

C. Bedoya^a
N. Gaitán^a
J. González^b

Coagulación intravascular diseminada: una complicación de la inducción del parto con prostaglandinas

453

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Correspondencia:

Dr. C. Bedoya Bergua.
Avda. Blas Infante, 8-A, 4.º-4.ª.
41011 Sevilla. España.
Correo electrónico: carbed@supercable.es

Fecha de recepción: 23/12/03

Aceptado para su publicación: 2/7/04

*Disseminated intravascular
coagulation: a complication of
labor induction with
prostaglandin*

RESUMEN

Objetivos: Estudiar 12 casos de coagulación intravascular diseminada (CID), que se produjeron en relación con el uso de la prostaglandina E₂ (PgE₂) por vía endocervical para la inducción del parto.

Sujetos y métodos: Durante el período transcurrido entre septiembre de 1995 y marzo de 2003, se practicaron 4.013 inducciones del parto con PgE₂ intracervical en gestaciones a término. Los datos clínicos y los estudios de coagulación de la sangre fueron conclusivos para hacer el diagnóstico de CID.

Resultados: La frecuencia de esta complicación es relativamente baja, 3 / 1.000 inducciones, pero su morbilidad es importante (50% de histerectomías). El marcador más significativo de la discrasia sanguínea fueron los valores altos en suero del dímero D. El estudio anatomopatológico de las piezas extirpadas reveló una lesión del canal cervical en todos los casos. No hallamos evidencia de que el paso de líquido amniótico a la circulación sanguínea materna haya desencadenado la CID.

Conclusión: Estos 12 casos de CID presentados después de la aplicación intracervical del gel de PgE₂ se atribuyen al paso de factor tisular a la circulación sanguínea, o incluso a una respuesta inmunológica por el paso del mismo gel de prostaglandina a través del tejido epitelial al cervical. La posibilidad de que el líquido amniótico haya causado la CID se considera altamente improbable, y el éxito de la histerectomía (6 ocasiones) como recurso último para controlar la hemorragia, se añade en contra de la embolia de líquido amniótico como causa desencadenante.

PALABRAS CLAVE

Inducción del parto. Prostaglandina E₂. Coagulación intravascular diseminada.

ABSTRACT

Objectives: We studied 12 cases of disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with the use of intracervical prostaglandin E₂ (PgE₂) for labor induction.

454 Subjects and methods: From September 1995 to March 2003, PgE₂ gel was applied to 4,013 term pregnancies for labor induction. Clinical data and blood coagulation analysis were conclusive in the diagnosis of DIC.

Results: The frequency of this complication was relatively low (3 x 1000 inductions) but maternal morbidity was high (50% of the patients required hysterectomy). The most significant marker of the coagulation disorder consisted of blood levels of D dimer, which in most cases were greater than 8,000 g/L. In all patients, pathological reports showed epithelial damage of the cervical channel with vascular compromise. We found no evidence that the intravascular passage of amniotic fluid was the trigger mechanism for DIC.

Conclusion: These 12 cases of DIC, which appeared after intracervical application of PgE₂ gel, can be attributed to the intravascular passage of tissue factor from the cervical channel, or even to an immunologic response to the direct passage of PgE₂ through the cervical epithelial tissue. The possibility that DIC is caused by amniotic fluid seems highly improbable. The success of hysterectomy (in six patients) as a last resort to control bleeding provides further evidence against an amniotic fluid embolism as the trigger mechanism for DIC.

KEY WORDS

Labor induction. Prostaglandin E₂. Disseminated intravascular coagulation.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada (CID) incluyen disfunción multiorgánica causada por los microtrombos y hemorragia causada por el consumo de plaquetas, fibrinógeno, factor V y factor VIII, así como fibrinólisis reactiva. El desencadenante más común de CID es la exposición de la sangre al factor tisular. En estos casos, los hallazgos de laboratorio incluyen trombocitopenia, valores reducidos de fibrinógeno, valores elevados de dímero-D y productos de

degradación de la fibrina, y tiempos prolongados de tromboplastina parcial, protrombina y trombina¹.

En experimentos animales, Dupuy, en 1834², describió la CID por primera vez. Con posterioridad, diversas patologías obstétricas aparecieron implicadas en su patogénesis³⁻¹³. Recientemente, hay constancia escrita de que también puede aparecer CID en relación con la anestesia epidural en la cesárea^{14,15}, en partos aparentemente normales¹⁶, con el uso incorrecto de oxitocina¹⁷ y en la inducción del parto con oxitocina o con prostaglandinas¹⁸⁻²⁰, si bien en todos estos informes se ha considerado que la embolia de líquido amniótico era la causa primordial.

Por lo tanto, después de analizar las causas obstétricas que llevan a CID, parece que el mecanismo fisiopatológico que origina el depósito de fibrina intravascular es único; lo que es diferente según las causas, es el lugar de origen de la tromboplastina que procede, en el feto muerto, de la autólisis de los tejidos; en las apoplejías útero-placentarias, de la decidua; en las embolias de líquido amniótico, si está contaminado con meconio, de los elementos corpusculares que arrastra y que inducen la formación de trombos plaquetarios en las arteriolas y capilares del pulmón, estas plaquetas liberarían después tromboplastina^{21,22}.

Informamos de 12 casos de partos inducidos con prostaglandinas complicados por CID, aparentemente debidos a la acción directa de la prostaglandina E₂ (PgE₂) al entrar al torrente circulatorio, donde sin motivo claro se presentó esta hemorragia difícilmente tratable, y discutimos que, una vez que eran partos de evolución normal, la causa haya podido ser la embolia de líquido amniótico, al mismo tiempo que intentamos explicar otros mecanismos más acordes con la realidad clínica y los resultados del tratamiento aplicado.

SUJETOS Y MÉTODOS

Durante el tiempo comprendido entre septiembre de 1995 a marzo de 2003 fueron asistidos en nuestro centro 25.161 partos, 4.013 (16%) fueron inducidos con PgE₂. La alteración de la coagulación se presentó en 12 de estos partos inducidos, lo que supone una incidencia de 3 1.000.

La técnica de la aplicación del gel ha sido ampliamente descrita y hemos seguido, en la mayoría de los casos, las recomendaciones de los fabricantes.

Consiste en introducir la sonda de material plástico, evitando el contacto directo con el polo fetal. Siempre realizamos radiopelvimetría previa para asegurarnos de la viabilidad del canal del parto. Inmediatamente después de la aplicación del gel se registra la frecuencia cardíaca fetal y la actividad uterina con monitores externos (tipo Hewlett-Packard), y se prepara una vena antecubital con venoclisis. Si la dinámica uterina no es eficaz, aplicamos 6 h después una segunda dosis de gel de PgE₂. Cuando no logramos que el parto comience, esperamos 24 h antes de iniciar una segunda y última inducción siguiendo la misma técnica.

