TRASTORNOS DE LA COAGULACION SANGUINEA EN OBSTETRICIA

*Dr. Samuel Karchmer K.**

*Dr. Mario Gitler H.***

Los problemas derivados de las alteraciones del mecanismo normal de la coagulación constituyen en obstetricia un capítulo de especial interés que ha sido motivo de numerosas investigaciones (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30), que por sus manifestaciones abruptas y severas se han incluído dentro del grupo de las emergencias obstétricas.

A pesar de que los trastornos de la coagulación se presentan con relativa frecuencia durante la gestación, su importancia estriba en el desconocimiento íntimo de los mecanismos de producción, por la dificultad en los métodos de diagnóstico y a los problemas que plantea su tratamiento, lo que como es lógico origina una elevada incidencia de morbi-mortalidad materno-fetal (1, 2, 4, 7, 9, 16, 17, 19, 23, 26, 29, 30).

Con el objeto de esclarecer el entendimiento de los distintos padecimientos que durante el estado grávido-puerperal producen una diátesis hemorrágica, las clasificaremos en los siguientes grupos:

1. Alteraciones vasculares. Caracterizadas por las lesiones en los vasos sanguíneos frágiles cuya etiología y patogenia son difíciles de precisar. 2. Alteraciones plaquetarias. Representadas fundamentalmente por las púrpuras trombocitopénicas, ideopáticas o sintomáticas (secundarias), las trombastenias y púrpuras no trombocitopénicas. 3. Alteraciones de la coagulación. Principalmente las de la tercera fase de la coagulación representadas por las fibrinogenopenias o por la administración exógena de anticoagulantes y las originadas por la deficiencia de cualquiera de los factores que intervienen en esta fase, y 4. Finalmente las producidas por desórdenes de las enzimas proteolíticas que motivan desfibrinación.

En condiciones normales el mecanismo de la coagulación se verifica en tres etapas o fases con vías alternativas y pasos intermediarios. En la primera de ellas, bajo la acción de tres grupos de factores: A - Clásicos: I - fibrinógeno, II - protrombina, III - tromboplastina y IV - cal-

* Jefe de los Servicios de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Gineco-Obstetricia Nº 1 del I.M.S.S. - Profesor Adjunto del curso para especialistas en Gineco-Obstetricia. Div. del Doctorado. U.N.A.M.

** Médico Residente del Hospital de Gineco Obstetricia Nº 1 del I.M.S.S.

cio; B - Aceleradores: V - o proacelerina o factor lábil, VI - proconvertina, VII - convertina y C - Antihemolíticos: VIII - globulina antiehmofílica, IX - componente plasmático de la tromboplastina y X - antecedente plasmático de la tromboplastina, los cuales intervienen en las distintas fases de la coagulación (8, 10, 12, 13, 19, 20, 24, 29). (Fig. Nº 1).

MECANISMO DE LA COAGULACION

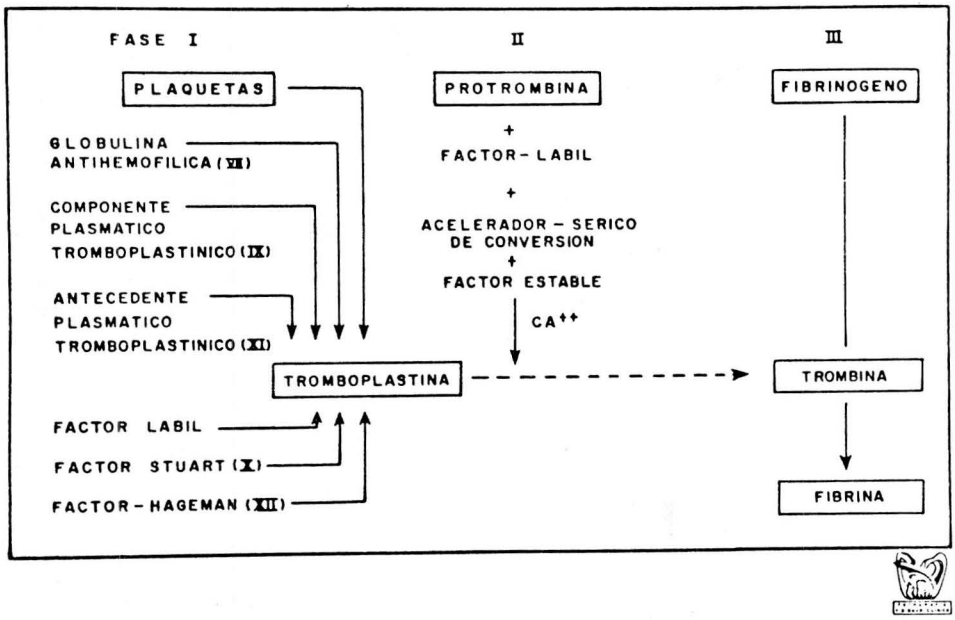

FIGURA Nº 1

La primera fase o etapa consiste en la formación o generación de tromboplastina la cual puede formarse en los tejidos (factor extrínseco) o en la sangre (factor intrínseco), dependiendo de interacción de una substancia liberada por las plaquetas con la globulina antihemofílica (AHG) o factor VII, con el componente plasmático tromboplastínico (PTC) o factor IX y con el antecedente de la tromboplastina plasmática (PTA) o factor XI, además de los factores X, XII, V y plaquetario (12, 13, 19, 20, 29). De estas tres la primera fase es la más prolongada ya que el 90% del tiempo que tarde la sangre en coagular es empleada en dicha función.

La deficiencia en cualquiera de los distintos elementos señalados determina que se retarde la coagulación y en consecuencia las llamadas ehmofilias (12, 13, 19, 20, 29), en cualquiera de sus tres variedades de acuerdo con el factor deficiente (XIII, IX, XI).

La segunda fase se caracteriza por la conversión de protrombina en trombina mediante la presencia de

tromboplastina formada en la fase anterior; no obstante, para que se efectúe este cambio se requiere de la presencia de iones de calcio, del factor lábil (V) o acelerador de la conversión y del factor VII o acelerador de la conversión de protrombina sérica. La disminución de protrombina o cualquiera de los aceleradores dan lugar a los cuadros de hipoprotrombinemias (13, 19, 20, 29).

Finalmente la tercera fase de la coagulación está representada por la transformación del fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina del paso anterior, que actuando sobre el primero da lugar este proceso a la formación del coágulo (12, 13, 19, 20, 29). Estas dos últimas fases se efectúan en forma rápida consumiendo ambas de 12 a 15 seg.

Las alteraciones que suelen ocurrir por trastornos en esta fase pueden ser debidas: a) Por insuficiencia de trombina, b) por un exceso de antitrombina y c) Por una deficiencia en la concentración del fibrinógeno sanguíneo (4, 8, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). De esta última resultan las coagulopatías más importantes de la gestación conocidas como "Fibrinogenopenias", las cuales pueden ser parciales (hipofibrinogenopenia) o totales (afibrinogenopenia), según sea la depleción del fibrinógeno en los niveles circulantes. Estas se encuentran principalmente en las siguientes condiciones: 1. Desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta (D.P.P.N.), 2. huevo muerto y retenido (habitualmente por más de cuatro semanas y de más de veinte semanas de evolución gestacional), 3. embolia de líquido amniótico y 4. aborto séptico. Sin embargo, existen otras entidades como la isoinmunización materno-fetal, toxemia gravídica, embarazo molar, parto espontáneo normal, transfusiones múltiples, placenta previa, cirugía obstétrica, hemorragia postparto y la retención de restos ovulares, que también pueden producir una deficiencia importante del fibrinógeno plasmático (1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28).

