EXPERIENCIAS CLINICAS CON ACIDO EPSILON AMINO CAPROICO COMO AGENTE ANTIFIBRINOLITICO EN ALGUNOS DESORDENES OBSTETRICOS

Doctores Sigifredo Palacio *, Alfonso Cano **, Eduardo Yepes ***

El A. E. A. C. ($H_2N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-COOH$) es un potente inhibidor del plasminógeno, tal como lo han demostrado hasta el presente los estudios verificados en aquellos estados hemorrágicos con actividad fibronolítica, en los cuales se incluyen desórdenes obstétricos, como son: el abruptio placentae, la placenta previa, el aborto séptico, el embolismo amniótico, el feto muerto retenido con incompatibilidad de grupo, retención de cotiledones, la mola hidatiforme, las metropatías y el aborto frustrado.

También puede observarse activación del plasminógeno en cirugías mayores, carcinoma de la próstata, en transfusiones masivas y en reacciones hemolíticas por sangre incompatible.

Se sabe que en los humanos y en los animales existe normalmente una globina inactiva denominada plasminógeno (1), la cual en presencia de un activador es transformada en plasmina o fibrinolisisina (2). La plasmina es una enzima proteolítica con suficiente poder para destruir el fibrinógeno, la fibrina, la gelatina, el complejo protamina heparina (3).

Se conocen algunas toxinas activadoras del plasminógeno: de origen bacteriano, las estreptokinasas y las estafilokinasas (4); de origen urinario, la urokinasa (5); las fibroquinasas originadas en los tejidos, principalmente las del tejido placentario (6). La activan también la fibrina, el suero, la peptona, la tripsina, el cloroformo, la adrenalina, el ácido hialurónico, el shock, la

* Jefe del Banco de Sangre de la Clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez y Banco de Sangre de la Clínica León XIII. I. C. S. S. Medellín (Colombia).

** Médico Obstetra de la Unidad Hospitalaria Clínica León XIII. I. C. S. S. Medellín (Colombia).

*** Jefe de la Clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez, de Medellín (Colombia).

anoxia y las sustancias pirogénicas (7, 8).

Los primeros que empezaron a trabajar con el A. E. A. C. fueron Okamoto y colaboradores (9), quienes experimentaron con esta droga, primero *in vitro* y luego *in vivo*, con excelentes resultados.

Sherry y colaboradores (10) han demostrado que inyecciones intravenosas de A. E. A. C. inhiben la activación del plasminógeno, cuando esto es inducido con la administración de estrep-tokinasa, ácido nicotínico y sustancias pirogénicas.

Mc Nicol y asociados (11) fueron los primeros en decir que la urokinasa es inhibida con el A. E. A. C. Además, demostraron que al administrar esta droga en prostatectomías se reduce la hemorragia.

Nilson (12) la ha empleado por vía venosa y también por vía oral con benéficos resultados.

Palacio S. (13, 14) ha empleado el A. E. A. C. en varios casos hemorrágicos con activa fibrinólisis con resultados muy halagadores.

La presente publicación es con el fin de exponer los resultados obtenidos con A. E. A. C. como droga antifibrinolítica en 57 casos obstétricos, los cuales fueron estudiados en la Clínica León XIII, I. C. S. S., y la Clínica de Maternidad Luz Castro de Gutiérrez de Medellín (Colombia).

MATERIAL Y METODOS

El material humano consta de 57 pacientes, con problemas obstétricos distribuidos así:

Casos

Abruptio total	33
Abruptio parcial	12
Placenta previa	5
Eclampsia	1
Embolismo amniótico	1
Retención de cotiledones	1
Infección amniótica	1
Shock (inercia uterina)	1

A cada paciente se le hizo estudio de coagulación antes de la administración del A. E. A. C., y los estudios posteriores se verificaron a intervalos variables a cada dosis, de acuerdo a la actividad fibrinolítica.

El A. E. A. C., lo esterilizamos en dosis de 3 gramos en frascos de 150 ml de capacidad, y en el momento de usar la droga se preparó una solución al 5% en solución salina isotónica estéril y se inyectó por vía venosa en dosis de 3 a 6 gramos, con un margen de tiempo de 2 a 6 horas.

