

TRABAJOS ORIGINALES

HIPOFIBRINOGENEMIA Y AFIBRINOGENEMIA DE CAUSA OBSTETRICA*

DR. GUILLERMO ALFARO DE LA VEGA

LAS ENTIDADES nosológicas obstétricas cuya expresión fundamental es la hemorragia, constituyen aún en el presente motivos de profunda preocupación. Esta preocupación está originada en que, no obstante que el sistema técnico asistencial ha alcanzado niveles de perfeccionamiento indiscutibles, el índice más alto de mortalidad materna lo dan aún las entidades en las que la hemorragia constituye la manifestación causal principal o cuando menos, la sintomática más importante.

Habitualmente la génesis del sangrado uterino de carácter obstétrico, reconoce como causa, las alteraciones del miometrio, ya sea en su capacidad dinámica, en su integridad anatómica, a vicios de inserción placentaria y a otras causas menores. Excepcionalmente reconoce su génesis a alteraciones del proceso de coagulación sanguínea, en forma primaria; más bien esta circunstancia está presente, como una complicación del proceso hemorrágico. La alteración más común, es el de crecimiento de la tasa de fibrinógeno en el plasma circulante, pero también otros factores pueden contribuir a integrar esta tendencia hemorrágica, ya sean los otros diferentes elementos que intervienen en el mecanismo de la coagulación, o bien, los llamados obstétricos, los cuales pueden calificarse de predisponentes, y que son a los que más adelante nos referiremos.

La serie de casos que constituye el motivo de esa comunicación, la forma un grupo de enfermas (38), que fueron asiladas en Unidad Materno-Infantil del Hospital General de México. Grupo integrado en el lapso de 5 años, comprendido del 1.º de enero de 1957 al 31 de diciembre de 1961.

Creemos pertinente aclarar que no se señala la incidencia de estos procesos en relación al número total de enfermas internadas en el período que se estudia, ya que la comprobación por medios de laboratorio del diagnóstico clínico de la hipó y afibrinogenemias no se hizo sistemáticamente en aquellas cuya patología

* Leído en la sesión del 4 de julio de 1962.

obstétrica dio origen a la situación que nos ocupa, comprobación que no se realizó por razones económicas. Unicamente consideramos aquellas en las que el diagnóstico clínico fue corroborado por los estudios hematológicos del laboratorio.

Este grupo lo clasificamos en la siguiente forma:

ENFERMAS CON HIPO Y AFIBRINOGENEMIA DE CAUSA OBSTETRICA

<i>Entidad nosológica</i>	<i>HFG</i>	<i>AFG</i>
Ablatio Placentae	21	2
Feto muerto y retenido, más de 4 semanas	5	1
Embolia de líquido amniótico	—	2
Aborto diferido del primer trimestre más de 4 semanas	—	7

Las pautas que nos han servido para calificar a estas enfermas como hipo o afibrinogénicas han sido, en primer término, la naturaleza del cuadro patológico obstétrico, la expresión clínica y somática del sangrado uterino y en segundo término, en forma muy importante, los datos proporcionados por el laboratorio de hematología.

A este respecto señalamos brevemente las características normales hematológicas, sobre las que se apoya nuestro criterio diagnóstico, así como los métodos de investigación de ellas, que nos parecen indispensables.

En la embarazada normal, la tasa de fibrinógeno que hemos encontrado como promedio es de 300 miligramos por 100 centímetros cúbicos de suero, siendo la más baja 250 miligramos y la más alta 350 miligramos por 100 centímetros cúbicos de suero. Estas cifras son similares a las obtenidas por otros autores.

Ratnoff asegura que durante el embarazo normal, el fibrinógeno sufre un ascenso manifiesto, cuyo acné lo alcanza hacia la trigésimaséptima semana, llegando éste a 450 miligramos por ciento.

Es lógico suponer que esta cifra no es absoluta, sino que tiene variaciones que están supeditadas a factores individuales múltiples.