El mecanismo de la coagulación consta además de substancias que actúan como inhibidoras o antagonistas de las ya descritas y son: La antitrombina, heparina y la antitromboplastina (8, 10, 13, 19, 20, 24, 29),

Por último, debe recordarse que en el plasma normal existe un sistema denominado "Fibrinolítico" (5, 13, 19, 20), cuya función primordial es la de mantener el estado de fluidez del contenido intravascular o sea la hemostasis. Conforme sobreviene la coagulación, se desencadena este segundo proceso fisiológico similar al de la coagulación, pero que actúa precisamente en forma contraria es decir destruyendo al coágulo a medida que éste se va formando (8, 19, 29).

Este sistema consta de proactivadores y activadores, de un precursor (inactivo) profibrinolisina o plasminógeno, una enzima activa (fibrinolisina o plasmina) y de substancias inhibidoras (antifibrinoquinasa), que actúa sobre la fibrinoquinasa (activador) y la antifibrinolisina o antiplasmina que inhibe a su vez a la plasmina. De esta manera, el mecanismo regulador de la actividad fibrinolítica dependerá de un doble equilibrio entre los activadores e inhibidores (1, 5, 10, 13, 19, 20, 21, 27, 29). (Fig. Nº 2).

MECANISMO DE LA FIBRINOLISIS

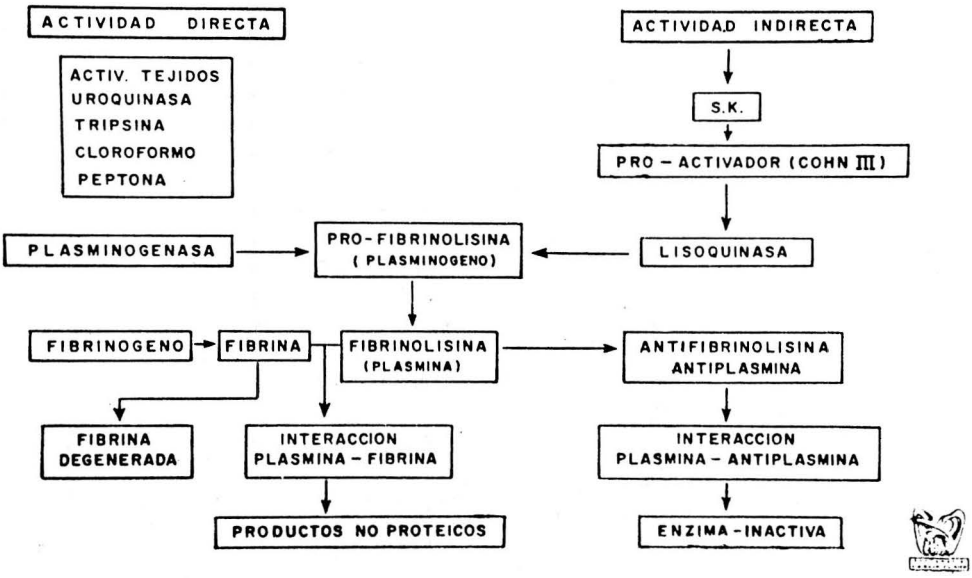

FIGURA Nº 2

La formación de plasmina puede iniciarse bajo la activación de un precursor inactivo (plasminógeno), ya sea espontáneamente o a través de ciertas quinasas u otro tipo de activadores; pero también puede ser activado por medio del ejercicio, shock, hemorragia, o bien mediante todo fenómeno que produzca coagulación intravascular difusa, por ejemplo la liberación de substancias tromboplásticas a la circulación materna (6, 19, 20, 21, 24).

La enzima activa (fibrinolisina) formada es capaz de hidrolizar el fibrinógeno, la fibrina, el factor V y algunos otros factores, además de destruir su efectividad (19, 20). Cuando se ha activado la profibrinolisina activa produce una triple reacción, en primer lugar hidroliza al fibrinógeno dando lugar a la disfibrinogenemia llamada así por Beller; en segundo lugar ataca o destruye el factor V y finalmente todos los coágulos formados por el fibrinógeno son eliminados con rapidez por los fenómenos líticos (fibrinogenolíticos y fibrinolíticos), que van a trastornar aún más el sistema de la coagulación (6, 13, 18, 20, 21, 27, 29).

Durante el curso normal de la gestación se establece un equilibrio dinámico el cual es mantenido por una serie de cambios que se suscitan en los mecanismos de coagulación y anticoagulación (19, 20, 24, 29), cuyo fin lógico es el de crear una protección al organismo materno contra los peligros de hemorragias o trombosis durante el parto y el puerperio.

Por consiguiente durante el embarazo el sistema de coagulación mues-

tra ciertos cambios característicos de sus diversos componentes o factores (observaciones correspondientes al último trimestre) (1, 19, 20, 24, 29); así los factores I, II, VII, IX y las plaquetas se encuentran aumentados, mientras que los factores V, VIII y XII no muestran cambios aparentes. Por lo que concierne al hematocrito éste disminuye conforme la evolución gestacional alcanzando sus cifras más bajas durante el puerperio.

Por lo que compete a la actividad fibrinolítica durante la gestación existen diversas opiniones al respecto, así Biezensky citado por Alonso Pérez, considera que no existen variaciones durante la gestación, trabajo de parto y puerperio, mientras que otros autores, sí han encontrado una actividad aparente durante el puerperio hasta el 4º o 5º día (10, 12, 13, 24). Otros como Agnar, por el contrario, opinan que hay una ligera disminución más notable durante el primero y segundo período del trabajo de parto y en el post-parto.

Siendo los trastornos de la tercera fase de la coagulación (fibrinogenopenias), los que por su frecuencia y complicaciones representan las coagulopatías de mayor interés durante el estado grávido puerperal, iniciaremos el estudio de ellas.

Fibrinogenopenias

Durante muchos años se ha tratado de dilucidar el mecanismo por el cual se desencadenan estos trastornos, capítulo que aún permanece oscuro (1, 2, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). En un principio se tenía la idea de que las fibrinogenopenias eran producidas por un solo mecanismo, no obstante, y en base a estudios más recientes (10, 12, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28), cada vez se admite con mayor claridad que no basta una teoría ni un solo mecanismo para explicar la etiología en todos los casos de este síndrome hemorrágico que complica a la gestación. En la actualidad se acepta la participación de las siguientes teorías que actuando por separado o en combinación desencadenan esta situación: A. Teoría de la coagulación intravascular. De acuerdo con ésta la fibrinogenopenia es debida a una liberación de substancias tromboplásticas (deciduales, placentarias, fetales o del líquido amniótico) hacia la circulación materna, dando lugar a la coagulación intravascular difusa o "Síndrome de desfibrinación" (1, 4, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 22, 27, 28), con el subsecuente depósito de fibrina en todo el árbol vascular, lo que a su vez determina la desaparición del fibrinógeno, de los factores II, V, VII y plaquetas de la circulación, desarrollándose una hemorragia por la ausencia en el torrente sanguíneo de las proteínas necesarias para la hemostasia normal.

