

## Coagulopatía de consumo y embarazo. Un caso raro de afibrinogenemia del segundo trimestre

R.M. García-Robles, M.M. Sánchez-Sánchez, M.P. Conde del Teso\*, J. Moro, A.I. Teijelo, J.A. Pérez-Escanilla, F. Corredra y L.C. Tejerizo-López

Servicios de Obstetricia y Ginecología y \*Hematología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

### SUMMARY

We present a case of placental abruption at 20 weeks and 4 days of pregnancy associated to a consumptive coagulopathy with coagulation tests which suggested primary fibrinolysis rather than a classically described disseminated intravascular coagulation. A literature review revealed 6 cases of coagulopathy in the second trimester of which only 3 were due to a primary fibrinolysis. Management of this coagulopathy is discussed.

### INTRODUCCIÓN

Un desprendimiento placentario puede complicarse con alteraciones de la coagulación en un 10% de los casos, siendo mínimas en los leves y aumentadas hasta un tercio o la mitad en los casos severos; el cuadro se presenta con más frecuencia en el tercer trimestre de la gestación<sup>1-5</sup>. La *abruptio placentae*, que se asocia con una coagulación intravascular diseminada, puede llevar a menudo a una hipofibrinogenemia grave a las pocas horas de aparecida la sintomatología<sup>6-8</sup>. Handin<sup>8</sup> señala que aunque hay una larga lista de enfermedades que se complican con un síndrome de coagulación intravascular diseminada, las que se asocian con más frecuencia son las catástrofes obstétricas (desprendimiento placentario, embolias de líquido amniótico, fetos muertos retenidos y abortos del segundo trimestre), las neoplasias con metástasis, los traumatismos masivos y las sepsis bacterianas.

Presentamos en este trabajo un caso de desprendimiento placentario y de membranas del segundo trimestre de la gestación, complicándose dicha circunstancia con una coagulopatía inhabitual.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 25 años, en su tercera gestación, que acudió de urgencia con un cuadro de metrorragia y dolores abdominales.

Menarquia: 13 años. Fórmula menstrual: 3-5/28-30. Antecedentes familiares sin interés. Apendicectomía a los 19 años y herniorrafia inguinal izquierda a los 21 años.

Primera gestación normal con parto a término por vía vaginal en la semana 39 cumplida. Segunda gestación interrumpida –aborto espontáneo– en la semana 8 cumplida de amenorrea (legrado instrumental).

Es controlada por primera vez, en su tercera gestación, en la semana 8 cumplida de amenorrea, con control clínico, hematológico, bioquímico y ecográfico normal. En la semana 16 y 3 días de amenorrea acudió a urgencia por ligera metrorragia y ausencia de dolor abdominopélvico. La exploración clínica reflejó cuello uterino cerrado con signos de hemorragia antigua, pero no existente en el momento de la exploración, y tamaño del útero concordante con la fecha de amenorrea. El control ecográfico fue completamente normal. Control hematológico y bioquímico dentro de los límites normales. Fue dada de alta, sin que el episodio genital se haya repetido, después de 4 días de ingreso con reposo.

En la semana 20 y 4 días de gestación, la paciente ingresó de urgencia con un cuadro de metrorragia y dolor abdominal brusco e intenso. Paciente apirética: 36,6 °C. Coloración normal de piel y mucosas. Presión arterial (PA): 125/75 mmHg; 88 lat/min. El examen ginecológico objetivó la salida de sangre por orificio cervical. El tacto vaginal puso de manifiesto un cuello de múltipara, con orificio cervical externo permeable a punta de dedo y orificio cervical interno cerrado. La ecografía evidenciaba una zona anecógena anterior de 25 por 8 mm en una placenta anterior previa, imagen evocadora de desprendimiento placentario (fig. 1). Actividad cardíaca fetal normal, movimientos fetales activos y normales, y biometría fetal acorde con su edad gestacional. La paciente estaba



Fig. 1. Ecografía: zona anecógena anterior de 25 por 8 mm en una placenta anterior previa. Imagen evocadora de desprendimiento placentario.

estabilizada hemodinámicamente y no se objetivaban contracciones uterinas.