Nosotros hemos encontrado la cifra más alta en el embarazo normal de 300 miligramos por ciento y la más baja de 250 miligramos por ciento, y en un treinta por ciento de nuestros casos no ha sufrido modificaciones importantes su incremento, ya que en el curso del embarazo éste alcanzó solamente 325 a 350 miligramos por ciento.

Los otros factores esenciales que intervienen en el proceso de coagulación (protrombina, proconvertina, componente plasmático tromboplastínico y ante-

cedente plasmático tromboplastínico), parece que también sufren un incremento importante. Por otro lado, las tasas de proacelerina, la del factor antihemofílico, la del factor de Hageman y las plaquetas, permanecen sensiblemente iguales y no existe evidencia de que el poder fibrinolítico del plasma aumente.

En el parto y en el puerperio inmediato normales, estas características hematológicas, no presentan cambios significativos, aunque parece existir un ligero aumento del poder fibrinolítico del suero, cuya explicación nos es desconocida y que no es peculiar de este estadio. Puede presentarse en pacientes no embarazadas, sujetas a estímulos físicos o emocionales, sin que aumente la tendencia hemorrágica, aún más, existen embarazadas con alteraciones previas en el mecanismo de la coagulación, que no presentan sangrado de consideración. Esto lo podemos explicar como la resultante de la acción dinámica del útero, contracción retracción uterina postparto, que controla el sangrado y en forma muy secundaria, la discutible oclusión de los vasos por la formación del coágulo.

Indudablemente que cuando el mecanismo hemostático-dinámico del útero se compromete, inercia, pseudoinercia del postparto o laceraciones uterinas, es factible que la coagulación tenga importancia, no obstante que se considera que la sangre contenida en el miometrio, es incoagulable (probablemente por la presencia de fibrinolisinias que se originarían en el sitio de inserción placentaria a expensas del tejido de este órgano), pero no así la extravasada a posteriori que pasaría directamente a través del miometrio de la circulación general.

Determinaciones de laboratorio. Las que habitualmente realizamos como rutinarias son las siguientes:

1. Cuantificaciones del fibrinógeno.
2. Tiempo de coagulación, de sangrado y de protrombina.
3. Prueba de Rumpel Leede.
4. Retracción del coágulo.
5. Recuento de plaquetas, y
6. Determinación de la actividad plasmática fibrinolítica (fibrinólisis) y determinación de las sustancias anticoagulantes circulantes, cuando es factible.

Es inútil insistir en la importancia de estas pruebas, como elementos de diagnóstico y como guiones en la respuesta de la enferma, ante la terapéutica realizada.

ENTIDADES NOSOLÓGICAS OBSTÉTRICAS CAUSANTES DEL HIPO Y AFIBRINOGENEMIA

1. *Ablatio placentae.* Según las investigaciones practicadas en nuestro Servicio este cuadro se presenta en el 1.5 por ciento de nuestras enfermas del cual solamente el 20 por ciento adquieren un carácter alarmante.

Del grupo controlado en forma completa obtuvimos 23 enfermas, de las cuales, como se señaló en el cuadro precedente, 21 presentaron hipofibrinogenemia y 2 afibrinogenemia.

En las primeras, la cifra de fibrinógeno descendió a menos de 100 miligramos por ciento.

En las segundas, las que presentaron afibrinogenemia, el fibrinógeno no fue demostrable, sino hasta después de iniciado el tratamiento.

Todas ellas presentaron tendencia hemorrágica, tanto más grave y rebelde, cuando la tasa de fibrinógeno fue más baja y/o se asoció un factor tóxico, ingestión de sulfato de quinina, con fines ocitóticos toxemia gravídica. Ninguna de ellas tuvo sintomatología evidente de alteración hepatorenal.

La caída de concentración de fibrinógeno se puede explicar en varias formas: Primero: Page, basándose en experimentación llevada a cabo en 18 perros, piensa que la afibrinogenemia se debe al traspaso de la tromboplastina, proveniente de la placenta desprendida de la decidua, etc., existe un fenómeno extenso de coagulación intravascular, que traduce la destrucción masiva de fibrinógeno, ésta es, posiblemente, la explicación más factible del proceso.