Hasta la fecha no se ha podido demostrar cual es el factor desencadenante de este proceso. Bang piensa que éste tenga su origen en las substancias liberadas por el feto que durante el trabajo de parto o parto a través de una solución de continuidad, se produce el escape de éstas a la circulación materna. No obstante, Phillips cree que ésto no sería suficiente para explicar la depleción tan grande que se produce del fibrinógeno, mientras que Bang y Schneider consideran que la coagulación intravascular difusa suscita una "Reacción fibrinolítica compensadora", que provoca un aumento de la actividad del sistema fibrinolítico como complicación de los fenómenos primarios de coagulación intravascular agravando el proceso de la coagulación, aunque nunca por sí mismo.

Ultimamente se ha pensado que cierto número de proteasas plasmáticas puedan desencadenar el depósito difuso de fibrina y así la desfibrinación (4, 26). Suponiéndose que la plasmina (proteasa plasmática) que es una enzima fibrinolítica y proteolítica normal de la sangre sea la substancia responsable de dicha alteración cuando su concentración es baja, mientras que los niveles altos agravan más la situación (desfibrinación). A éste mecanismo que a través de un desdoblamiento proteolítico del fibrinógeno, factor V, factor VII y por la liberación de productos del desdoblamiento del fibrinógeno (fracción D y E), pueden desarrollar una fibrinogenopenia, se le conoce con el nombre de "Hiperplasminemia" (4, 26).

B. Teoría de la Fibrinolisis. Otros de los mecanismos que mediante su activación es capaz de desencadenar una diátesis hemorrágica es la fibrinólisis (1, 4, 5, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28). Tan es así que hay quienes opinan que los trastornos hemorrágicos más graves observados en el estado grávido-puerperal son los que guardan relación con la activación de este sistema enzimático fibrinolítico (20, 21, 22). Si bien los autores que apoyan esta teoría han observado pruebas de coagulación intravascular simultáneamente con el aumento de la fibrinólisis, consideran a la desfibrinación de importancia secundaria (4, 20, 21, 22).

Por lo que concierne a su mecanismo de activación se sabe que estímulos muy diversos como el shock, hemorragia, temor, ansiedad, ejercicio, adrenalina, estreptoquinasa (bacteriana), o bien cualquier fenómeno que produzca coagulcaión intravascular extensa como sucede en las distintas situaciones obstétricas, puedan ser los responsables de la instalación de este proceso, al producirse una solución de continuidad y el libre paso de substancias activadoras (tromboplásticas), con la subsecuente hidrólisis del fibrinógeno y destrucción del coágulo formado por una lisis rápida dentro de la circulación materna, o sea la finbrinólisis. Concluyéndose que en estas circunstancias la sucesión de acontecimientos sería: 1. Aumento de los activadores del plasminógeno en el plasma por cualquiera de los factores previamente mencionados; 2. Conversión del plasminógeno en plasmina y 3. Acoplamiento de la plasmina con inhibidores de plasmina de lo cual se forman proteínas que carecen de actividad enzimática e inhibidoras de éstas; dando como resultado final de la crisis fibrinolítica en el momento en que se ha inhibido toda la plasmina circulante una disminución del plasminógeon y de los inhibidores de la plasmina en el plasma, y por ende la diátesis hemorrágica (1, 4, 5, 19, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 28).

C. Teoría de la Desfibrinación Local. Esta teoría considera que la disminución del fibrinógeno plasmático es debida al depósito de la fibrina en el coágulo retro-placentario (1, 10, 12, 19, 20, 26), produciéndose así la fibrinogenopenia.

Hasta la fecha sigue apareciendo en la literatura mundial un sin fin de teorías todas ellas encaminadas a determinar el origen de las deficiencias del fibrinógeno, que según la mayoría de los investigadores son debidas más bien a una combinación de éstas (1, 3, 4, 5, 10, 12, 20, 25, 26, 27, 28).

Pudiéndose por último concluir con fines prácticos que la fibrinopenia puede resultar por un consumo de fibrinógeno (desfibrinación) o por destrucción del mismo (fibrinólisis) (Fig. Nº 3).

MECANISMO DE LA HIPOFIBRINOGENEMIA

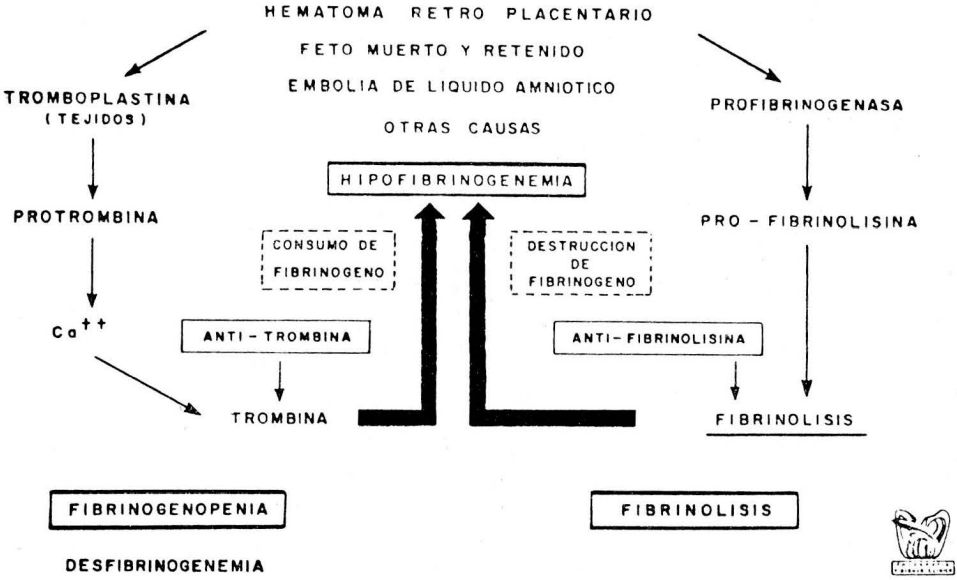

FIGURA Nº 3

De los distintos accidentes obstétricos que pueden ocasionar una fibrinogenopenia en grados variables tenemos los siguientes fundamentalmente:

Desprendimiento prematuro de la placenta normo-inserta

Todas las estadísticas (1, 3, 4, 9, 11, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28), están de acuerdo en que la entidad que con mayor frecuencia produce una hipofibrinogenemia durante el estado grávido puerperal, es el D.P.P.N., que figura entre las complicaciones más temidas por sus altos índices de morbi-mortalidad materno-fetal.

Por lo que concierne a su mecanismo de producción se han emitido diversas hipótesis (1, 4, 9, 11, 15, 16, 19, 20, 21, 24, 25, 26, 27), no lográndose hasta el momento establecer si los distintos procesos que participan ya sea solos o combinados desempeñan el rol principal, entre las cuales se han postulado:

a) La producción deficiente del fibrinógeno por el hígado.

b) La coagulación intravascular difusa (desfibrinación) debida a la infusión de substancias tromboplásticas a la circulación materna.

c) Por aumento de la actividad fibrinolíticas (Fibrinólisis).

d) Por consumo del fibrinógeno en el coágulo retro-placentario.

e) Depósito de fibrina en grandes coágulos placentarios.

f) Por la presencia de substancias tipo anticoagulantes en la circulación.