Inicialmente la hematología mostró una hemoglobina (Hb) de 10,9 g/dl, plaquetas 179.000/ml, un tiempo de protrombina del 55%, un tiempo de trombina de 35 s, un fibrinógeno de 35 mg/100 ml y unos PDF comprendidos entre 320 y 640 µg/ml (tabla I). Los perfiles hepático y renal fueron normales.

En las horas siguientes al ingreso no se observaron signos de diátesis hemorrágica en la región cutáneo-mucosa; el estado hemodinámico permanecía estable, con una presión arterial, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno normales. El examen ginecológico no reveló hemorragia activa. El control ecográfico realizado a las 6 horas no reflejó cambios con respecto al inicial, confirmó la viabilidad fetal y mostró que la imagen de desprendimiento placentario era la misma, sin coágulos que justificaran tal consumo de fibrinógeno (tabla I). Nos encontramos, pues, ante una coagulopatía de consumo de etiología incierta.

El control biológico realizado 12 h después del ingreso confirmó las alteraciones de la coagulación (tabla I) y el control ecográfico siguió siendo similar. Se decidió, ante el cuadro hematológico, efectuar una histerotomía con extracción fetal, después de haber transfundido dos unidades de plasma fresco congelado y un frasco de fibrinógeno liofilizado. Se extrajo un feto muerto de alrededor de 450 g. El alumbramiento manual mostró un coágulo ya organizado en la zona retroplacentaria.

El examen anatomopatológico del feto no reflejó ninguna malformación ni lesión inflamatoria, pero sí signos de anoxia aguda. El examen de la placenta no detectó lesiones isquémicas o inflamatorias, ni ninguna anomalía de las membranas.

El control hematológico realizado en el postoperatorio reflejó una normalización de la coagulación, con notoria disminución de los PDF (tabla I).

## DISCUSIÓN

Un caso de desprendimiento de placenta, con decolación de membranas, asociado a una coagulopatía de consumo en la semana 20 y 4 días de gestación es una contingencia inhabitual por numerosos aspectos.

En primer lugar, el desprendimiento placentario es muy raro durante el segundo trimestre de la gestación<sup>1,8-11</sup>. Se sabe que el desprendimiento de la placenta normoinsera es, durante el embarazo, la causa más frecuente de coagulopatía de consumo. Su frecuencia es evaluada en porcentajes muy diversos, lo que en cierta forma es explicable por las distintas características de las pacientes estudiadas o incluso por los diferentes criterios diagnósticos aplicados, dado que no existe uniformidad en la catalogación del proceso<sup>3</sup>. Cabero y Bellart<sup>3</sup> señalan una frecuencia relativamente baja entre el 0,5 y el 1,3%, con un porcentaje del 0,6% en su medio. Knab<sup>12</sup> señala que acontece en torno al 0,8% de las gestaciones, refiriendo un

TABLA I. Evolución de los parámetros hematológicos

	INGRESO	A LAS 6 HORAS	A LAS 12 HORAS	2 HORAS POSTOPERATORIO	24 HORAS POSTOPERATORIO
Hb (g/dl) (N: 11,5-16,4)	10,9	10,6	9,1	9,3	8,7
Plaquetas (N: 150.000-400.000)	179.000	182.000	172.000	150.000	134.000
Fibrinógeno (mg/100 ml) (N: 200-450)	35	49	65	190	252
Tiempo de protrombina ( <i>quick</i> ) (N: 85-100%)					
(tiempo normal: 10-20 s)	55	53	58	87	86
Tiempo de protrombina (N: 20 más o menos 2 s)	35	32	37,1	19	18,8
Tiempo de coagulación (N: 5-10 min)	15	16	18	11	6
Índice de coagulación (N: 0,8-1,2)	0,60	0,65	0,90	0,89	1,10
PDF (N < 10 µg)	> 320	> 320	320-640	< 10-< 20	< 5-< 10

N: normal; Hb: hemoglobina; PDF: productos de degradación de la fibrina.