Dieckman y Wilson piensan que también es posible que la fibrinogenopenia pueda originarse por la presencia de fibrinolisinias que pasan al torrente circulatorio materno y que provienen de la placenta.

Así, pues, apoyándose en la explicación de Page, podemos explicarnos que la baja total o parcial de fibrinógeno está íntimamente relacionada con la forma clínica de *ablatio placentae*, *ablatio placentae* "simple" o popleja útero-placentaria, para señalar únicamente sus dos formas extremas. La fibrinogenopenia se verá agravada cuando intervengan otros factores, alteraciones hepáticas, que invaliden la correcta formación de fibrinógeno, o factores tóxicos, como la ingestión de quinina en forma masiva, que se relata, o gestóticos (toxemia del final del embarazo) que frecuentemente se complica con *ablatio placentae*.

2. *Feto muerto y retenido más de cuatro semanas.* A este capítulo corresponden 6 enfermas, de las cuales 5 tuvieron hipofibrinogenemia, cuyos valores oscilaron entre 50 y 80 miligramos de fibrinógeno. La tendencia hemorrágica se demostró por sangrados poco importantes, de presentación intermitente y relativamente frecuentes y de corta duración, constituidos por sangre incoagulable, así como también por hemorragias gingivales, más frecuentes y persistentes que las uterinas y con prueba de Rumpel Leede positiva. Las otras pruebas (tiempo de coagulación, de sangrado, de protrombina, retracción del coágulo y recuento de plaquetas), demostraron modificaciones patológicas alarmantes. No hubo cuadro infeccioso asociado.

La sexta enferma, la que tuvo afibrinogenemia, presentó todos los hechos señalados en líneas precedentes, además de la ausencia absoluta de fibrinógeno y un movimiento febril, cuyo origen se señaló en el huevo muerto e infectado

secundariamente, infección por lo demás poco importante, que cedió fácilmente ante la administración de antibióticos.

La génesis de la afibrinogenemia y de la hipofibrinogenemia puede explicarse en estos casos por la presencia de sustancias fibrinolíticas originadas en los anexos fetales y en la decidua, más específicamente en sus zonas necróticas, que pasarían al torrente circulatorio materno, provocando la caída del fibrinógeno en forma gradual y progresiva, circunstancia que se agrava cuando existe lesión hepática, factores tóxicos e infecciosos asociados.

3. *Embolia de líquido amniótico.* 2 enfermas únicamente hemos tenido con este gravísimo cuadro, las cuales presentaron íntegramente el síndrome de afibrinogenemia. Una de ellas murió. La que sobrevive, el diagnóstico de embolia de líquido amniótico se hizo apoyándonos en la sintomatología que esta enferma presentó: parto precipitado, choque intenso, disnea, cianosis distal, dolor de costado. Aceptamos que su corroboración únicamente se hace con la autopsia, pero la enferma vive, aunque ha presentado un puerperio tormentoso con manifestaciones cardiopulmonares patológicas.

En la fallecida, fue corroborado el diagnóstico del cuadro obstétrico en la autopsia, y en ambas el hematológico por medio de los exámenes hematológicos que hemos señalado anteriormente.

Los factores determinantes del cuadro no han podido ser aclarados. No es posible atribuirle al mencionado líquido amniótico, capacidad anticoagulante, ya que carece de trombina, protrombina, fibrinógeno, aceleradores protrombínicos, heparina, actividad fibrinolítica o sustancias capaces de alterar el mecanismo de la coagulación sanguínea, lo que si tiene en corta cantidad es tromboplastina.

Se cree que la génesis de esta situación hematológica es originada por una extensa coagulación intravascular, determinada por la tromboplastina, coagulación intravascular que agotaría el fibrinógeno, mengua que se vería reforzada por la presencia de fibrolisinas de origen tisular.