El análisis de las inducciones complicadas por CID se hizo en el mismo momento en que sucedieron, o tan sólo horas después. Un caso, el 4, se detalla con más detenimiento, por ser muy demostrativo. La mayoría de estas pacientes pasaron a la unidad de recuperación posquirúrgica (URP), controlada por el servicio de anestesia, y fue allí donde se detectaron los primeros síntomas hemorrágicos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Gestante de 41 semanas, cuartípara, de 40 años de edad. Ingresa el 1 de septiembre de 1995. Inducción por embarazo prolongado. La radiopelvimetría practicada previa a la inducción evidencia una desproporción cefalopélvica, pero el asistente decide una prueba de parto al tratarse de una gestante con 3 partos anteriores vaginales. La primera dosis se administra a las 10.40 h, y la segunda, a las 15.30 h. Inmediatamente después de la segunda aplicación del gel de PgE₂ aparece hipertensión uterina, dolor abdominal, los miembros inferiores tienen una coloración azulada y aparecen hinchados. Síntomas de insuficiencia respiratoria materna. El registro cardíaco fetal (RCF) evidencia deceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal por hipertensión uterina. Se practica cesárea de urgencia, y se extrae un feto vivo de 3.600 g de peso, con test de Apgar de 4-8, al minuto y a los 5 min, respectivamente, y la paciente pasa a la URP. Desde allí nos avisan porque la enferma sangra profusamente por vagina. La hemorragia también es a través de la herida operatoria y puntos de punción. La sangre no coagula y es imposible hacer estudios de laboratorio. La gasometría en sangre arterial evi-

dencia acidosis (pH, 7,29). Se transfunden 8 bolsas de plasma y 8 de plaquetas y 3.000 UI de factor VIII (Hemofil 1000). Tres horas después, y como la hemorragia no se controla, decidimos hacer una histerectomía subtotal con anexectomía izquierda. El hallazgo operatorio es una cavidad peritoneal llena de sangre líquida, el útero está contraído pero sangra sin cesar por la cicatriz uterina. Los tejidos están edematosos y hacen difícil practicar las ligaduras y suturas convenientes; pero una vez ligadas las arterias uterinas, cesa la hemorragia y los vasos y ligamentos recobran su consistencia normal. Durante la intervención quirúrgica, los factores de la coagulación están claramente alterados: tiempo parcial de tromboplastina (tpt), 105 s; tiempo de protrombina (tp), > 50 s; dímero D, > 8.000 g/l, y se administran varias bolsas de concentrado de hematíes. En las 48 h siguientes, la paciente no presentó alteraciones de la presión capilar en cuña, medida con el catéter de Swan Ganz, y no se observaron signos de embolia pulmonar en la radiografía de tórax. Con buena diuresis se pasa a la sala general donde evoluciona favorablemente hasta el alta 21 días después. El estudio anatomopatológico de la pieza informa que al corte del miometrio aparece una neoformación bien delimitada, blancoamarillenta y fibrilar de 2 cm de diámetro; miometritis sincitial.

Caso 2

Gestante de 39 semanas, primípara, de 26 años de edad. Ingresa el 29 de abril de 1996. Inducción por rotura precoz de membranas. La radiopelvimetría practicada previa a la inducción detecta una pelvis con medidas en el límite inferior de la normalidad. No obstante, se decide una prueba de parto. Minutos después de la aplicación intracervical del gel se detecta una bradicardia fetal de 60 latidos/min, que se mantiene durante 10 min, se administra ritodrine en infusión intravenosa rápida y se practica cesárea, logrando un feto de 4.100 g, vivo y test de Apgar de 9-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. La paciente pasa a la URP y desde allí nos avisan porque sangra por la vagina y por la herida operatoria. Oligoanuria. Los estudios de coagulación (tp, 20,5 s; tpt, 49,5 s; dímero D, > 8.000 g/l) confirman la CID. En la radiografía de tórax se observa un discreto derrame pleural izquierdo. Se

456 transfunde plasma (10 U de 300 ml), concentrado de hematíes y sangre total durante los 3 días que permanece en la URP. No fue necesario hacer histerec-tomía. Evoluciona favorablemente tratándose con traldate, azactan y nitroprusiato. Se da de alta a los 7 días de su ingreso.

Caso 3

Gestante de 41 semanas, tercípara, de 29 años de edad. Ingresa el 13 de junio de 1996. Inducción por embarazo prolongado. Una sola dosis de PgE₂. A las 4 h se produce un parto vaginal espontáneo de un nacido de 3.300 g de peso y test de Apgar de 6-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. Una hora después en la sala de observación posparto, comienza a sangrar por la vagina. Revisión del canal y de la cavidad: íntegros. Ante la sospecha de atonía uterina se administra methergin intramuscular (i.m.) y oxitocina (30 UI en 500 ml de suero). Masaje uterino. Empeora el estado general, hay taquicardia e hipotensión y la paciente refiere visión borrosa. En los análisis de sangre aparecen alteraciones de la coagulación (tp, 31 s; tpt, 93 s; dímero D, > 8.000 g/l; fibrinógeno, 59 mg/dl; plaquetas, 55.000 c/l). Se transfunde plasma, sangre y factor VIII (8.000 UD). Como la hemorragia no cesa, se practica histerectomía subtotal, los hallazgos operatorios demuestran signos similares a los descritos en el caso 1. Dos horas después la paciente sigue sangrando por el muñón cervical y se hace una segunda laparotomía para extirpar el muñón restante. La paciente permanece en la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante 2 días. Catorce días después del ingreso se da de alta sin complicaciones.

El informe anatomopatológico no encuentra alteraciones en el miometrio, pero el cérvix, separado del cuerpo uterino, mide 6,5 cm de longitud, está edematoso y presenta coloración violácea. A la apertura, los márgenes del canal endocervical son anfractuoso, hemorrágicos y parecen mostrar tejido corial adherido.