0,12% en el 0,4 a 3,5% de todas las gestaciones (un caso sobre 85 a un caso sobre 250) y en el 10% de las mismas, como ya ha señalado, acontecerán anomalías de la coagulación sanguínea. En una de las series más amplias realizadas por Käregård y Gennser<sup>13</sup>, se evaluaron 849.619 partos en Suecia y refirieron que 3.959 (0,44%, 1 de cada 225) se complicaron con un desprendimiento de la placenta. En la Universidad de Tennessee la frecuencia del *abruptio placentae* fue aproximadamente de uno de cada 90 partos<sup>14</sup>. En Cincinnati, Hurd et al<sup>15</sup> han observado una frecuencia de desprendimiento de la placenta de alrededor de uno de cada 75 partos. Según Safflas et al<sup>16</sup>, que evaluaron en la National Hospital Discharge Survey, la incidencia de este proceso aumentó de forma significativa en EE.UU. de 1979 a 1987. Por contra, en algunas instituciones la frecuencia del *abruptio placentae* grave está disminuyendo<sup>17</sup>. En los años recientes, en el Pakland Hospital, la frecuencia de desprendimiento de la placenta de todos los grados se mantuvo alrededor de uno de cada 200 partos<sup>17</sup>. Si se aplica el criterio de un desprendimiento tan grave como para causar la muerte del feto la incidencia fue de uno de cada 420 partos entre 1956 y 1967<sup>18</sup> y, más recientemente, de uno de cada 830 partos<sup>19</sup>. Insistimos en que la frecuencia con la cual se diagnostica el desprendimiento de la placenta puede variar porque los criterios empleados para el diagnóstico difieren<sup>19</sup>.

El riesgo de recurrencia de desprendimiento placentario en un embarazo ulterior es elevado, identificándose una tasa de recurrencia de desprendimiento grave de uno de cada 8 embarazos<sup>19,20</sup>. Käregård y Gennser<sup>13</sup> comunican que el riesgo de recurrencia del desprendimiento de la placenta estaba aumentado 10 veces (del 0,4 al 4%).

La incidencia de las anomalías de la coagulación sanguínea son proporcionales a la extensión del desprendimiento (25 al 30% si el desprendimiento es superior al 50% de la superficie placentaria)<sup>10</sup> y a la presencia de un feto muerto<sup>1</sup>.

Clínicamente el desprendimiento prematuro de placenta, como hemos dicho, se sitúa en el contexto del tercer trimestre, pero puede darse durante todo el período de viabilidad fetal, desde la semana 20 en adelante<sup>4,17,21</sup>.

La revisión de la bibliografía al respecto nos ha proporcionado 6 casos de desprendimiento de placenta normoinsera asociada a una coagulopatía del segundo trimestre de la gestación<sup>9-11,22-24</sup>. La *abruptio placentae* clásica con dolor, shock, hipertonía uterina y ausencia de latidos cardíacos fetales puede desarrollarse durante el segundo trimestre<sup>17</sup>. Cunningham et

al<sup>17</sup> insisten en que, de acuerdo con su experiencia, estas mujeres pueden padecer complicaciones idénticas a las observadas en embarazos más avanzados, por lo que el desprendimiento de placenta puede causar la muerte materna a menos que se administre el tratamiento apropiado.

En nuestro caso, las pruebas de coagulación mostraban unos valores disminuidos de protrombina, un tiempo alto de trombina, hipofibrinogenemia con PDF elevados y plaquetas normales. La trombopenia está presente en el 90% de los pacientes con un cuadro de coagulopatía intravascular diseminada, aunque hay casos con valores plaquetarios normales<sup>1,11</sup>.