En la autopsia de la enferma mencionada, aunque fue identificado en los campos pulmonares el líquido amniótico, no lo fue en cantidad suficiente para explicar la muerte y además no se encontraron trombos de fibrina intravasculares, circunstancia que ya ha sido señalada por los investigadores del Boston City Hospital.

4. *Aborto diferido del primer trimestre.* Corresponden a este grupo 7 enfermas con afibrinogenemia, la cual se sospechó por los caracteres físicos del sangrado uterino, por el huevo muerto, retenido por más de cuatro semanas.

En este cuadro, la explicación de la afibrinogenemia, podemos compararla a la que existe en el de feto muerto y retenido, ya que su desarrollo y sus expresiones clínicas y hematológicas son similares.

TRATAMIENTO. LINEAMIENTOS GENERALES

Establecido el diagnóstico clínico, la enferma recibe inmediatamente sangre total (fresca), sin anticoagulante, la cantidad inicial se determina en función del cuadro anémico y estado del choque y además 2 gramos de fibrinógeno disuelto en 40 centímetros cúbicos de solvente. La causa obstétrica determinante del cuadro hematológico se trata de acuerdo a su naturaleza y forma clínica, procurando siempre eliminar por el momento, cuando menos, cualquier tratamiento tocoquirúrgico.

Obtenidas las respuestas de las pruebas del laboratorio, las transfusiones sanguíneas y el fibrinógeno se repetirán en función de éstos, siendo necesarios en las más de las veces, 2 a 4 gramos de fibrinógeno adicionales y una cantidad variable de sangre, que estará determinada por la mejoría del cuadro enéxico.

En los cuadros de afibrinogenemia, las transfusiones sanguíneas serán más importantes en cantidad, ya que la hemorragia, si no más abundante, es más sostenida y la carencia de fibrinógeno obliga a administrar 4 y aún 8 gramos adicionales, para obtener una tasa de éste, en el suero sanguíneo, suficientemente alta y constante para provocar la coagulación sanguínea.

En lapsos variables, que oscilan en 30 minutos para la primera etapa, a una, dos, cuatro y ocho horas en la segunda etapa que siguen a la iniciación del proceso terapéutico y de control hematológico señalado anteriormente, nuevas determinaciones del fibrinógeno sanguíneo en sangre periférica, y nuevas determinaciones del tiempo de sangrado, coagulación y protrombina se hacen necesarios para calificar la evolución favorable o desfavorable de la enferma problema.

Finalmente, determinaciones ocasionales de fibrinógeno, de tiempo de sangrado, coagulación y protrombina, se harán con el objeto de corregir el remanente del proceso patológico de la coagulación sanguínea.

La anemia correlativa, mediante biometrías seriadas.

Es conveniente señalar, que la posibilidad de nuevas bajas de la tasa de fibrinógeno circulante pueden presentarse, sobre todo en los cuadros graves de la apoplejía, útero-placentaria y feto muerto retenido, lo que justifica la conducta que hemos señalado.

COMENTARIOS

La hipo y afibrinogenemias de causa obstétrica es una entidad que se acompaña con más frecuencia de lo que se piensa al ablatio placentae, al feto muerto y retenido, esencialmente y menos frecuente a la embolia de líquido amniótico y al aborto diferido.

Parece ser que su génesis se explica por la autoextracción de fibrinógeno y su agotamiento consecutivo, parcial o completo, a la posible existencia de fibrinolisinias de origen tisular y en ocasiones a la incapacidad del hígado lesionado

para formar fibrinógeno, y a la existencia de sustancias tóxicas de carácter químico o bacteriano.

Cuando la entidad nosológica obstétrica no es lo suficientemente grave para determinar la muerte de la enferma, estas situaciones hemorragíparas son habitualmente conjurables, siempre que se establezca una terapéutica oportuna y suficiente.

El tratamiento que consideramos como adecuado, está integrado por un aspecto médico en primer término, el uso de fibrinógeno y de las transfusiones sanguíneas sin anticoagulantes, en cantidades suficientes, podríamos asegurar sin temor a equivocarnos, liberales.