De éstas las más aceptadas son:

1. La de la coagulación intravascular difusa o desfibrinación y 2. La del aumento de la actividad fibrinolítica. (Fig. 3).

La primera de éstas se ha explicado a través de una autoextracción de la tromboplastina tisular (decidual, fetal, placentaria o del líquido amniótico) hacia la circulación materna, dando lugar a la fibrinación o sea la transformación diseminada de fibrinógeno a fibrina de la sangre circulante con carácter hiperagudo y en consecuencia la desfibrinación (coagulación intravascular), instalándose así el ciclo de fibrinación desfibrinación, considerándose al primero como el mecanismo específico del segundo, ya que la desfibrinación está en razón directa de la medida en que se utiliza el fibrinógeno. Siendo éste el primero de los procesos mediante el cual se establece una depleción del fibrinógeno (hipofibrinogenemia) por consumo de éste (1, 3, 4, 16, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28).

Es patente que el desarrollo de la desfibrinaicón es proporcional a la fibrinación. La fibrina que se forma tiende a obstruir la circulación, la cual será eliminada por la fibrinólisis, necesidad fisiológica para sobrevivir después de la fibrinación (27, 28), por lo tanto los fenómenos así establecidos reciben el nombre de fibrinación fibrinólisis, que como veremos (Fig. 4), constituyen un círculo vicioso.

En la explicación de este fenómeno se entiende que un mecanismo complejo de taquifilaxia suele impedir que la fibrinación por sí misma progrese a afibrinogenemia o a depósitos mortales de fibrina y esto es debido a la activación espontánea de la profibrinolisina que causa una lisis local de la fibrina (fibrinación fibrinolisis).

La importancia que tiene el sistema fibrinolítico como mecanismo fisiológico en la prevención y disolución de la trombosis vascular es un hecho ya conocido (7, 9, 11, 12, 18, 19, 26, 27, 28). Su activación es un gran número de casos se cree sea debido a un fenómeno secundario en respuesta al depósito de la fibrina intravascular (15, 26, 28).

En casos raros, cuando persiste la autoextracción y la fibrinación y se superponen con este círculo vicioso, puede presentarse un fenómeno generalizado de fibrinación-fibrinólisis y progresar rápidamente hasta la afibrinogenemia, que aumentará el sangrado en la paciente (28).

Por lo que respecta a la segunda teoría o sea el aumento de la actividad fibrinolítica, ésta puede desencadenarse como ya hemos mencionado por diversas causas que al igual que el mecanismo anterior pueden provocar la hipofibrinogenemia, ya sea por activación espontánea o a través de la fibrinación del círculo vicioso (1, 4, 19, 20, 21, 25, 26, 27, 28), (Figs. 2, 3 y 4).

De las otras teorías propuestas existen en la literatura infinidad de reportes que abogan por cada una de ellas (1, 3, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 21, 27).

No obstante, la primera de ellas ha sido descartada en vista de los hallazgos contradictorios que se han encontrado (16). Los que han supuesto que la presencia de substancias anticoagulantes en la circulación materna produzcan una fibrinopenia la han confundido, lo que sucede en realidad es que los inhibidores que

aparecen en estas circunstancias difieren de la heparina (19, 25). Por último no son pocos los que consideran que el mecanismo primario de la hipofibrinogenemia en estos casos sea debida al depósito de fibrina en el coágulo retro-placentario (10, 12, 16, 19, 20, 21).

MECANISMOS DE PRODUCCION DE LA DIATESIS HEMORRAGICA EN LAS FIBRINOGENOPENIAS

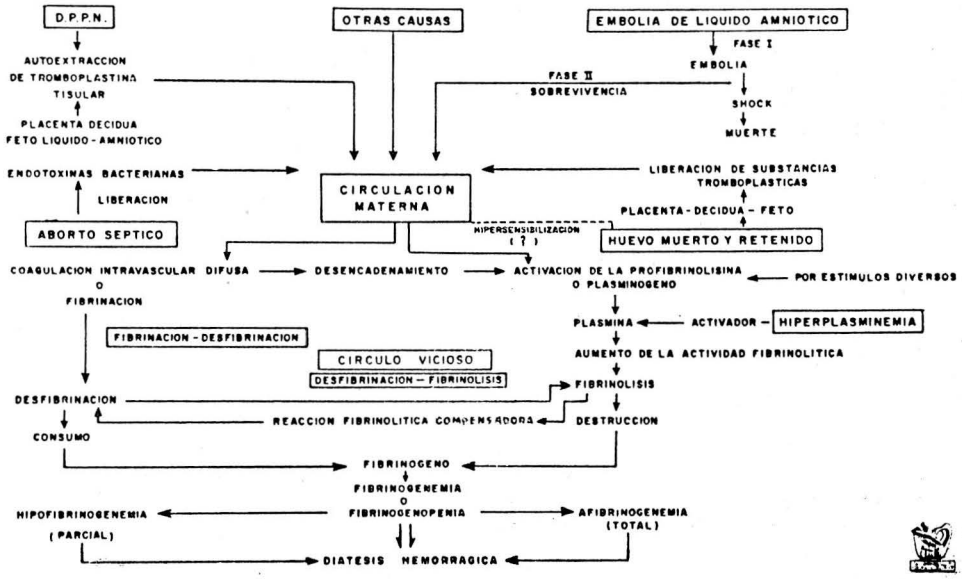

FIGURA Nº 4

Huevo muerto y retenido. Otra de las complicaciones obstétricas que con frecuencia producen fibrinogenopenia durante la gestación lo constituye el huevo muerto y retenido (8, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 22, 23, 24, 26).

Descrita ésta por primera vez por Weiner, Reid y Diamond en 1950, llegaron a la conclusión que la hipofibrinogenemia en este accidente era debida a una deficiencia de fibrinógeno sanguíneo atribuyendo ésta a una desfibrinación o coagulación intravascular producida por el paso o escape de material tromboplástico (de la placenta, decidua degenerada originada por la misma retención o del feto mismo) a la circulación materna en forma gradual. Teoría que ha sido aceptada en la actualidad por la mayoría (8, 9, 10, 12, 16, 19, 20, 22, 23, 24, 26). (Fig. 4).

Posteriormente Phillips confirmó que el sistema fibrinolítico también puede ser activado, entrando a su vez en juego. Otras teorías como la de Stauffer y Ashworth citados por (10, 19), sobre el depósito de fibrina local en los espacios intervellosos y la de Rhodes y Peckman así como Reid que refieren la presencia ocasional de substancias anticoagulantes semejantes a la heparina que pueden producir la muerte del feto como expresión del proceso inmunológico y por lo tanto desencadenar la hipofibrino-

genemia, han sido también consideradas como partícipes de este problema.

Hodgkinson por otra parte supone que el factor etiológico desencadenante de este síndrome es debido a la absorción materna de líquido amniótico contaminado por los productos catabólicos de la autólsiis fetal, en forma gradual, que a su vez potencializan la actividad tromboplástica del líquido amniótico.

