. E.; FLOWERS, C. E., y GRAHAM, J. B.: Acquired coagulation defects of pregnancy. Including a case of a patient with hydatidiform mole. — *Obstet. Gynec.* 18, 69, 1961.
187. THORDARSON, O.: Hyperprothrombinaemia during pregnancy. — *Nature*, 145, 305, 1940.
188. THORDARSON, O.: Die Prothrombinkonzentration in Blute von Frauen während der Schwangerschaft und des Wochenbettes. — *Klin. Wschr.* 20, 572, 1941.
189. TONELLI, L., y SCALFATI, P.: La fibrinolisi postoperatoria. — *Policlinico (s. Chir.)*, 63, 349, 1956 (°).
190. TRAUTMAN, P., y DITTER, E.: Hémorragies par incoagulabilité sanguine après adénomectomie prostatique. — *Strasbourg med.* 8, 504, 1957 (°).
191. TROLLE, D.: «Eclamptic liver» and afibrinogenemia attending fatal postpartum cerebral hemorrhage in a case of chronic hypertension. — *Acta Obst. Gyn. Scandinav.* 38, 93, 1959.
192. TULLER, M. A.: Amniotic fluid embolism, afibrinogenemia and disseminated fibrin trombosis. — *Am. J. Obst. Gyn.* 73, 273, 1957.
193. URLUS, S. H. L.: Fibrinolysis in the surgical clinic. — *J. Int. coll. Surg.* 38, 38, 1962 (°).
194. USANDIZAGA, J. A.; CASTILLO, R., y MATEU-ARAGONÉS, J. M.: La coagulación sanguínea en el embarazo. — *An. Med. (s. Cir.)*, 47, 160, 1961.
195. VALENTINE, G. H.: Fibrinolytic disease in both mother and newborn. — *Obstet. Gynec.* 12, 462, 1958.
196. VAN SANTE, T. J.: A case of non-fatal embolism of amniotic fluid with normal values of fibrinogen. — *Ned. T. Genesk.* 100, 3354, 1956 (°).
197. VARA, P.: Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt bei gesunden und toxämischen Frauen. — *Geburts. Frauenheil.* 18, 432, 1958.
198. VARA, P., y KOTSALO, K.: Über die Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt bei gesunden und

- toxämischen Frauen. — Arch. Chir. Gyn. Fenniae. 47, 207, 1958.
199. VECCHIETTI, G., y COTTAFAVI, M.: Modificazione emocoagulatorie e macezzazione fetale. — Bol. Soc. Ital. Rmat. 4, 148, 1951.
200. VIGILANTE, M., y BEHRINGER, F. R.: Afibrinogenemia. — Obstet. Gynec. 6, 434, 1955.
201. VILLOTA, R.: Consideraciones sobre afibrinogenemia. — Tesis, Bogotá, 1957.
202. WALKER, W., y LAFORET, E. G.: Hemorrhage from fibrinolysis in pulmonary surgery. — J. thorac. surg. 32, 548, 1956.
203. WARD, C. V., y MAC ARTHUR, J. L.: Blood platelets studies during pregnancy and the puerperium. — Am. J. Obst. Gyn. 55, 600, 1948.
204. WEINER, A. E., y REID, D. E.: The pathogenesis of amniotic fluid embolism. III. Coagulant activity of amniotic fluid. — New Engl. J. med. 243, 597, 1950.
205. WEINER, A. E.; REID, D. E., y ROBY, C. C.: Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta. — Am. J. Obst. Gyn. 60, 379, 1950.
206. WEINER, A. E.; REID, D. E., y ROBY, C. C.: Intravascular clotting and afibrinogenemia. The presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic fluid embolism. — Am. J. Obst. Gyn. 66, 465, 1953.
207. WILLE, P.: Untersuchungen über das Vorkommen einer aktiven Thrombokinase im Fruchtwasser.—Zbl. Gynäk. 78, 1514, 1956.
208. WILLE, P.: Über das Vorkommen eines fibrinolytischen Systems in der Placenta. — Folia haemat. 1, 230, 1957 (°).
209. WILLE, P.: Zur Erfassung des thromboplastischen Stadium der Afibrinogenämie unter der Geburt. — Archiv f. Gynäk. 191, 37, 1958.
210. WILLIAMS, J. H.: Premature separation of the normally implanted placenta. Surg. Gyn. Obst. 21, 541, 1915.
211. WILLSON, P.: Uteroplacental apoplexy (haemorrhage infarction of the uterus) in accidental haemorrhage. — Surg. Gyn. Obst. 34, 57, 1922.
212. WILLSON, J. R., y MUNNEL, E. R.: Fibrinolytic activity in blood serum during pregnancy complicated by hypertensive toxemias. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 69, 79, 1946 (°).
213. WINCH, G. C., y BRYANS, F. E.: Hypofibrinogenemia following retained placenta in a case of abdominal pregnancy at term. — J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 67, 646, 1960.