Cualquier otro fármaco de naturaleza química, biológica y hormonal de los llamados coagulantes, creemos que no es recomendable, puesto que su eficacia en la corrección del proceso de la coagulación sanguínea alterada, si existe, es monofásico y nunca va dirigido hacia el factor determinante de la tendencia hemorragípara que los determina.

El segundo aspecto es el tratamiento quirúrgico, cuyo desarrollo se delineará en relación al cuadro obstétrico patológico que determine la alteración hematológica.

COMENTARIO AL TRABAJO "HIPOFIBRINOGENEMIA
Y AFIBRINOGENEMIA DE CAUSA
OBSTETRICA"*

DR. ALCIBÍADES MARVÁN

Hubo una época, no muy lejana por cierto, en que la inercia uterina era la causa más frecuente, si no la única que explicaba las muertes por hemorragia grave intra o postpartum.

Inclusive en la placenta previa, se esgrimía como único argumento para explicar la génesis de la hemorragia, las características anatómicas y funcionales del segmento inferior uterino. Las consecuencias de los amplios desprendimientos de la placenta, normo-inserta, se explicaban en función de la cuantía de la hemorragia intrauterina, la intensidad del shock, la inercia secundaria que en forma contingente o necesaria seguía a la contractura primitiva así como a la absorción de "substancias tóxicas" provenientes del característico útero de Cruvelier.

Las extracciones de emergencia por vía vaginal eran frecuentes y la producción de lesiones de consideración habitualmente constantes.

Las grandes lesiones pasaban inadvertidas cuando se producían arriba de la cúpula vaginal y laceraciones cervicales y vaginales a las que no se les daba beligerancia como causa de hemorragia grave, quedando mal reparadas, seguían sangrando, dando así a la hemorragia la apariencia de incontrolable.

Prédicas repetidas en la cátedra, ejemplo no discordante a éstas en los hospitales y difusión en nuestro medio de publicaciones y textos contemporáneos lograron el uniforme convencimiento de que la hemorragia obstétrica es el principio, esencialmente lesional.

La creación de bancos de sangre nos permitió emplear con éxito las grandes transfusiones y con ellas el cuadro clásico sufrió evidentes cambios en beneficio de las pacientes. Pero a la lesión hemorragia prolongada, hemostasia difícil y transfusión masiva se agregó otro elemento: la falta de coagulación sanguínea. El trastorno era atribuido al efecto de las substancias que se agregaban a las sangres conservadas y que retardan el fenómeno de la coagulación. Hoy sabemos que la transfusión masiva origina, con mucha frecuencia, trombocitopenia grave.

* Leído en la sesión del 4 de julio de 1962.

Aunque desde principios de siglo aparecieron publicaciones acerca de trastornos de la coagulación directamente ligados a padecimientos obstétricos, fue hasta el año de 1947 cuando este fenómeno empezó a inquietar intensamente a los obstetras.

Estos trastornos de la coagulación sanguínea observados durante o inmediatamente después del parto fueron constatados especialmente en casos de desprendimiento placentario, feto muerto retenido y embolismo amniótico.

En todos ellos se observó:

1º Disminución de la concentración plasmática del fibrinógeno (más que la ausencia o desaparición del mismo) llegando las cantidades circulantes de esta globulina a ser incapaces de producir la coagulación.

2º Asociación frecuente de este cuadro con disminución del número de las plaquetas de la protrombina y del factor labil.

3º El trastorno de la coagulación, no preexistía al accidente hemorrágico o no fue demostrable en el embarazo.

4º Tuvo carácter transitorio y reversible cuando oportunamente se implantó el tratamiento adecuado.

Siendo la baja del fibrinógeno el más aparente, constante y comprobable de estos fenómenos, se dio al complejo cuadro mesológico los nombres de: Afibrinogenemia, fibrinogenopenia e hipofibrinogenemia, siendo este último el que más aceptación y difusión ha logrado.