Recientemente se ha tratado de dar importancia a la hipersensibilidad como factor causal (9, 16, 22, 24), especialmente en los casos de Rh negativos y de incompatibilidad al sistema ABO, sugerida ésta última por Samet y Bowman quienes creen que la lisis de los eritrocitos fetales en estos casos puedan iniciar la activación de la tromboplastina intravascular; teorías aún sujetas a discusión, en vista de que tanto la incompatibilidad sanguínea como la isoinmunización por el factor Rh producen la muerte del producto y no las alteraciones de la coagulación, además de que ésta situación se presenta en pacientes cuya gestación ha evolucionado en forma normal sin antecedentes de trastornos en la coagulación, por lo que se infiere que se trata de un compromiso adquirido y de desarrollo lento, que se puede presentar durante el embarazo o el trabajo de parto (19, 23).

Por lo que respecta a su incidencia, se ha considerado que el huevo muerto y retenido representa después del D.P.P.N. la causa más frecuente de hipofibrinogenemia durante la gestación (10, 12, 16, 19, 23). Reid señala que de todos los casos en que se presenta esta situación por más de 4 semanas el 40% de los casos desarrollan fibrinogenopenias.

Embolía de líquido amniótico. Desde que Steiner y Lushbaugh en 1941, señalaron la existencia de este síndrome como una de las pocas entidades patológicas que ocasionan una muerte súbita durante el trabajo de parto o en el puerperio inmediato, se han seguido emitiendo numerosos reportes con el fin de esclarecer dicha entidad (2, 7, 11, 16, 19, 21, 23, 27).

Este síndrome se caracteriza tanto por la aparición violenta de su sintomatología, como por la gravedad con que cursa, sin que existan signos presuncionales o patognomónicos que nos permitan evitar esta complicación.

El hallazgo de este incidente es bastante raro, calculándose su frecuencia entre 1 x 14.000 a 1 x 37.000 partos. Otro hecho observado es que este síndrome es más común en las multíparas en quienes se cree que exista una sensibilización previa, basada en la mayor frecuencia con que se presenta en éstas (2, 7, 16, 23, 27).

Este padecimiento al igual que los anteriores, también puede producir una depleción del fibrinógeno siempre y cuando la paciente sobreviva al fenómeno de embolismo primario que ocurre en estos casos, ya que lo frecuente es que fallezcan durante este episodio (2, 7, 19). Debido a que el cuadro pulmonar que se instala en un principio es tan brusco y sus consecuencias tan funestas, que en muchas ocasiones no da tiempo a que se consuma el fibrinógeno y aparezcan las manifestaciones de hemorragia (2, 7, 16, 19, 23, 27).

Sobre el mecanismo de este cuadro, que en general adopta dos modalidades en sus manifestaciones clínicas se han descrito varias teorías (2, 7, 19, 23, 27). La primera de ellas en relación a los fenómenos em-

bólicos que caracterizan la primera fase o modalidad, como resultado de una solución de continuidad en el árbol vascular sinusoides venosos, cérvix, sitio placentario o bien durante la cirugía obstétrica, que permiten el paso de substancias tromboplásticas del líquido amniótico a la circulación materna originando un bloqueo de la circulación pulmonar que a su vez desencadenan el estado de shock súbito, las manifestaciones pulmonares y aún la muerte de la paciente, teoría que ha sido aceptada por la mayoría (2, 7, 16, 19, 23, 27); a este mecanismo en la actualidad se le conoce con el nombre de "Perfusión, infusión o inyección del líquido amniótico" (2, 7), y en los casos en que se presenta en forma brusca ocasiona la muerte súbita, en cambio cuando se instala en forma lenta permite la recuperación del estado agudo y así el desarrollo de la segunda fase, que como ya hemos dicho se caracteriza por la diátesis hemorrágica.

Actualmente se han considerado 4 teorías en relación a esta segunda modalidad, a saber:

a) Mediante la presencia de tromboplastina del líquido amniótico en la sangre materna que produce una hipercoagulabilidad, seguida de la transformación del fibrinógeno a fibrina dentro de los vasos.

b) A través de un aumento de la actividad fibrinolítica.

c) Por la liberación del factor plaquetario y de las plaquetas contenidas en el trombo, acelerando la formación de tromboplastina plasmática que al transformar la protrombina en trombina originaría una formación intravascular de fibrina y por consiguiente la incoagulabilidad sanguínea por desfibrinación y,

d) Finalmente se ha pensado que la liberación de heparina por las células cebadas durante el estado de shock, daría lugar a la incoagulabilidad de la sangre de estas pacientes. Sin embargo, Beller y Brozman citado spor Albretchsen creen que el inhibidor de la coagulación que aparece en estas circunstancias difiere de la heparina.

Estudios ulteriores (2, 7), han demostrado que en las pacientes que sobreviven a la primera fase pueden suceder dos consecuencias más: en algunas se observa trombosis intravascular masiva y en otras el tiempo de coagulación está muy aumentado, presentando ambos defectos una base en común: el líquido amniótico posee elevada concentración de tromboplastina y la liberación súbita de ésta al torrente circulatorio materno va a producir la trombosis intravascular difusa; mientras que la liberación lenta del líquido que contiene tromboplastina causa coagulación progresiva, posiblemente sin trombosis oclusiva y deplesión de fibrina de la sangre materna con notable tendencia a la hemorragia.

Pudiéndose concluir que si la paciente sobrevive a los fenómenos embólicos de la primera fase y siguiendo cualquiera de las vías o mecanismos descritos, invariablemente se producirá incoagulabilidad ya sea por deplesión o consumo o por una destrucción del fibrinógeno (2, 7, 16, 19, 23, 27). (Fig. 4).

Aborto séptico. Una cuarta forma de desencadenarse la fibrinogenemia ha sido reportada en asociación con el aborto séptico (espontáneo o criminal) (10, 14, 24, 26, 27). Ratnoff señala que lo curioso de estos casos es la bacteremia que siempre se presenta, no hallando explicación entre ésta y la hipofibrinogenemia.

Este hecho posteriormente ha sido demostrado experimentalmente en animales (14), al exponerse la sangre de éstos a endotoxinas bacterianas y apreciándose in vitro e in vivo que se apresura y se desencadena la coagulación, dando lugar a la coagulación intravascular difusa y a trombos de fibrina en los pulmones, hígado, bazo y riñones, conociéndose a este fenómeno como la "Reacción generalizada de Shawartzman" (14).

También se ha visto que esto puede ocurrir en los humanos especialmente durante la gestación por dos motivos: a) Es el estado clínico que más frecuentemente precede a esta reacción en la especie humana y b) porque puede provocarse en animales grávidos en ausencia de endotoxina exógena.

Se ha señalado que esta reacción puede depender de diversos mecanismos patogénicos pero que en los casos más característicos se produce por la exposición de la corriente circulatoria a pequeñas cantidades de endotoxina bacteriana producida por microorganismos gram negativos, presentándose la diátesis hemorrágica cuando llega a ocurrir un agotamiento de la mayor parte de los componentes del sistema de la coagulación sanguínea. Esta depleción depende de la acción combinada de la coagulación difusa y de la activación del sistema fibrinolítico o bien debido a un daño hepático masivo o por la liberación de substancias tromboplásticas a la circulación materna (16). Considerándose por último que el mecanismo más importante de la diátesis hemorrágica en estos casos es la actividad fibrinolítica aumentada (14) (Fig. 4).