Se hicieron los siguientes exámenes: tiempo de coagulación, tiempo de sangría, tiempo de protrombina, tiempo de coagulación del plasma recalcificado, fibrinógeno, fibrinolisin, hematócrito y hemoglobina. Las fibrinolisin fueron valoradas cualitativamente, observándose la lisis del coágulo a 37°C. La denominación que se les dio fue la siguiente: fuertemente positivas (+++), cuando la sangre se encontró incoagulable o cuando se insinuó un pequeño coágulo, éste fue lisado en el transcurso de media hora; moderadamente positivas (++) cuando la lisis del coágulo se verificó en las seis primeras ho-

ras; débiles (+) cuando no se observó lisis completa en las 15 primeras horas, y negativas (—) cuando no hubo lisis del coágulo en el transcurso de 24 horas.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 28 años con un margen de 18 a 44. Primigestas, hubo cuatro. El promedio de gravidez con más de un embarazo fue de 7.74 con un margen de 2 a 17. El promedio de semanas de gestación fue de 32 con un margen de 6 a 43.

Ruidos fetales negativos en total 34, de los cuales 32 corresponden a desprendimiento prematuro de la placenta. Con feto vivo, 18 casos, con feto muerto, 37 casos.

Partos espontáneos por vía natural hubo 43. Se aplicaron pinzas de Willet en dos casos.

Hubo un caso con ruptura uterina. A 9 señoras se les practicó operación cesárea, la cual se hizo debido a dificultades en el progreso del parto. Tres pacientes tuvieron que ser reintervenidas, dos, debido a la gran hemorragia que persistió después de la cesárea. En una se encontraron, en la reintervención, restos de placenta; era un caso de placenta acreta; la otra fue reoperada por la gran atonía uterina que persistió, y la tercera fue reintervenida debido a una ruptura uterina, que pasó inadvertida en la primera operación.

De los 57 casos, 56 se recuperaron completamente, solamente hubo un deceso debido a un embolismo amniótico.

COMENTARIO

De los 57 casos estudiados, 45 corresponden a desprendimiento prematuro de la placenta, por lo cual comentaremos más sobre este tema.

Se sabe que en el abruptio placentae se forma con regularidad un hematoma retroplacentario intradecidual (15), el cual al crecer aumenta la tensión intrauterina. Cuando dicha tensión se hace superior a la que presentan los senos venosos maternos, el hematoma se rompe y por desequilibrio de tensiones se activa el paso de material decidual rico en tromboplastina a la circulación materna (16). La tromboplastina en circulación, produce fibrinación (17), transformándose de esta manera el fibrinógeno en fibrina. A medida que la fibrina se va produciendo, ésta activa al plasminógeno, lo cual lleva a una desfibrinación, repercutiendo esto con un cuadro hemorrágico denominado hipofibrinogenemia o afibrinogenemia por activa fibrinólisis.

Los signos clínicos que indujeron al diagnóstico de fibrinólisis fueron:

1º La metrorragia, cuya sangre fue sin formación de coágulo, y cuando éste se formó fue de consistencia friable y muy pequeño.

2º Por los puntos de punción, bien fueran musculares o venosos, se observó sangría persistente con formación de hematomas y equimosis a nivel de los puntos de punción.

Una vez hecho el diagnóstico clínico se procedió de inmediato al estudio de coagulación y se consideraron de

importancia el tiempo de coagulación, el fibrinógeno, las fibrinolisinias y el tiempo de protrombina. Como se puede observar en el cuadro 1, la protrombina se encontraba por debajo del 50% en la mayoría de los casos.

La cantidad de A. E. A. C., se aplicó de acuerdo al cuadro clínico y a los valores de fibrinógeno y de fibrinolisinias. Hubo pacientes que en el transcurso de 8 horas recibieron 12 gramos de A. E. A. C. Pacientes con gran metrorragia, fibrinógeno bajo y fibrinolisinias fuertemente positivas, son las que requieren mayor cuidado. Si a la hora o dos después de aplicada la primera dosis de 3 a 6 gramos sigue la hemorragia, ésta se puede repetir, y se debe repetir cuantas veces se requiera hasta yugular el proceso hemorrágico. Es lógico que previamente a cada administración de A. E. A. C., se deben conocer los datos de coagulación enumerados antes.

Consideramos que si el progreso del parto es difícil o se presenta una dificultad por otra causa, y el caso es muy hemorrágico, se puede apelar a la vía alta (cesárea) después de que se haya aplicado A. E. A. C.