En el caso que hemos aportado, muy similar al encontrado en la revisión bibliográfica referido por Debiève et al<sup>11</sup>, ningún signo clínico o biológico de trombosis sistémica fue puesto en evidencia: ausencia de fenómenos de necrosis cutánea, ausencia de diátesis hemorrágica, funciones renal y hepática normales, y metrorragias coagulables y no muy intensas. La tasa normal de plaquetas puede ser explicada por una coagulopatía de consumo rara: una hipofibrinólisis primaria<sup>3,11,24,25</sup>. Una aproximación al diagnóstico diferencial entre este cuadro y la coagulación intravascular diseminada puede ser realizada por el tiempo de lisis de las euglobulinas, con frecuencia normal en la coagulación intravascular diseminada y acelerada en la fibrinólisis primitiva<sup>1,11</sup>. Este test no pudo ser realizado en nuestro caso. Sobre los 6 casos de desprendimiento prematuro de placenta recogidos en la bibliografía, solamente en 3 casos hicieron sospechar una fibrinólisis primaria más que una coagulación intravascular diseminada, basándose en unos valores normales de plaquetas en un cuadro de coagulopatía de consumo<sup>11,23,24</sup>.

La imagen ecográfica (fig. 1) revela un desprendimiento placentario, sin coágulo aparente. El coágulo encontrado después de efectuada la histerotomía no parece justificar tal consumo de fibrinógeno.

El mecanismo principal responsable de la aparición de las alteraciones de la coagulación en el desprendimiento prematuro de placenta está ligado a la inducción de una coagulación intravascular, por una liberación sistémica de tromboplastina tisular y retroplacentaria<sup>1,3,11,17,25-27</sup>. No obstante, la etiopatogenia de una fibrinólisis primaria en el marco de un desprendimiento placentario está aún por explicarse de manera satisfactoria<sup>11</sup>.

La decisión adoptada en nuestro caso fue una histerotomía con extracción fetal con el fin de eliminar el factor desencadenante. Pero, una vez efectuada la revisión de la bibliografía y, en especial, el trabajo de Debiève et al<sup>11</sup>, habría que plantearse la cuestión de

saber si podría haberse intentado un tratamiento conservador. Efectivamente, los casos de fibrinólisis primaria del segundo trimestre de la gestación aportados por Barton et al<sup>23</sup> y por Anteby et al<sup>24</sup> fueron tratados mediante administración materna de plasma fresco congelado, sangre completa y fibrinógeno liofilizado. Barton et al<sup>23</sup> obtuvieron una remisión de la coagulación y el mantenimiento de la gestación hasta la semana 29, momento en el que sobrevino una rotura prematura de membranas. El fin de este tratamiento era el de restaurar el volumen sanguíneo y los factores de la coagulación deficientes contenidos en el plasma fresco congelado, sobre todo fibrinógeno, factores III y IV y antitrombina III<sup>11,23,28</sup>. El fibrinógeno liofilizado, considerado en el pasado como producto sustentador del consumo de fibrinógeno, a una dosis eficaz de 4 g puede aumentar la concentración plasmática en fibrinógeno de más o menos 100 mg/dl<sup>11,17</sup>.

La fibrinólisis o hiperfibrinólisis primaria se define como aquella que no es secundaria a la existencia de un proceso trombótico intravascular<sup>8,29,30</sup>. Las fibrinólisis primarias pueden ser congénitas (deficiencia de la alfa-2-antiplasmina, aumento de activador del plasminógeno)<sup>8,29,31,32</sup>, asociadas a otros procesos orgánicos (enfermedad hepática, cuadros leucémicos, cirugía cardíaca, cáncer diseminado, picadura de ciertas serpientes venenosas)<sup>8,29,33</sup> y de carácter «local» (afecciones del tracto genitourinario, colitis ulcerosa, cuadros meníngeos, telangiectasia hereditaria hemorrágica, menorragia subsiguiente a implantación de dispositivo intrauterino)<sup>24</sup>.