Aspectos clínicos de las deficiencias de fibrinógeno

Se puede considerar en forma global que todos los cuadros antes descritos ofrecen clínicamente el mismo común denominador: hemorragia masiva, incoagulabilidad y como consecuencia de esto shock hipovolémico y en los casos más severos la muerte de las pacientes. Teniendo en cuenta la gravedad con que se manifiestan estas complicaciones se pueden dividir en:

A. Formas graves, caracterizadas por la sintomatología aparatosa, el sangrado vaginal (signo cardinal), gingivorragias, petequias, equimosis, epistaxis, hemoptisis, hematemesis, shock y muerte.

B. Formas de mediana gravedad. Con sangrado vaginal y shock hemorrágico.

Métodos de diagnóstico de las fibrinogenopenias

De la prontitud y eficacia con que se establece el diagnóstico de los trastornos de la coagulación (fibrinogenopenias) dependerá el éxito en el pronóstico de la paciente.

Existen en la actualidad multitud de pruebas de laboratorio (1, 2, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 21, 23), destinadas a la detección de estos problemas de las cuales solo mencionaremos aquellas que sean útiles, prácticas y rápidas y que utilizadas solas o en combinación nos orienten al diagnóstico oportuno de estas complicaciones.

Debemos de destacar que el diagnóstico diferencial entre la alteración por desfibrinación y la fibrinólisis es muy difícil y en ocasiones hasta imposible (4, 16), ya que ambas ocasionan disminución del fibrinógeno, factor V y VIII. A pesar de esta dificultad Bang cree que el recuento de plaquetas constituye la mejor prueba de diagnóstico diferencial entre ambas alteraciones, así la presencia

de trombocitopenia nos indica la existencia de desfibrinación.

Cuando se sospeche la presencia de fenómenos de fibrinólisis y fibrinogenólisis debemos investigar de rutina la concentración de fibrinógeno, profibrinolisinas e inhibidores. Hodgkinson considera que el único método práctico y óptimo para descubrir una fibrinolisis cuantitativamente consiste en comparar lo que ocurre al coágulo en la "Prueba de observación del mismo" y la concentración cualitativa del fbirinógeno, si hay concentración baja y lisis del coágulo se tratará de una fibrinopenia por fibrinólisis. Por último, se ha dicho que para descartar la presencia de fibrinólisis aumentada hay que estudiar la actividad de esta en la plasma.

En forma global las deficiencias de fibrinógeno se pueden estudiar en forma práctica y junto a la paciente mediante las siguientes pruebas.

A. Cuantitativas. Cuando el caso lo permite se pueden hacer determinaciones cuantitativas del fibrinógeno sanguíneo, o bien el estudio de la formación del coágulo para estimar la cantidad de fibrinógeno (16, 19, 26, 27).

B. Cualitativas. Se pueden utilizar cualquiera de las siguientes:

1. Observación de la formación del coágulo y sus caracteres; se considera normal si hay coagulación en menos de 20 minutos y las características del coágulo son estables y no hay lisis de éste.

2. Fibrindex. La más utilizada de todas en la actualidad, utiliza trombina humana en polvo, más la sangre de la paciente; si hay coagulación en 10 segundos o menos se considera normal.

3. Método de Ratnoff. Semejante a la anterior, los resultados se observan en 5 a 6 seg. en los casos normales.

4. Prueba del Fi-Test o de lámina rápida. Se practica con antifibrinógeno humano o reactivo de látex, combinando 2 gotas con dos gotas del problema, si hay coagulación en menos de 2 minutos es normal.

Además de estas pruebas existen otras más complicadas que solamente se utilizan con fines de investigación (15, 29).

Por último diremos que los exámenes de gabinete y laboratorio de rutina, deben de utilizarse siempre para el estudio integral de cada paciente.

Existen numerosos reportes que hacen alusión a la presencia de estas complicaciones durante la gestación, que como ya hemos dicho en un principio, pueden presentarse por una deficiencia (congénita, adquirida o inducida)en cualquiera de los distintos factores que intervienen en el mecanismo normal de la coagulación o bien en combinación (12, 16, 19, 20, 29).

Hasta la fecha se han descrito como casos curiosos por su extremada rareza, las siguientes deficiencias:

1. Factor V o proacelerina, participante de la segunda fase de la coagulación. Su deficiencia origina la hipoprotrombinemia, pudiéndose diagnosticar su ausencia mediante la prueba de Quick que en estos casos está prolongada (12, 19, 20, 29).

2. Factor VIII (AHG) o Globulina antihemofílica y Factor IX (PTC o componente plasmático tromboplastínico) que intervienen en la primera fase, alterándose durante la gestación por la presencia de substancias

anticoagulantes antagonistas de la AHC o bien por transfusiones repetidas, dando lugar a los estados de hemofilia (12, 13, 16, 19, 20, 29). El diagnóstico de éstas se basa en los tiempos de coagulación prolongados y por una generación reducida de tromboplastina o consumo de protrombina reducida (12, 19, 29).

3. Trombina. Los defectos por la deficiencia de este elemento se cree que sean debidos a la presencia de substancias de carácter anticoagulante (12, 16). Todas estas alteraciones se manifiestan clínicamente por hemorragias y sus tratamientos se hacen a base de sangre total y plasma fresco.

4. Trastornos plaquetarios o Púrpuras trombocitopénicas. Se caracterizan por la extravasación generalizada intra y subdérmica de la sangre circulante (5, 29, 30). Representan una serie de desórdenes incluyendo los defectos del mecanismo hemostático capilar, deficiencia en el número de plaquetas o de su función y anomalías de la coagulación. Dividiéndose según su etiología en: A. Púrpuras trombocitopénicas ideopáticas y B. Púrpuras trombocitopénicas sintomáticas o secundarias a: 1. agentes físicos y químicos, 2. desórdenes hematopoyéticos a saber: a) púrpura trombocitopénica trombótica, b) leucemias, c) anemias, d) hiperesplenismo y e) hemangioendoteliomas y otras causas.

Desde el punto de vista clínico ambas se manifiestan por hemorragias en capa duradera de lesiones superficiales o de mucosas aparentemente normales, puede haber también epistaxis, equímosis, hematemesis, hemoptisis, gingivorragias, melena, hemartrosis, petequias, etc. Generalmente las ideopáticas suelen ocurrir en gente joven, el embarazo puede agravar, exacerbar o bien ser el punto de partida de estas alteraciones hematológicas que como se sabe pueden ser agudas o crónicas (5, 29, 30). El peligro máximo de esta complicación es la hemorragia intracraneana y no la hemorragia genital (30).

Para poder establecer un diagnóstico correcto de estas alteraciones, es necesario contar con los siguientes elementos (19, 29, 30): 1. Plaquetopenia de menos de 100.000, 2. tiempo de sangrado, fragilidad capilar y tiempo de retracción del coágulo aumentados, 3. prueba del torniquete positiva, 4. disminución de la utilización de protrombina sérica y 5. en los casos de púrpuras trombocitopénicas idiopáticas, la biopsia de médula ósea, el tiempo de coagulación y protrombina y la concentración sanguínea de calcio, fibrinógeno y otros factores de la coagulación deben ser normales.

Por último mencionaremos de paso que existen otro tipo de trombocitopenias de origen raro como la púrpura no trombocitopénica o enfermedad de Von Willebrand y las trombastenias, padecimientos extraordinariamente poco frecuentes que también pueden complicar la gestación (16, 29, 30).