Era natural que para explicar la hipofibrinogenemia se pensara primero en los padecimientos hepáticos ligados o coexistentes con el embarazo; pero órgano tan importante, y como tal, tan calumniado como es el hígado, parece haber salido libre de todo cargo en tan injusto proceso.

Enzimas fibrinogenolíticas de origen uterino y placentario, fueron señaladas por distintos autores como responsables del cuadro y parecen desempeñar cuando menos en forma transitoria, papel de cierta importancia en la destrucción del fibrinógeno, pero independientemente a la existencia de éstas, no siempre demostrables, las autopsias de pacientes fallecidas por desprendimiento placentario, feto muerto y retenido más de cinco semanas y los casos excepcionales, comprobados de embolia de líquido amniótico, pusieron de manifiesto la existencia constante de coágulos intravasculares, intracavitarios, miometrales y capilares seguramente no extraños a la patogenia de la hipofibrinogenemia.

Conocida la actividad trombotrófica de la caduca, placenta y líquido amniótico se explicó la formación de estos coágulos por el paso brusco y considerable de las sustancias trombotróficas al torrente circulatorio.

Esta coagulación anormal y ectópica sería capaz de agotar transitoriamente el fibrinógeno circulante. Comprobándose que en el desprendimiento de placenta normalmente insertada hasta un 66% de la globulina soluble se transforma en insoluble para formar los coágulos intrauterinos.

Así explicados los hechos, la hipofibrinogenemia sería el resultado de un transporte anormal y utilización masiva del fibrinógeno plasmático, que se agravaría por fenómenos de fibrinogenolisis, cuadro asociado habitualmente a la disminución de otros elementos que intervienen en forma directa en el complejo fenómeno de la coagulación.

Las pruebas del laboratorio para cuantificar el fibrinógeno señaladas por el Dr. Alfaro, nos parecen de gran utilidad para el diagnóstico y son medios que no deben omitirse en la práctica diaria de la obstetricia contemporánea y resultan indispensables para instituir oportuno y correcto tratamiento, el cual consiste esencialmente en:

1º Cuantificar el fibrinógeno periódicamente en los casos de feto muerto retenido, para indicar oportunamente la terminación del embarazo por el medio obstétrico más adecuado.

2º Evitar, en lo posible, las lesiones y laceraciones amplias de tejidos en el acto obstétrico.

3º Producidas éstas, hacer la reparación y la hemostasia con corrección y en el menor tiempo posible.

4º Conservar el volumen circulatorio para evitar el shock y sus consecuencias sobre órganos vitales.

5º Utilización de sangre fresca, plasma empaquetado y diluido a la mayor concentración posible y administración de fibrinógeno, pero con el debido juicio y acierto teniendo en cuenta que no es inocuo, ni desde el punto de vista biológico ni desde el económico.

Felicitó sinceramente al Dr. Alfaro de la Vega, por la honestidad de su trabajo en el que, como en todos los suyos, presenta los hechos con la realidad con que se presentaron en el Centro Asistencial que dignamente dirige y porque la casuística que pone a nuestra consideración, seguramente que una vez depurada, contribuirá en forma trascendental para el conocimiento del problema de la hipofibrinogenemia.

Para terminar transcribo un concepto vertido por el Dr. Fernández Doblado, en una comunicación que sobre el tema que hoy glosamos presentó a la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, en enero de 1959: "considero, dice el autor, y nosotros pensamos como él, que muchos casos de muerte súbita y de hemorragia severa están siendo diagnosticados incorrectamente, como debidos a fibrinogenopenia, lo cual conduce a tratamientos innecesarios inapropiados y perjudiciales."

"Las personas que observen casos de fibrinogenopenia deben consignarlos en la Literatura Nacional con las necesarias pruebas de laboratorio, resultados terapéuticos y con los hallazgos de autopsia cuando el accidente sea fatal, haciendo hincapié en que la historia clínica contenga datos completos a fin de que el lector interesado se beneficie en todos los aspectos."