Las pacientes con cesárea que previamente fueron preparadas con A. E. A. C., no presentaron problema hemorrágico que llamara la atención (excepto un caso que recibió dosis inadecuadas de A. E. A. C.). Sangraron normalmente a través de la incisión quirúrgica, lo cual da bases para pensar que esta droga ofrece garantías en cirugía obstétrica de pacientes con actividad fibrinolítica.

Cuando el caso es muy hemorrágico se deben hacer controles de coagulación muy frecuentes para poder aplicar las dosis suficientes de A. E. A. C. Si se aplican dosis insuficientes o muy espaciadas, el proceso fibrinolítico progresa, y la paciente se expone a más pérdida de sangre, lo cual redanda en su contra y en mayor número de transfusiones.

En muchas pacientes con abrupcio placentae y en placenta previa muy sangrantes hemos aplicado el A. E. A. C., profilácticamente con buenos resultados.

Observamos que después de aplicada la droga, la hemorragia desapareció en muchos casos, y disminuyó considerablemente en los demás, por lo cual creemos que casos semejantes no ofrecerán ya tantas dificultades con la disponibilidad de dicha droga. También se pudo observar que después de inactivado el proceso fibrinolítico, el fibrinógeno ascendió a lo normal en el transcurso de 12 a 24 horas.

El A. E. A. C., es una droga que bien aplicada no ofrece peligros tóxicos. De los 57 casos tratados, solamente en uno se observó vómito y diarrea, lo cual cesó al suprimir la droga.

Es necesario recalcar que en accidentes obstétricos tan frecuentes y graves como el desprendimiento, el A. E. A. C., ha cambiado radicalmente la conducta obstétrica, permitiendo, si se requiere cirugía, hacerla con mayor seguridad, o si es preciso contemporizar, hacerlo sin riesgos.

Con la adquisición de esta nueva droga no hemos vuelto a usar el fibri-

nógeno en casos de fibrinólisis. Sverre Blix (18), en estudios que verificó con fibrinógeno y ácido epsilon amino caproico encontró que el fibrinógeno es activador de la plasmina, por lo cual es arriesgado aplicarlo en procesos fibrinolíticos.

El presente estudio nos indica que el A. E. A. C., es un poderoso agente antifibrinolítico, por lo cual es recomendable en todos aquellos problemas obstétricos en donde se sospeche o se compruebe actividad fibrinolítica.

SUMARIO

Se presentan 57 casos obstétricos con actividad fibrinolítica, los cuales fueron tratados con ácido epsilon amino caproico.

Se pudo comprobar la acción benéfica del ácido epsilon amino caproico en el proceso fibrinolítico como gran inhibidor del plasminógeno.

Es recomendable en todos aquellos casos obstétricos sangrantes por activa fibrinólisis.

Fibrinógeno- MG %	Casos	Fibrinolisin Fibrinolisin	Casos	T. Coagul. Minutos	Casos	T. Sang. Minutos	Casos	T. Protomb. %	Casos	T. Coag. P. R. Segundos	Casos	Hto. %	Casos	Hb. Gr. %	Casos
10 a 20	1	+++	17	Infinito	5	1 a 2	11	0 a 10	6	Superior a	11	10 a 15	3	3 a 4	3
21 a 40	7	++	19	10 a 12	18	2.1" a 4	23	11 a 20	16	120		16 a 20	10	4.1 a 5	6
41 a 60	15	+	21	12. la 14	14	4.1" a 6	10	21 a 30	10	Normal	46	21 a 25	20	5.1 a 6	4
61 a 80	5			14. la 16	9	6.1" a 8	4	31 a 40	4			26 a 30	13	6.1 a 7	18
81 a 100	10			16. la 18	3	8.1" a 10	7	41 a 50	10			31 a 35	9	7.1 a 8	9
101 a 120	5			Normal	8	10.1" a 12	1	51 a 60	1			36 a 40	2	8.1 a 9	6
121 a 140	3							61 a 70	6					9.1 a 10	5
141 a 160	7							71 a 80	1					10.1 a 11	3
161 a 180	4							81 a 90	13					11.1 a 12	2

ACIDO EPSILON AMINO CAPROICO

SANGRE INYECTADA CC.