Las medidas terapéuticas que se pueden considerar como útiles para el tratamiento de las alteraciones plaquetarias son: a) Corticoides, que deben ser utilizados durante la gestación; b) esplenectomía, de preferencia evitarse durante el embarazo hasta donde sea posible y c) transfusiones de plaquetas o de sangre total. Además de las medidas terapéuticas sintomáticas (5, 16, 19, 29, 30).

Por lo que respecta a la conducta obstétrica, debe siempre preferirse el parto vaginal, condicionando la

cesárea más bien a factores obstétricos que a los hematológicos, además de evitar en la medida que se pueda las maniobras (manuales u obstétricas) que puedan lesionar los tejidos (30). Por lo que concierne al feto no hay que olvidar que éste también sufre las mismas manifestaciones maternas, requiriendo de atención pediátrica inmediata.

Tratamiento de las fibrinogenopenias

Por la gravedad y consecuencias que entrañan las deficiencias de fibrinógeno durante el estado grávido-puerperal se les ha considerado netamente como emergencias obstétricas que requieren una valoración rápida y correcta por clínica y laboratorio, para poder iniciarse el tratamiento ya que de la premura con que se instale dependerá el pronóstico materno-fetal.

Las medidas terapéuticas con que actualmente contamos son Médicas y Obstétricas (Fig. Nº 5), que se juzgarán en función de la evolución y gravedad de cada caso (3, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 19, 21, 23, 26, 27).

I. Médicas:

1. Para combatir el shock (6, 10, 12, 16, 19, 20).

a) Sangre. De preferencia sangre total fresca, calculándose que un litro de esta proporciona aproximadamente 0.9 gr. de fibrinógeno, además de los factores necesarios para la coagulación (6, 8, 19). Nunca debe administrarse grandes cantidades por el peligro de producir alteraciones hematológicas (6). El suero y el dextrán no son útiles en estos casos (6, 10, 12, 16).

b) Medidas coadyuvantes: oxígeno, analgésicos, aminofilina, digitálicos, atropina, ACTH, posición de trendelemburg, etc. Además de las medidas generales (6, 17, 19).

c) Sedantes. Se menciona que la cloropromazina (6, 17), como auxiliar en el tratamiento del D.P.P.N. ha dado buenos resultados.

2. Para combatir la hemorragia hipofibrinogenémica.

A. Por desfibrinación.

1. Fibrinógeno. Solamente debe de utilizarse una vez que se haya demostrado su deficiencia por el laboratorio. Se puede dar como dosis inicial de 2 a 4 gr. seguido por control de laboratorio, si es positivo a la hora puede repetirse la dosis, observando nuevamente el resultado, si después de 4 gr. continúa el problema o no existe coágulo formado o es defectuoso a los 30 a 45 minutos, pensar en defector fibrinolítico y administrar ácido épsilon amino caproico o trasylol, solos o combinados con el fibrinógeno (3, 6, 10, 17, 19, 21). Se considera que la mayoría de los casos responden con 1 a 5 gr. de fibrinógeno, dosis mayores de 10 gr. pueden producir alteraciones cerebrales (18). Se ha reportado ictericia por suero homólogo con el uso de fibrinógeno, no obstante, las cifras bajas (5%) confirman su inocuidad (10, 16, 18, 19). Beller aconseja en los casos ed huevo muerto y retenido el uso profiláctico de fibrinógeno (1 a 2 gr. diario), con control hasta que se desee interrumpir el embarazo.

B. Por fibrinólisis.

1. Acido épsilon amino caproico. Compuesto aminoácido que actúa por competencia al inhibir la interacción del activador del plasminógeno, o sea interfiriendo en la conversión del plasminógeno a plasmina (6, 8, 11, 19, 21), actuando en forma débil so-

bre este último. Se utiliza de 2 a 4 gr. en los primeros 30 minutos y luego 1 gr./hr. por 12 hrs. por lo menos. Aunque su toxicidad es nula según la mayoría ,6, 11), se aconseja no usarlo hasta el post-parto por el peligro de dañar al producto, también está contraindicado cuando la función renal no es buena (6, 11, 21).

Puede usarse por cualquier vía, solo o combinado, pero siempre que exista actividad fibrinolítica, por el peligro de provocar una trombosis. Una vez combatido el problema se suspende su administración.

2. Trasylol. Al igual que el anterior sirve para combatir la fibrinólisis activada (3, 6), puede también usarse solo o en combinación con los anteriores siempre por vía parenteral, viene en ampolletas de 5 ml. con 5.000 U. por ml. y su posología inicial es de 50.000 a 100.000 U. en los casos no severos, mientras que en los severos debe de iniciarse con 100.000 U. gota a gota agregando cada hora 10.000 a 20.000 U. por 12 horas como mínimo (3). No se han observado efectos secundarios, sin embargo, al igual que el anterior se prefiere también usarlo en el post-parto. Se suspende la droga al cesar los fenómenos fibrinolíticos o la hemorragia.

3. Colorantes orgánicos (Azul de tuluidina), Protamina (sulfato de protamina) y corticoides (Hidrocortisona y ACTH). Substancias capaces de inhibir la fibrinólisis pero en menor grado que las anteriores. Los que más crédito han recibido son los corticoides, la hidrocortisona se utiliza a dosis inicial de 200 mg. I.V. rápida disuelta en solvente, seguida de 100 mg. I.M. c/4 hrs. por 24 hrs. más y el ACTH de 80 a 120 mg. I.M. por día (10, 16, 19). En los casos en que no se pueda contar con los dos primeros elementos antes descritos se pueden emplear estas ubstancias (6, 8, 10, 16, 19, 21, 23).

II. Medidas complementarias:

a) Estrógenos naturales (Premarin), utilizados en casos moderados de hipofibrinogenemia han demostrado producir un aumento de las cifras de fibrinógeno circulante (21, 23).

b) Oxitócicos. La mayoría está de acuerdo en que solamente deberán ser utilizados cuando las condiciones cervicales sean favorables y las membranas estén rotas (9, 17, 18) o bien en el post-parto, conjuntamente con los ergonovínicos. Ya que el peligro que existe con el uso indebido de éstos es que pueden desencadenar una hipofibrinogenemia.

c) Gluconato de calcio. Este solamente se emplea cuando existe el antecedente de problemas de la coagulación a dosis de 10 cc. I. V. lento, también puede agregarse al tratamiento cuando se van a emplear grandes cantidades de sangre (19).

d) Ligadura de hipogástricas. Beller en casos muy excepcionales de hemorragia post-parto cuando después de haber agotado todas las medidas antes mencionadas han fallado, la ha utilizado.

e) Solución salina hipertónica. Ha sido usada en embarazos pequeños con huevo muerto y retenido para provocar el vaciamiento uterino (6).

C. Hipofibrinogenemia por substancias tipo heparina.

b) Se emplea para estos casos el sulfato de protamina a dosis única de 20 a 50 mg. como tratamiento de elección (16).