Caso 4

Gestante de 39 semanas, primípara, de 28 años de edad. Ingresa el 12 de agosto de 1997. Inducción

por malos antecedentes obstétricos (3 abortos precoces). Inmediatamente después de administrados los 0,5 mg de gel intracervical, la paciente se maree, vomita y está agitada. En el registro cardiotocográfico (RCTG) se detecta bradicardia intensa, que suponemos se debe a una hipertonia uterina, aunque no se recoge con el tocodinamómetro. Administramos ritodrine intravenoso (i.v.) durante 15 min, desaparece la bradicardia fetal y se instaura una taquicardia reactiva con variabilidad de las oscilaciones muy disminuida. La paciente no mejora y tiene intensos temblores y frío. Una hora después del comienzo de la inducción se decide cesárea, que procede sin complicaciones, y se extrae un nacido de 2.930 g de peso y test de Apgar de 9-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. En la URP, pasada 1 h desde la cesárea, la enferma sangra por la herida operatoria. Los estudios de coagulación de la sangre son informados personalmente por el hematólogo que nos dice que la sangre no coagula (dímero D, > 8.000 g/l; plaquetas, 46.000 c/l; fibrinógeno, 146 mg/dl) y que se trata de una CID. Se transfunde plasma fresco y sangre. En la exploración ginecológica el útero está contraído y el abdomen es blando pero timpánico. Extrañamente, la paciente no sangra por la vagina ni por la herida operatoria. Después de la primera transfusión, los controles hematológicos mejoran (tpt, 46 s; plaquetas, 60.000 c/l; hemoglobina, 6 g/dl). Decidimos conducta expectante con segunda transfusión de sangre (4 unidades) y plaquetas (6 bolsas). Pasadas 2 h, en la segunda exploración la enferma tiene hematuria, dolor renal bilateral y en los omóplatos. La herida operatoria sangra por varios puntos, el abdomen sigue timpánico, el útero contraído y no sangra por la vagina. Se decide histerectomía total simple. Los hallazgos operatorios encuentran los tejidos de la pared abdominal friables y sangrantes, con coágulos organizados oscuros mezclados con sangre fresca. Abierta la cavidad peritoneal, hay sangre líquida abundante que no podemos precisar su procedencia. El útero está contraído, la cicatriz uterina es correcta y observamos hematomas bilaterales retroperitoneales que ocupan el espacio prerrenal, allí, despegando el peritoneo visceral, se acumula la sangre que fluye por la herida uterina, y que no sale por la vagina. Los infundíbulos uteropélvicos están agrandados, congestivos, edematosos, lo mismo que el ligamento ancho. Se ligan y seccionan. La sangre sigue fluyendo de color

rojo claro sin coagular. Se pinzan las arterias uterinas y los ligamentos uterosacros, en ese momento tenemos la impresión de que la hemorragia ha disminuido. Después de pinzar los vasos cervicales, ya está claro que deja de sangrar. Cuando extirpamos el útero, el aspecto del campo operatorio cambia por completo: desaparece el edema y la sufusión hemorrágica, los tejidos cobran su consistencia. Hacemos una hemostasia cuidadosa para no dejar ningún punto claramente sangrante y cerramos. La evolución posterior es buena y el informe de la función renal es de necrosis tubular leve (creatinina en suero, 2,0 mg/dl). La paciente se va de alta a los 15 días del ingreso. En el estudio anatomopatológico se informa que el cérvix uterino presenta un orificio cervical hendido, en uno de sus labios existe un área ulcerada de 1,5 cm de diámetro máximo. En el miometrio hay múltiples trombos vasculares.

Caso 5

Gestante de 39 semanas, primípara, de 29 años de edad. Ingresa el 18 de septiembre de 1997. Inducción por diabetes gestacional. Ocho horas después de administrado el gel de prostaglandina intracervical se llega a la dilatación completa y en ese momento la gestante comienza a sangrar profusamente, sangre que no coagula, por la canalización de la vía venosa antecubital. Se realiza un parto instrumental mediante aplicación de fórceps, y nace un niño de 3.040 g de peso y test de Apgar de 6-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. El sangrado es masivo por vía vaginal; administramos methergin (2 ampollas i.m.), masaje uterino, y oxitocina (20 UI en 500 ml de suero fisiológico). El útero se contrae, pero la hemorragia persiste y la sangre no coagula. Los estudios hematológicos confirman la CID (tp, no coagula; tpt, 75,8 s; fibrinógeno, no coagula). La gasetría en sangre arterial muestra acidosis (pH, 7,09). Transfundimos 4 bolsas de sangre y 5 de plasma fresco. El curso evolutivo es tórpido y 2 h después realizamos histerectomía total simple. El hallazgo operatorio nos muestra múltiples puntos sangrantes a medida que incidimos los tejidos y que no intentamos suturar, al abrir el peritoneo hallamos un útero blando que se contrae con dificultad y sangre líquida que fluye desde las trompas. De la misma manera que en los 3 casos anteriores, después

de la sutura de las arterias uterinas cesa la hemorragia. Hacemos una histerectomía total simple. La paciente permanece ingresada 24 h en la URP con una infusión de dopamina (3 mg/kg/min) hasta que mejora la situación hemodinámica. Un día después, los estudios de coagulación se han normalizado (tp, 12,8 s; tpt, 24,1 s). El curso postoperatorio es normal, sin alteraciones en la función renal (creatinina en suero, 0,79 mg/dl). Se da de alta a los 11 días del ingreso. El estudio anatomopatológico nos informa que el útero es gestacional con signos histológicos indicativos de coagulación intravascular diseminada.

457

Caso 6

Gestante de 41 semanas, primípara, de 30 años de edad. Ingresa el 20 de octubre de 1997. Inducción por embarazo prolongado. Inmediatamente después de la primera dosis del gel de prostaglandina, tenemos que infundir ritodrine i.v. "a chorro" por bradicardia fetal mantenida (5 min de duración). Posteriormente, una vez retirada la infusión i.v. de ritodrine, se instaura una hiperdinamia (contracciones cada 30 s) y taquicardia fetal (180 latidos/min). Pasadas 7 h desde el inicio de la inducción, se practica cesárea por persistir la taquicardia fetal, y nace un niño de 3.330 g de peso y test de Apgar de 1-4, al minuto y a los 5 min, respectivamente, que ingresa en la unidad de neonatología donde evoluciona favorablemente. Durante la operación, se advierte sangrado en sabana, y el resultado del estudio de coagulación (tp, 21 s; tpt, 45,1 s; fibrinógeno, 155 mg/dl; dímero D, 8.000 g/l) evidencia la CID. Se administra de inmediato plasma fresco (3 bolsas) y la hemorragia se controla. No se realiza histerectomía. Tres horas después de la cesárea, la paciente no sangra, y el informe hematológico revela anemia (Hb, 6,7 g/dl) y plaquetopenia (53.000 c/l), la coagulación se ha normalizado (tpt, 26,3 s). Se transfunden 2 bolsas de concentrado de hemáties. El curso posterior es normal y se va de alta a los 15 días del ingreso.