En la fibrinólisis primaria existe una hipofibrinogemia, con un tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial (TTP) relativamente normales, y un recuento de plaquetas normal o casi normal<sup>8</sup>. Aunque hay algunas excepciones, los pacientes con fibrinólisis primaria deben tener títulos elevados de PDF, pero con una concentración normal de dímero D<sup>8</sup>. En la fibrinólisis primaria no se genera trombina por lo que no existen complejos solubles de monómeros de fibrina (CSMF) ni tampoco consumo de antitrombina III (AT III), ni aumento circulante de fibrinopéptido A<sup>29,34-36</sup>. Como hemos afirmado, no hay plaquetopenia; sin embargo, en algunos procesos que cursan con fibrinólisis primaria se puede detectar una plaquetopenia asociada<sup>29</sup>. En relación al estado del sistema fibrinolítico, en las fibrinólisis primarias puede existir una disminución de la cifra de plasminógeno, una disminución de alfa-2-antiplasmina, aparición de complejos plasmina-alfa-2-antiplasmina y, en estadios más avanzados, complejos plasmina-alfa-2-macroglobulina<sup>29,34-36</sup>. El tiempo de lisis de las euglobulinas está acortado, tanto por aumento de los acti-

vadores del plasminógeno como por el consumo de fibrinógeno<sup>11,29</sup>.

La dificultad para establecer un diagnóstico diferencial entre fibrinólisis primaria y los síndromes de coagulación intravascular diseminada puede deberse a: *a)* que los mismos cuadros clínicos que originan una coagulación intravascular diseminada pueden también predisponer a fibrinólisis primaria; *b)* que ambas patologías pueden cursar con manifestaciones hemorrágicas; *c)* que pueden existir entre ambos cuadros valores elevados de PDF circulantes, y *d)* que la coagulación intravascular diseminada y la fibrinólisis primaria pueden coexistir, a la vez que pueden ser inducidas por la misma causa patológica<sup>29</sup>.

Como hemos señalado, la fibrinólisis primaria es una rara causa de coagulopatía de consumo en el desprendimiento prematuro de placenta. La teoría fibrinolítica, como hipótesis para explicar las alteraciones de la hemostasia en el desprendimiento prematuro de placenta, se basa fundamentalmente en considerar la actividad fibrinolítica como la única responsable del cuadro de incoagulabilidad sanguínea que pueden presentar estas enfermas<sup>30</sup>. Apoya la hipótesis el hecho de que el útero es rico en activador tisular del plasminógeno<sup>30,37,38</sup>, que el estrés, el traumatismo endotelial y la anoxia son capaces de producir activadores del sistema fibrinolítico<sup>30,39</sup>, y que en el parto normal y tras la expulsión de la placenta se activa de nuevo el sistema fibrinolítico que se encontraba disminuido durante la gestación<sup>30,40,41</sup>. Estos hechos hacen pensar que en el caso de desprendimiento prematuro de placenta ocurrirán los fenómenos citados de forma más llamativa<sup>30</sup>. Una vez activado el mecanismo de la fibrinólisis, la posibilidad de manifestarse un cuadro de incoagulabilidad sanguínea es más factible.

Las críticas más llamativas que se han hecho a esta teoría fibrinolítica se basan en el mejor conocimiento del sistema fibrinolítico. Así pues, se sabe que la plasmina, enzima resultante de la activación del plasminógeno, es rápidamente inactivada por sus inhibidores, especialmente la alfa-2-antiplasmina<sup>30,42</sup>, y en todo caso, que la plasmina tiene mayor afinidad por la fibrina que por el plasminógeno<sup>42</sup>. Estos hechos indican como probable que tras la activación del plasminógeno exista plasmina libre para hidrolizar el plasminógeno, si previamente no existe una fibrinoformación exagerada<sup>30</sup>. Por otra parte, también se sabe que la riqueza del activador tisular del plasminógeno uterino es producida por el endometrio de la mujer no gestante, perdiéndose este origen con la invasión trofoblástica de la mucosa en la gestación<sup>20,28,43</sup>.