D. Hipofibriongenemia por Hiperplasminemia.

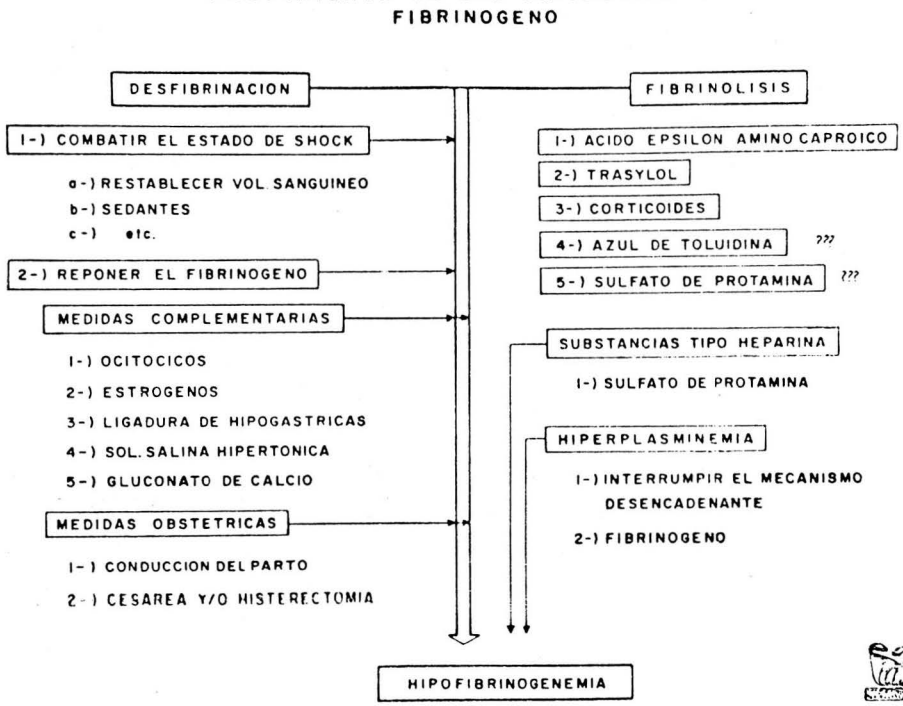

FIGURA Nº 5

b) Se debe de interrumpir el mecanismo desencadenante y se administra fibrinógeno hasta corregir el estado hiperlítico (9).

III. Medidas obstétricas:

Estas serán condicionadas en cada caso de acuerdo con la presencia o ausencia de los siguientes factores: 1. edad gestacional y fetal, 2. caracteres cervicales y 3. gravedad del caso contándose para esto con las siguientes medidas obstétricas: a) Conducción del trabajo de parto y b) Cesárea y/o histerectomía.

En forma global se admite que si el producto no es viable o está muerta la conducta expectante es la mejor hasta donde sea posible, mientras no se contraindique en cambio si es viable y está vivo algunos prefieren la cesárea (10, 17), mientras que la mayoría el parto vaginal (6, 9, 18), a menos que exista alguna causa que lo impida, siempre evitando hasta donde sea posible los partos traumáticos por el peligro de las hemorragias. Según los caracteres cervicales, si éstos son favorables y no hay contraindicación se puede intentar el parto vaginal de lo contrario cesárea (6, 9, 17, 18, 19).

No obstante la pauta final estará condicionada en todo momento a la gravedad del caso (6, 9, 10, 16, 17, 18, 19).

La conducción del trabajo de parto como medida accesoria y bien in-

dicada, es bastante útil, de preferencia cuando se practica mediante la amniotomía, los ocitócicos bajo las condiciones ya citadas pueden utilizarse solos o conjuntamente con la amniotomía cuando se desee resolver el probelma por vía vaginal.

La operación cesárea quedará como vía de elección cuando el parto no sea posible o la gravedad del caso sea tal que la indique. Finalmente la cesárea-histerectomía o bien la histerectomía solamente se utilizarán cuando las otras medidas hayan fallado (6, 10, 17, 19).

La morbi-mortalidad materno-fetal en cifras globales ha disminuído considerablemente con todas estas medidas y formas de tratamiento y sobre todo por el mejor conocimiento y diagnóstico de estos problemas que complican al estado grávido puerperal.

BIBLIOGRAFIA

1 AGNAR, N. Acta Obst. et Gynec. Scand. Vol. XLII Suppl. 3: 9-96, 1963.

2 ALBRETCHTSEN, O. Clin. Obst. y Ginec. pág. 361-371, 1964.

3 AMRIS, C. J., KJELDSEN, J. Acta Obst. et Gynec. Scand. Vol. XLV Fasc. 2; 180-195, 1966.

4 BANG N. Clin. Obst. y Ginec. pág. 286-903, 1964.

5 BELLER, F. K. GLAS, P., ROEMER, H. Am. J. Obst. and Gynec. Vol. 82: 620-623, 1961.

6 BELLER F. Clin. Obst. y Ginec. pág. 372-389, 1964.

7 CASTELAZO A. L., KARCHMER K. S., PEREZ A. J., GARCIA M. P. XII Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia. Torreón. Coah. pág. 41-53, 1964.

8 DOMINGUEZ, T. J. Curso de complicaciones médicas del embarazo. H. G. O. Nº 1, 1965.

9 HODGKINSON P. Clin. Obst. y Ginec. Pág. 349-360, 1964.

10 LONGO D. L., CAILLOVETTE, C. J. RUSSELL, P. K. Obst. and Gynec. Vol. 14: 97-106, 1959.

11 LORIA M. L., KARCHMER K. S., DOMINGUEZ T. J., MARTINEZ H. L. Pend. de Pub.

12 MADRY R. J. Obst. and Gynec. Vol. 20: 232-237, 1962.

13 MAMMEN E. Clin. Obst. y Ginec. pág. 271-285, 1964.

14 McKAY D. Clin. Obst. y Ginec. pág. 310-324, 1964.

15 MOORE J. G., MENA, P., PERRY S., GREENBERG, P. N., CHANG, N. y CROOKS, W. S. Am. J. Obst. and Gynec. Vol. 83: 1036-1045, 1962.

16 MURRAY, R., HOFMEISTER, F. J. Review Obst. and Gynec. Surv. Vol. 16: 449-463, 1961.

17 NEME B. Memoria del IV Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. pág. 154-177, 1963.

18 NEWLIN P. Clin. Obst. y Gynec. pág. 390-403, 1964.

19 PEREZ, A. J., VAZQUEZ, R. J., OTANEZ, P. G., GARCIA M. R., FERNANDEZ, O. J. Anuario Amerhgou. pág. 311-378, 1964.

20 PHILLIPS L. Modern Trends in Human Reproductive physiology. 1. pág. 190-204,

21 PHILLIPS L. Clin. Obst. y Ginec. pág. 325-338, 1964.

22 PHILLIPS L. Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 75: 676-684, 1959.

23 PHILLIPS, L. L. SKRODELIS V., KING, A. J. Am. J. Obst. and Gynec. Vol. 89: 903-914, 1964.

24 RATNOFF, O., HOLLAND, E. Ann. N. Y. Acad. of Sciences Vol. 75: 626-633, 1959.

25 REID, D. E. Ann. N. R. Acad. of Scio. Vol. 75: 685-689, 1959.

26 REID, D. E. Am. J. Obst. and Gynec. Vol. 87: 344-353, 1963.

27 SCHNEIDER C. Ann. N. C. Acad. of Sci. Vol. 75: 634-675, 1959.

28 SCHNEIDER C. Clin. Obst. y Ginec. pág. 339-348, 1964.

29 WINTROBE N. Lea & Febiger, 1961.

30 ZILLIACUZ H. Clin. Obst. y Ginec. pág. 404-425, 1964.