Caso 7

Gestante de 41 semanas de gestación, secundípara, de 25 años de edad. Ingresa el día 25 de octubre

458 de 1997. Inducción por embarazo prolongado. En el RCTG se detecta una hiperdinamia muy intensa pero la frecuencia cardíaca fetal (FCF) es normal, sin deceleraciones. A las 5 h del comienzo de la inducción, tiene lugar un parto espontáneo de un nacido de 4.700 g y test de Apgar de 9-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. La paciente ingresa en la sala de puérperas. Pasadas 8 h nos avisan que la paciente sangra abundantemente y está hipotensa.

Se administra oxitocina (30 UI en 500 ml de suero fisiológico i.v.), methergin (2 ampollas i.m.) y masaje uterino. Dos horas después recibimos el estudio de coagulación (tp, 22 s; tpt, 50,8 s; dímero D, > 8.000 g/l; plaquetas, 65.000 c/l; fibrinógeno, 184 mg/dl) que confirma la CID. Se decide histerectomía total. En el hallazgo operatorio se evidencia la imposibilidad de hacer una hemostasia correcta de los puntos sangrantes, un útero blando y salida de sangre por las fimbrias tubáricas. Cuando se ligan las arterias uterinas y se extirpa el útero, el sangrado disminuye y podemos hacer hemostasia. Se transfunden 3 bolsas de plasma y 3 de concentrado de hematíes. En el curso postoperatorio inmediato, se le administra oxigenoterapia, y en el control hematológico, se detecta hiperglucemia (250 mg/dl) que requiere canalización de la vena yugular interna para administrar insulina, rocefalin y fraxiparina. La evolución es favorable. Se da de alta a los 17 días. El estudio anatomopatológico informa de un orificio cervical externo hendido y de bordes irregulares y desflecados. Las cavidades endometrial y endocervical son antrales y se encuentran ampliamente dilatadas.

Caso 8

Gestante de 39 semanas, primípara, de 30 años de edad. Ingresa el 30 de diciembre de 1997. Inducción por rotura precoz de membranas. Se administra una dosis de PgE₂, y una segunda dosis a las 6 h. Después de esta segunda dosis, aparece un estado de preshock que se interpreta como de origen vagal, acompañado de hipertensión uterina, que cede después de administrar suero fisiológico (500 ml i.v.) y valium (5 mg i.m.). El RCF es normal. Cinco horas después tiene lugar el parto espontáneo de un niño de 2.800 g de peso y test de Apgar de 5-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. La paciente san-

gra por vagina y al revisar el canal se encuentra un pequeño desgarro de la cúpula vaginal que se sutura, pero 2 h después la hemorragia persiste y es más abundante. El útero está contraído, una segunda revisión del canal muestra unas paredes vaginales de color azulado, pero ningún desgarro, ni del cérvix ni de la vagina. Cuando disponemos del resultado del estudio de coagulación (tp, 20,1 s; tpt, 48 s; dímero D, > 8.000 g/l; fibrinógeno, 124 mg/dl; plaquetas 88.000 c/l) se confirma la CID. Se decide histerectomía total simple, y los hallazgos operatorios fueron muy similares a los del caso anterior (caso 7) y el aspecto externo del útero puerperal confirma que no había ningún desgarro. Transfusión de 8 U de concentrado de hematíes y 6 U de plasma fresco. El postoperatorio cursa con anemia (Hb, 6,8 g/dl) e hiperglucemia (154 mg/dl), la diuresis no está disminuida (2.000 ml/24 h) y el estudio de coagulación se ha normalizado (tp, 13,1 s; tpt, 28,5 s). Se transfunde plasma fresco y concentrado de hematíes. La paciente se da de alta a los 10 días. El estudio anatomopatológico informa que en el espesor del miometrio existen 2 formaciones grisáceas y elásticas de aspecto fasciculado con áreas hemáticas, la mayor de 1,5 cm de diámetro máximo, el cérvix se encuentra bastante elongado y ocupado por un gran hematoma que mide 7 cm de diámetro.

Caso 9

Gestante de 270 días, secundípara, de 32 años de edad. Ingresa el día 20 de febrero de 2000. El parto anterior fue por cesárea. Inducción por motivos psicosociales. Después de administrar la primera dosis de gel hay una pequeña hiperdinamia uterina que no se trata al ser las contracciones poco intensas y no afectar al feto. Pasadas 8 h se alcanzan los 2 cm de dilatación cervical, y 3 h después se practica cesárea porque la dilatación no progresa con buena dinámica, naciendo un niño de 3.000 g de peso y test de Apgar de 9-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. Durante el acto operatorio, la paciente sangra en sabana. Se realiza de inmediato un estudio de coagulación y pasa a la URP. El estudio de coagulación (tp y tpt, no coagula; dímero D, 8.000 g/l; fibrinógeno, 83 mg/dl; plaquetas, 69.000 c/l) confirma la CID. Transfusión de concentrado de hematíes (5), plasma fresco (4) y factor VIII (1.000 UI).

En las horas siguientes los análisis de sangre muestran anemia (Hb, 7,9 g/dl), leucocitosis (22.000 μ l) y plaquetopenia (49.000 c/l). El estudio de coagulación se normaliza (tp, 15 s; tpt, 27,1 s). Dos días después, con buen estado general, se detecta ligera insuficiencia renal (creatinina, 1,5 mg/dl) e hipoproteïnemia (3,6 g/dl). Evoluciona favorablemente y los controles en sangre y orina se normalizan. El alta ocurre a los 10 días del ingreso.

Caso 10

Gestante de 294 días, secundípara, de 19 años de edad. Ingresada el 3 de septiembre de 2000. Parto anterior por cesárea. Inducción por gestación prolongada. Administramos una dosis del gel de prostaglandina y a las 10 h tiene lugar el parto vaginal de un niño de 3.200 g de peso y test de Apgar de 8-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. Hay un pequeño desgarro en la vagina que se sutura, pero la hemorragia persiste. Administramos, como es norma, oxitocina (20 IU en 500 ml de suero fisiológico), methergin (2 ampollas i.m.) y masaje uterino. En el hemograma, los valores de Hb, 8,5 g/dl y de hematocrito, 24,6%, nos permiten una actitud expectante. Pasa a la URP donde la paciente sigue sangrando por la vagina. El estudio de coagulación (tp, 14,3 s; tpt, 31,3 s; fibrinógeno, 153 mg/dl; dímero D, 3.950 g/l) evidencia una CID incipiente, y un segundo hemograma (Hb, 6,9 g/dl) indica la necesidad de transfundir 3 bolsas de concentrado de hematíes y 2 de plasma fresco. La gasometría de sangre arterial muestra acidosis (pH, 7,29). No se hace histerectomía. La hemorragia se controla, la evolución es favorable y los estudios de coagulación se normalizan. Se da de alta a los 6 días.