	Casos		Casos		Casos
Necesitaron 3 gramos	15	Con una dosis	15	500 a 1.000	24
" 6 "	22	Con dos dosis	23	1.000 a 1.500	22
" 9 "	12	Con tres dosis	9	1.501 a 2.000	7
" 12 "	5	Con cuatro dosis	7	2.001 a 2.500	6
" 15 "	1	Con cinco dosis	1	2.501 a 3.000	3
" 18 "	1	Con seis dosis	2	3.001 a 3.500	0
" 24 "	1	Las dosis oscila- ron de 3 a 6 gms.		3.501 a 4.000	1
				4.001 a 4.500	1
				4.501 a 5.000	1
				Más de 5.000	1

CUADRO 1. Corresponde a 57 casos obstétricos con fibrinólisis activa, con su correspondiente estudio de coagulación previo a la administración del A. E. A. C., dosis inyectadas y sangre transfundida.

BIBLIOGRAFIA

1. SHUMAN S., ALKJAERSIG N. and SHERRY S.: Physicochemical studies on human plasminogen, profibrinolysin and plasmin. **J. Biol. Chem.** 51: 381-388, 1959.
2. TROLL W. SHERRY S. and WACHMAN J.: Action of plasmin on synthetic substrates. **J. Biol. Chem.** 208: 85-89, 1954.
3. CHRISTENSEN L. R.: Action of proteolytic enzymes on casein proteins. **Arch. Biochem. Biophys** 53: 128-133, 1954.
4. ASTRUP T.: Fibrinogenase. **Acta Physiol. Scand** 24: 267, 1951.
5. BJERREHUUS I.: Fibrinolytic activity of urine. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.** 4: 174, 1952.
6. ALBREASCHTSEN O. K.: Fibrinolytic activity of human tissues. **Brit. J. Haemat.** 3: 284-289, 1957.
7. OLSEN E.: Fibrinolytic activity produced in guinea pig serum by some human body fluids and by haluronic acid. **Scand. J. Clin. Invest.** 13: 37-45, 1961.
8. MULLEERTS S.: Mechanism of activation and effect of plasmin in blood. **Acta Physiol. Scand.** 38: 130-138, 1956.
9. OKAMOTO, SATO S. S., HATANO H. and OKAMOTO U.: Kobe Medical College and Keio University Japan. Some aspects of fibrinolytic system in animal experiments and about 3.000 clinical cases, some studies on the application of a new potent antifibrinolytic substance. **XI Congreso Internacional de Hematología y Transfusión.** México, 1952.
10. SHERRY S., FLETCHER A. P., ALKJAERSIG N. and SAWYER W. D. E.: Amino-caproic acid. A potent inhibitor of plasminogen activation. **A. Am. Physicians** 72: 62-68, 1959.
11. Mc NICOL G. P., FLETCHER A. P. and SHERRY S.: Failure of hemostasis in urinary tract: role of urokinase. **Fed. Proc.** 19: 57, 1960.
12. NILSON I. M., SJOERDSMA A. and WALDENSTROM J.: Antifibrinolytic activity and metabolim of E. aminocaproic acid. **Lancet** 1: 1.322, 1960.
13. PALACIO S.: Efectos del ácido epsilon amino caproico en dos pacientes con activa fibrinólisis secundaria a desprendimiento prematuro de la placenta. **Antioquia Médica** 6: 357-365, 1962.
14. PALACIO S.: Experiencias clínicas con ácido epsilon amino caproico como agente antifibrinolítico en varios estados hemorrágicos. **Antioquia Médica.** (En prensa).
15. CHESSIN H. and CONRAD J.: Afibrinogenemia in pregnancy. Diagnosis and treatment. **Obst. Gynec. Survey.** 9: 674-679, 1954.
16. SCHNEIDER C. L.: Rupture of the basal (decidual) plate in abruptio placentae: Pathway of autoextracción from the decidua into the maternal circulation. **Am. J. Obst. Gynec.** 63: 1.078-1.086, 1952.
17. SCHNEIDER C. L.: Fibrin embolism (disseminated intravascular coagulation with defrination) as one of the end results during abruptio placentae. **Surg. Gynec. Obst.** 92: 27-36, 1951.
18. S. BLIX: Effect of fibrinogen, blood transfusion and epsilon amino caproic acid in two patients with fibrinolytic activity. **Acta Médica Escandinava.** 169: 71-78, 1961.