Caso 11

Gestante de 273 días, secundípara, de 32 años de edad. Ingresada el 18 de marzo de 2002. Inducción por desnutrición fetal. Poco después de la aplicación del gel, se instauran contracciones uterinas intensas, frecuentes y de poca duración. No se administra ritodrine. La dinámica uterina se normaliza con el decúbito lateral izquierdo y la administración de suero glucosalino; pero pasadas 5 h, la paciente está hi-

potensa (presión arterial [PA], 80/40 mmHg) y aparece bradicardia fetal. Se decide cesárea urgente, y nace un niño de 2.915 g de peso y test de Apgar de 9-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. En la URP, la paciente sangra por la vagina sin formar coágulos y no se logra remontar su hipotensión. El estudio de coagulación (tp, 16,3 s; tpt, 33,7 s; fibrinógeno, 133 mg/dl; dímero D, 5.590 g/l) confirma la CID. Las cifras de hemoglobina en sangre disminuyen paulatinamente (Hb, 9,5, 7,8 y 5,8 g/dl). Se administran 2 bolsas de plasma, 4 de concentrado de hematíes y 4 de concentrados de plaquetas. La paciente normaliza su PA y deja de sangrar. No se hace histerectomía. En los días posteriores la evolución es favorable con buena diuresis. Se da de alta a los 8 días.

Caso 12

Gestante de 285 días, primípara, de 29 años de edad. Ingresada el 19 de marzo de 2003. Inducción por desnutrición fetal y oligoamnios. Administramos la primera dosis de prostaglandina sin incidencias, y 6 h después la segunda dosis. A continuación el útero se contractura, la gestante refiere dolor intenso y la infusión de ritodrine i.v. ("a chorro") no logra la relajación, los latidos fetales no se detectan y como la contractura no cede, se decide cesárea. Abierto el útero se advierte una apoplejía masiva y se extrae un niño de 2.742 g de peso y test de Apgar de 4-9, al minuto y a los 5 min, respectivamente. El estudio de coagulación intracésarea es normal, pero 2 h después, en la URP, la paciente sangra profusamente, sangre sin coagular (tp, 18,8 s; tpt, 70 s; plaquetas, 61.000 /l; fibrinógeno, 253 mg/dl; dímero D, 2.384 g/l) y la hemoglobina de 5 g/dl nos indica la gravedad de la hemorragia, en ese momento la paciente está inconsciente. La gasometría de sangre arterial muestra acidosis (pH, 7,24). Ante la urgencia del caso, se cateteriza la vena femoral y se transfunden 7 bolsas de sangre sin cruzar y 8 de plasma fresco. La paciente sigue sangrando, pero la sangre forma coágulos que se lisan fácilmente. Cuatro horas después de la transfusión cesa la hemorragia y comienza a orinar. El estudio de coagulación mejora (tpt, 40 s) y, aunque los valores de dímero D en sangre permanecen elevados (5.890 g/dl), la paciente ya no sangra. No se hace histerectomía. En los días poste-

460 riores, los valores del dímero D descienden a 1.130 g/l, y la hemoglobina en sangre se eleva a 8,3 g/dl. La diuresis es normal y el curso ulterior sin complicaciones. Se da de alta a los 9 días.

RESULTADOS

No hemos encontrado nada en las características de estas gestantes en edad, paridad, tiempo de embarazo y motivo de inducción que difiera de otras pacientes que se inducen habitualmente (tabla 1). Los síntomas clínicos previos a la aparición de la coagulopatía, pasaron desapercibidos en 4 ocasiones, incluso para la propia paciente; en otros 4 casos, el control continuo de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) detecta una hipertonia uterina, sin hiperdinamia, seguido de estrés fetal; finalmente, en otras 4 ocasiones, fue la misma paciente que nos avisa por notar frío intenso, mareos y dificultad respiratoria, a veces con hipotensión (tabla 2).

El tiempo promedio desde la aplicación del gel hasta la aparición de la CID fue de 6 h (0,5-10 h), en los 7 casos que terminaron por cesárea, de 3,5 h (0,5-8 h) y en los 5 casos que terminaron por vía vaginal, de 9 h (3-10 h). Cuando los síntomas maternos fueron los que nos alertaron (casos 1, 4, 8, 11 y 12), que aparecieron casi inmediatamente después de la aplicación del gel en la forma de disnea, cianosis, dolor abdominal y se acompañaban de estrés fetal, fueron seguidos todos de una cesárea urgente.

Terminaron por 7 de los 12 casos analizados (58,3%), 5 ya referidos con la sintomatología materna y otros 2 más en los que no hubo síntomas maternos, pero sí estrés fetal. En estos 7, la CID se presenta en la forma de hemorragia vaginal continua, de sangre que no coagula: en 2, mientras se practicaba la cesárea, como una hemorragia en sabana, y en los otros 5 casos, mientras la paciente estaba en la URP.

Terminaron por vía vaginal 5 de los 12 casos (41,6%); la CID ocurrió en uno de ellos mientras la paciente estaba aún en la sala de partos, y en otros 2, con la paciente en la sala de vigilancia del parto inmediato; los 2 restantes se diagnosticaron a las 7 y 10 h del parto (tabla 3).

Desde el punto de vista hematológico, las alteraciones de la coagulación siempre se manifestaron en los bajos valores sanguíneos de plaquetas y de fibrinógeno, en la prolongación de los tiempos de coagulación (tp y tpt) y en el aumento de los valores plasmáticos del dímero D.

El tratamiento de elección fue, de común acuerdo con los anestesiólogos de la URP, la reposición rápida de la volemia con concentrados de hematíes y plasma fresco, aunque en algunas ocasiones se añadió sangre completa y otros factores de la coagulación (factor VIII). Nunca se empleó heparina, antifibrinolíticos o fibrinógeno (tabla 4).

En 6 pacientes se realizó histerectomía (50%) como último recurso para controlar la hemorragia, 4 de ellas eran primíparas. Cuando se hizo un estudio

Tabla 1 Características de las pacientes, motivo de la inducción y resultado fetal

Fecha	Edad	Paridad	EdGe	Peso fetal (g)	Motivo de inducción	Estado fetal/ingreso en UN
9-1995	40	4	41	3.600	Postérmino	Vivo/no
4-1996	26	1	39	4.100	RPDM	Vivo/no
6-1996	29	3	41	3.300	Postérmino	Vivo/no
8-1997	28	1	39	2.930	Mala historia obstétrica	Vivo/no
9-1997	29	1	39	3.040	Diabetes gestacional	Vivo/no
10-1997	30	1	41	3.330	Hipertensión	Vivo/no
10-1997	25	2	41	4.700	Postérmino	Vivo/no
12-1997	30	1	39	2.800	RPDM	Vivo/no
2-2000	32	2	38	3.000	Psicosocial	Vivo/no
9-2000	19	1	42	3.200	Postérmino	Vivo/no
3-2002	32	2	39	2.915	RCIU	Vivo/no
3-2003	29	1	40	2.742	RCIU	Vivo/sí

EdGe: edad gestacional (en semanas); RCIU: retraso de crecimiento intrauterino; RPDM: rotura precoz de membranas; UN: unidad de neonatología.

Tabla 2 Hallazgos clínicos, terminación y tiempo transcurrido hasta el parto (vaginal o cesárea)

Fecha	Dosis PgE ₂	Síntomas antes del parto o cesárea	Estrés fetal	Ritodrine	Vaginal/cesárea
9-1995	Segunda	Disnea, tos, hipertonia uterina	Sí	No	Cesárea a los 5 min
4-1996	Primera	Inadvertidos	Sí	Sí	Cesárea a los 20 min
6-1996	Primera	Inadvertidos	No	No	Vaginal a las 4 h
8-1997	Primera	Escalofrío, vómitos, hipertonia uterina	Sí	Sí	Cesárea a los 60 min
9-1997	Primera	Inadvertidos	No	No	Vaginal a las 8 h
10-1997	Primera	Inadvertidos	Sí	Sí	Cesárea a los 15 min
10-1997	Primera	Hiperdinamia	No	No	Vaginal a las 3 h
12-1997	Segunda	Shock. Hipertonia uterina	Sí	No	Vaginal a las 5 h
2-2000	Primera	Hiperdinamia	No	No	Cesárea a las 8 h
9-2000	Primera	Hiperdinamia	No	No	Vaginal a las 10 h
3-2002	Primera	Hiperdinamia e hipotensión	Sí	No	Cesárea a las 5 h
3-2003	Segunda	Contractura uterina	Sí	Sí	Cesárea a los 5 min

URP: unidad de recuperación posquirúrgica.

Tabla 3 Tiempo transcurrido después de la aplicación del gel de prostaglandinas y lugar donde se diagnosticó la coagulación intravascular diseminada (CID). Valores de la coagulación en sangre y equilibrio ácido-base

Fecha	Lugar y momento	tpt (s)	tp (s)	Dímero D (g/l)	Fibrinógeno (mg/dl)	Plaquetas (c/l)	pH
9-1995	URP a la hora	105	> 50	> 8.000	NC	51.000	7,29
4-1996	URP a las 3 h	49,5	20,5	> 8.000	110	87.000	-
6-1996	Posparto a la hora	93	31	> 8.000	59	55.000	-
8-1997	En URP a la hora	NC	NC	> 8.000	146	46.000	7,25
9-1997	Intraparto	75,8	NC	> 8.000	NC	55.000	7,09
10-1997	Intracesárea	45,1	21	> 8.000	155	53.000	7,33
10-1997	Posparto a las 7 h	50,8	22	> 8.000	184	92.000	-
12-1997	Posparto a las 2 h	48	20	> 8.000	124	88.000	7,34
2-2000	Intracesárea	NC	NC	> 8.000	83	49.000	7,25
9-2000	URP a las 4 h	31,3	14,3	3.950	153	150.000	7,29
3-2002	URP a las 2 h	30,1	16,1	5.590	133	105.000	7,37
3-2003	URP a la hora	35,2	18,8	5.920	253	61.000	7,22

NC: no coagula; tp: tiempo de protrombina; tpt: tiempo parcial de tromboplastina; URP: unidad de recuperación posquirúrgica.

ácido-base de la sangre arterial antes de iniciar las transfusiones (casos 1, 5, 10 y 12) siempre se evidenció una acidosis grave. No ocurrió ninguna muerte materna y la morbilidad no fue severa.

Los hallazgos anatomopatológicos, por su poca frecuencia, son difíciles de interpretar. No obstante, en 4 casos se describe una lesión cervical del tipo de ulceración, hendidura, neoformación o hematoma y, en un quinto caso, hay una lesión inespecífica localizada en el miometrio. Al no haberse practicado un legrado puerperal a ninguna de estas pacientes, suponemos que las lesiones fueron hechas

con la sonda semirrígida que se utiliza para aplicar el gel de prostaglandinas.

Como era de esperar, esta complicación prolongó notablemente la estancia media de las púerperas (12 días; intervalo, 6-21) (tabla 5).

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista experimental, muchos de los efectos hemodinámicos y hematológicos observados en las pacientes con CID pueden producirse tan-

Tabla 4 Tratamiento médico y quirúrgico de la coagulación intravascular diseminada (CID)

<i>Fecha</i>	<i>Plasma (bolsas)</i>	<i>Plaquetas</i>	<i>Factor VIII</i>	<i>Concentrado de hematíes (bolsas)</i>	<i>Sangre total</i>	<i>Histerectomía</i>
9-1995	8 UI	8 UI	3.000 UI	8		Sí
4-1996	10 UI			Sí	Sí	No
6-1996	5 UI		8.000 UI	Sí	Sí	Sí
8-1997	18 UI			13		Sí
9-1997	5 UI			4		Sí
10-1997	3 UI			2		No
10-1997	3 UI			3		Sí
12-1997	6 UI			8		Sí
2-2000	4 UI		1.000 UI	5		No
9-2000	2 UI			3		No
3-2002	2 UI	4 UI		4		No
3-2003	7 UI			8		No

Bolsas de plasma: 250 ml; bolsas de concentrado de hematíes: 200 ml.

Tabla 5 Hallazgos anatomopatológicos, tratamientos complementarios y días de estancia

<i>Fecha</i>	<i>Hallazgos anatomopatológicos</i>	<i>Tratamientos complementarios</i>	<i>Días de estancia</i>
9-1995	Neoformación en miometrio. Miometritis sincitial	Catéter de Swan Ganz en la arteria pulmonar	21
4-1996		Labetalol, nitroprusiato	7
6-1996	Edema de cérvix. Corion en istmo	Metronidazol	14
8-1997	Ulceración en orificio cervical	Manitol, metronidazol	15
9-1997	Múltiples zonas trombosadas	Dopamina, fraxiparina	11
10-1997			15
10-1997	Hendidura en orificio cervical. Placenta acreta	Insulina, fraxiparina, oxígeno	17
12-1997	Hematoma en orificio cervical. Neoformaciones miometriales		10
2-2000		Insulina	10
9-2000			6
3-2002			8
3-2003		Cateterización de la vena femoral	9

to por el tejido trofoblástico, que posee importantes efectos tromboplastínicos, como por los leucotrienos y metabolitos similares del ácido araquidónico, como las prostaglandinas. Los compuestos en cuestión están en mayores concentraciones en mujeres en trabajo de parto, comparadas con las que no lo están²³. Los 12 casos que recogemos suponen una incidencia de 3 1.000 inducciones, que no parece alta excepto si consideramos el ritmo creciente de inducciones de parto, 658 en el año 2002, lo que supone que esta patología se presentó en nuestro centro 2 veces al año de promedio durante el período de estudio. Reconocemos que la CID, como consecuencia directa del uso de esta prostaglandina en la inducción del

parto, no se ha comunicado en la literatura médica. Sólo hemos encontrado un caso similar publicado en la literatura médica durante la inducción del parto de una primípara de 23 años y 292 días de gestación. Mostró síntomas de cianosis, pérdida de conciencia y asistolia. Durante la resucitación cardiopulmonar se practicó una sección cesárea de urgencia. La resucitación, que se continuó durante 1-5 h, fue seguida de hemorragia severa. Tuvo que realizarse una histerectomía, debido a que la sustitución de concentrado de hematíes, sangre entera, plasma fresco congelado y otros derivados de la sangre no pudieron parar la hemorragia. Ésta se clasificó como debida a embolia de líquido amniótico²⁰.

Se acepta que son las contracciones uterinas vigorosas, combinadas con un canal del parto resistente a la dilatación o a la distensión, las que pueden determinar la rotura del útero o laceraciones extensas del cuello uterino, la vagina, la vulva o el periné, y que son estas últimas circunstancias que hacen más probable que se produzca esta complicación poco frecuente²⁴. Por otra parte, en la embolia de líquido amniótico, el inicio repentino de hipotensión y disnea es seguido en cuestión de minutos de paro cardíaco. Los gases en sangre arterial indican hipoxia con acidosis metabólica y respiratoria mixta y la mitad de las pacientes fallecen al término de la primera hora²⁵. Nada de esto ocurrió en los casos aquí presentados, en que los síntomas maternos de escalofrío, temblor, disnea leve, cianosis acra, hipotensión, y que cedían espontáneamente o poco después de la normalización de la dinámica uterina, no eran alarmantes y si se decidió terminar por cesárea fue por el riesgo fetal detectado. Aunque el tejido trofoblástico posee importantes efectos trombo-plastínicos y su liberación puede intervenir de forma importante en la génesis de CID, y estos compuestos están en mayores concentraciones en mujeres en trabajo de parto, en comparación con personas que no lo están²³, no creemos que esto haya ocurrido a las pacientes aquí estudiadas, porque la aplicación del gel de prostaglandinas se hizo en el cérvix uterino, sin que fuera posible dañar la placenta. Por otra parte, la CID que ocurre en algunos partos normales, inducidos o no, se ha atribuido a la embolia de líquido amniótico, aunque el mecanismo por el que esto ocurre aún no está totalmente aclarado²⁶. Se había señalado que el simple hecho de la supervivencia se consideraba generalmente como una prueba de que una persona en concreto no tuvo una embolia de líquido amniótico. Cuando se comunicó que sobrevivieron 3 pacientes obstétricas que presentaron colapso cardiovascular seguido de CID, se propuso una nueva definición de la embolia de líquido amniótico, y la aceptación tradicional de que este síndrome es el resultado del paso de líquido amniótico a la circulación materna fue cuestionada²⁶.

En la embolia de líquido amniótico, es imposible predecir el tiempo entre su entrada y la aparición de la diátesis; éste suele ser desde pocos minutos hasta 2 o 3 h, pero para algunos autores estas alteraciones de la coagulación son incluso previas a la al-

teración respiratoria y circulatoria²⁷. En los casos aquí informados, no entendemos que el líquido amniótico pueda estar en contacto y penetrar por una lesión que tiene lugar en un cérvix largo, sin borrar, donde se aplica el gel de prostaglandina, salvo si hubo una rotura previa de las membranas, pero aún así, el líquido amniótico fluiría libremente a través del cérvix hacia la vagina, sin pasar al torrente circulatorio.

Si consideramos la CID después de la muerte fetal intrauterina, donde existe un paso de sustancias trombotóxicas liberadas desde la decidua y los tejidos autolisados uterinos a la circulación general, que actuando como un activador hístico producirían durante semanas una CID crónica y progresiva, disminuiría el fibrinógeno, algo menos los otros factores de coagulación y las plaquetas²⁸, encontramos que este mecanismo es aceptable para explicar la discrasia que ocurrió a nuestras enfermas y que tuvo lugar en minutos, en vez de en semanas o meses, y que no hay datos experimentales que avalen que esta CID pueda suceder también en poco tiempo.

Sin embargo, se sabe desde hace tiempo que en patologías no obstétricas, como los estados postoperatorios y los estados de choque presentes en los traumatismos graves, aunque la respuesta inicial es de hipercoagulación, esta tendencia se invierte posteriormente si el choque es grave y prolongado, y puede resultar en un grado extremo de hipocoagulabilidad, con extravasación de los factores de la coagulación, disminución de su producción y movilización, y principalmente la CID²⁹.

La posibilidad de una fibrinólisis primaria por el paso directo de plasmina no puede eliminarse del todo, porque cuando se ha investigado el contenido en activador del plasminógeno en la sangre obtenida de las venas uterinas y se ha comparado con el contenido en activador del plasminógeno en la arteria ilíaca común o en la arteria ilíaca externa, se demostró que el útero es una fuente de plasminógeno³⁰, y que esto se interpreta como una prevención fisiológica de la trombosis venosa pélvica, al estar disminuida en la mujer gestante la actividad fibrinolítica de la sangre venosa periférica³¹. Sin embargo, los altos valores del dímero D en la sangre materna, un índice de la presencia de los productos de degradación de la fibrina, nos probaban que había habido una coagulación intravascular diseminada y después la fibrinólisis subsiguiente.

464 Se ha demostrado que la disminución experimental del pH por lactato i.v. acorta el tiempo de coagulación³². Varios de nuestros casos cursaron con acidosis cuando la oximetría arterial se hizo ante el mal estado de la paciente, pero no podemos afirmar con rotundidad que estas alteraciones no aparecieran como consecuencia de la hipoxia ocasionada por la brusca pérdida de sangre. Un informe reciente³³ considera la CID como una respuesta materna inmune a los antígenos fetales; no medimos el complemento en el suero de estas pacientes para poder corroborar esta teoría.

Varios de los casos cursaron con hiperdinamia y algunos incluso con hipertensión; una publicación muy reciente de Ridgeway et al³⁴ analiza 36 casos de rotura uterina en pacientes con una o más cesáreas anteriores, definida como una separación completa del grosor de la pared uterina con extrusión de partes de placenta o fetales en el abdomen, asociada con cualquier condición clínica que precisó laparotomía, tales como pérdida aguda de sangre, dolor abdominal severo o estrés fetal. Algunos de estos casos se habían inducido con prostaglandinas, pero en ninguno de ellos se refiere la CID como complicación³⁴. Por otra parte, las hiperdinamias e hipertensiones se presentan con una incidencia del 0,7 al 15% después de la inducción con PgE₂, según los autores³⁵, sin que aparezca la complicación aquí referida.

El caso 5 presenta unas características especiales, pero muy demostrativas: la paciente sangraba de forma llamativa, sangre que no coagulaba, por la canalización venosa de la vía antecubital. Y esto ocurría aun en el período expulsivo que se terminó rápidamente con la aplicación de un fórceps. Queda eliminada la posibilidad de una atonía posterior.

En conclusión, después de valorar los 3 posibles mecanismos conocidos: *a)* presencia intravascular de sustancia procoagulante de origen endógeno, tromboplastina; *b)* presencia intravascular de procoagulantes de origen exógeno (diversas endotoxinas bacterianas), y *c)* alteraciones del endotelio vascular, generalmente difusas, que pueden ser ocasionadas por traumatismos físicos, sería este último, producido por la lesión del tejido cervical, sin que podamos dejar de valorar una respuesta inmunológica a una acción directa de la prostaglandina, lo que causa esta microcoagulación sistémica y la CID consecuente. A esta agresión respondería el útero liberando gran cantidad de plasminógeno, lo que originará una fibrinólisis reactiva y hemorragias importantes desde el lecho placentario, lugares de punción y mucosas. En los casos más graves, el diagnóstico rápido puede revertir esta patología con tratamiento médico, pero en los casos más avanzados, sólo la extirpación del útero, creemos que como fuente del plasminógeno, logró solucionar la CID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. En: Bentler E, Collier BS, Lichtman MA, Kipps TJ, editors. Williams Hematology. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p. 1677-97.
2. Dupuy M. Injections de matière cerebral dans les veins. Gas Med Paris 1834;2:524.
3. DeLee JB. A case of fetal hemorrhagic diathesis with premature detachment of the placenta. Am J Obstet Gynecol 1901;44:785.
4. Stanhke E. Über das Verhalten der blutplättchen bei Eklampsie. Zentralbl Gynok 1922;113:391.
5. Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected death in obstetrics. JAMA 1941;117:1245-340.
6. Weiner AE, Reid DE, Roby CC, Diamond LK. Coagulation defects with intrauterine death from Rh isosensitization. Am J Obstet Gynecol 1950;60:1015.
7. Pritchard JA, Ratnoff OD. Studies of fibrinogen and other hemostatic factors in women with intrauterine death and delayed delivery. Sur Gynecol Obstet 1955;101:467.
8. McKay DG, Jewett JF, Reid DE. Endotoxic shock and the generalized Shwartzman reaction in pregnancy. Obstet Gynecol 1959;18:56.
9. Egly CH. Hydatidiform mole and disseminated intravascular coagulation. Am J Obstet Gynecol 1975;121:1122-3.
10. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 preg-

- nancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:100-6.
11. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1342.
 12. Burkman RT, Bell BR, Atienza MF, King TM. Coagulopathy with midtrimester induced abortion. Association with hyperosmolar urea administration. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:533-66.
 13. Stander RW, Flessa HC, Glueck HI, Kisker CT. Changes in maternal coagulation factors after intraamniotic injection of hypertonic saline. *Obstet Gynecol* 1971;27:660.
 14. Sprung J, Rakic M, Patel S. Amniotic fluid embolism during epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Belg* 1991;42:225-31.
 15. Noble WH. Amniotic fluid embolus. *Can J Anaesth* 1993;40:971-80.
 16. Lau G, Chui PP. Amniotic fluid embolism: a review of 10 fatal cases. *Singapore J* 1994;35:180-3.
 17. Zheng QL, Zhang XM. Analysis of 39 cases of maternal deaths caused by incorrect use of oxytocin. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1994;29:276-7, 316-7.
 18. Rounsipragarn R, Herabutya Y. Amniotic fluid embolism: a case report. *J Thai* 1993;76(Suppl 1):105-7.
 19. Herabutya Y, Prasertsawat P. Ripening of the unfavorable cervix with prostaglandin E2: intracervical versus intravaginal route. *J Thai* 1993;76(Suppl 1):638.
 20. Leitner L, Bauer P, Fabsits M. Fruchtwasserembolie Ein Fallbericht mit positivem Ausgang. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1995;30:113-5.
 21. Weiner AE, Reid DE. The pathogenesis of amniotic fluid embolism coagulant activity of amniotic fluid. *N Engl J Med* 1950;243:597.
 22. McKay DG. Disseminated intravascular coagulation: an intermediary mechanism of disease. New York: Harper & Row, 1964.
 23. Karim SMM, Devlin J. Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labor. *Br J Obstet Gynecol* 1979;74:230.
 24. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III. Trabajo de parto anómalo. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Norwalk, Conn.: Appleton & Lange, 1993; p. 875.
 25. Chatelain SM, Quirk JG Jr. Embolia de líquido amniótico y tromboembolia. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:463-70.
 26. Benson MD. Nonfatal amniotic fluid embolism. Three possible cases and a new clinical definition. *Arch Med* 1993;2:989.
 27. Hardway R, McKay D. Disseminated intravascular coagulation: A cause of shock. *Ann Surg* 1959;149:462.
 28. Parrilla JJ, González E, Serna R, Abad L. Mecanismo de alteración hemostática en el embolismo de líquido amniótico. Shock séptico, shock hemorrágico, muerte fetal intraútero, mola hidatídica. *Clínica ginecológica. Alteraciones de la hemostasia en Obstetricia*. Barcelona: Salvat, 1988; p. 169-92.
 29. Rutherford RB. Fisiopatología del traumatismo y choque. En: Ballinger WF II, Rutherford RB, Zuidema GD, editors. *Traumatología*. Buenos Aires: Ed. Interamericana, 1973; p. 37-9.
 30. Menon IS, Barron SL, Weightman D, Dewar HA. The uterus as contributor of plasminogen activator to the blood. *J Obstet Gynecol Br Common* 1970;77:591.
 31. Astedt B. Significance of placenta in depression of fibrinolytic activity during pregnancy. *J Obst Gynec Br Common* 1972;79:205.
 32. Crowell JW, Houston B. The effect of acidity on blood coagulation. *Am J Physiology* 1961;201:379.
 33. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2001;97:510-4.
 34. Ridgeway JJ, Weyrich DL, Benedetti TJ. Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004;103:506-12.
 35. Egarter CH, Husslein PW, Rayburn WF. Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:794-6.