Las pacientes con una fibrinólisis primaria, clara-



mente demostrada, no deben ser tratadas con heparina<sup>8</sup>. Lo que precisan es plasma e inhibidores de la fibrinólisis como el ácido-épsilon-aminocaproico (AEAC). Teóricamente, al menos, la fibrinólisis puede tratarse con AEAC, puesto que inhibe la conversión de plasminógeno en plasmina<sup>8,11,17</sup>. No obstante, este producto puede ocasionar trombosis intravasculares y está contraindicado en los casos en que la gestación continúa<sup>1,11,17</sup>. No obstante, algunos autores<sup>1</sup> utilizan el AEAC en asociaciones con la heparina, para prevenir estas trombosis (4 mg como dosis de choque y después 1 mg/h i.v.). También hay que tener en cuenta que el AEAC no debe administrarse cuando se sospecha que una paciente tiene una coagulación intravascular diseminada, salvo que esté tratándose al mismo tiempo con heparina, pues el AEAC puede causar trombosis masivas, efecto ya apuntado, y a menudo mortales en cuadros de coagulación intravascular diseminada<sup>8</sup>.

Sher y Statland<sup>27</sup> proponen la aprotinina como antifibrinolítico únicamente cuando los valores de alfa-2-antiplasmina sean bajos. Este inhibidor natural de la plasmina, 40 veces más potente, será consumido después de una transformación excesiva de plasminógeno en plasmina, como en una fibrinólisis primaria<sup>27</sup>.

En resumen, la fibrinólisis primaria es una complicación excepcional del embarazo<sup>11</sup>; puede presentarse en asociación con un desprendimiento placentario, pero su etiopatogenia no es aún muy clara<sup>11,29,30</sup>. Entre las alternativas terapéuticas, puede considerarse un tratamiento conservador<sup>11,23,24</sup>. No obstante, un agravamiento brutal de la coagulación precisa la interrupción de la gestación, mediante inducción o mediante histerotomía. Ésta puede estar justificada ante la necesidad de «sustraer» lo más rápidamente posible el factor desencadenante<sup>11</sup>. Además, un desprendimiento placentario asociado a una coagulopatía puede conllevar, en un determinado número de casos, una atonía uterina refractaria a la amniotomía y a la oxitocina<sup>1,11</sup>.

## RESUMEN

Presentamos un caso de desprendimiento placentario a las 20 semanas y 4 días de gestación, asociado a una coagulopatía de consumo con pruebas de coagulación que hacían pensar en una fibrinólisis primaria más que en la coagulación intravascular diseminada clásicamente descrita. Una revisión de la bibliografía nos aporta 6 casos de coagulopatía durante el segundo trimestre, de los cuales solamente tres fueron debidos a una fibrinólisis primaria. Apuntamos las posibilidades terapéuticas de esta coagulopatía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navmann RO, Weinstein L. Disseminated intravascular coagulation. The clinician's dilemma. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 40: 487-492.
2. Bond AL, Edersheim TG, Curry L, Druzin ML, Huston JM. Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1989; 6: 121-123.
3. Cabero LL, Bellart J. Hemorragias del tercer trimestre. En: Cabero Roura LL, editor. *Riesgo elevado obstétrico*. Barcelona: Masson, 1996; 109-130.
4. Monleón Alegre J, Monleón Sancho J, Domínguez Rodríguez, Perales Marín A, Mínguez San J. Asistencia al desprendimiento prematuro de la placenta normalmente inserta. En: Fabrè González E, editor. *Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Zaragoza: SEGO, Wyeth-Lederle, 1997; 831-862.
5. Tejerizo LC, Corredera Moro F, Teijelo Déiros A, Cardeño-Ahedo L, Pérez Escanilla JA. Asistencia al embarazo y parto con placenta previa: En: Fabrè González E, editor. *Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Zaragoza: SEGO, Wyeth-Lederle, 1997; 863-878.
6. Eden RD. Alteraciones de los factores de la coagulopatía sanguínea. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 1366-1374.
7. Duffy TP. Aspectos hematológicos del embarazo. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas del embarazo*. Buenos Aires: Panamericana, 1996; 62-82.
8. Handin RI. Trastornos de la coagulación y trombosis. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. I (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 842-850.
9. Monteiro AA, Inocencio AC, Jorge CS. «Placental abruption» with disseminated intravascular coagulation in the second trimester of pregnancy with fetal survival. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 811-812.
10. Crawford Mechem C, Knopp RK, Feldman D. Painless abruptio placentae associated with disseminated intravascular coagulation and syncope. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 883-885.
11. Debiève F, Gibon M, Thomas K, Hubinont T. Coagulopathie de consommation durant la grossesse: un cas d'afibrinogénémie du deuxième trimestre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24: 860-862.
12. Knab DR. Abruptio placentae: An assessment of time and method of delivery. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 625-629.
13. Kåregård M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 523-528.
14. Abdella TN, Sibai BM, Hays JM Jr, Anderson BD. Relationship of hypertensive disease to abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 365.
15. Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, Lavin JP. Selective management of abruptio placentae: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 467-773.
16. Saftlas AF, Olson DR, Atrash HK, Rochar R, Rowley D. National trends in the incidence of abruptio placentae, 1979-1987. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1081-1086.
17. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al. Hemorragia obstétrica. En: Cunningham FJ, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hankins GDV et al, editores. *Williams obstetricia* (20.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 693-727.
18. Pritchard JA, Brekken AL. Clinical and laboratory studies on severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 681-686.

19. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. On reducing the frequency of severe abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1345-1351.
20. Pritchard JA, Mason RA, Corley M, Pritchard SA. Genesis of severe placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108: 22-27.
21. Green JR. Placenta previa and abruptio placentae. En: Creasy BK, Resnik R, editores. *Maternal fetal medicine principles and practices*. Filadelfia: W.B. Saunders, 1994; 602-619.
22. Olah KS, Gee HY, Needham PG. The management of severe disseminated intravascular coagulopathy complicating placental abruption in the second trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 419-420.
23. Barton DPJ, Turner MJ, Strong JM. Fetal survival following coagulopathy at 17 weeks gestation. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 468-469.
24. Anteby E, Milwidsky A, Goshen R, Shalev O. Primary fibrinogenolysis complicating second trimester placental separation. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 51-53.
25. Schneider CL. The active principle of placental toxin: Thromboplastin, its inactivator in blood, antithromboplastin. *Am J Physiol* 1947; 149: 123-129.
26. Seegers WH, Schneider CL. The nature of the blood coagulation mechanism and its relationship to some unsolved problems in obstetrics and gynecology. *Fourth International and American Congress on Obstet and Gynecology*. Nueva York, St. Louis: CV Mosby, 1950; 469-472.
27. Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy: a rational basis for management. *Clin Obst Gynecol* 1985; 28: 15-23.
28. Brandjes PDM, Schenk BE, Büller HR, Fencate JW. Management of disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42 (Supl): 587-589.
29. Estellés A, Aznar J, Gilabert J. Diagnóstico analítico diferencial entre coagulación intravascular diseminada e hiperfibrinólisis. En: Gilabert J, Galbis M, Aznar J, Montelón J, editores. *Alteraciones de la hemostasia en obstetricia*. Clínica Ginecológica. Barcelona: Salvat, 1988; 11: 111-122.
30. Gilabert J, Jolis E, Peiró J, Estellés A, Aznar J. Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (DPPNI) como modelo clínico experimental. En: Gilabert J, Galbis M, Aznar J, Monleón J, editores. *Alteraciones de la hemostasia en Obstetricia*. Clínica Ginecológica. Barcelona: Salvat, 1988; 11: 123-143.
31. Aoki N, Saito H, Kamiya T, Koie K, Sakata Y, Kobakira Y. Congenital deficiency of alfa2-plasmina inhibitor associated with severe hemorrhagic tendency. *J Clin Invest* 1979; 63: 877-884.
32. Aznar J, Estellés A, Vila V, Regañón E, España F, Villa P. Inherited fibrinolytic disorder due to an enhanced plasminogen activator level. *Tromb Haemost* 1984; 52: 196-200.
33. Raby C. Síndromes clínicos en los que puede evocarse una coagulación intravascular diseminada. En: Raby C, editor. *Coagulaciones intravasculares diseminadas y localizadas*. Barcelona: Toray-Masson, 1976; 71-124.
34. Bick RL. Clinical hemostasis practice: the major impact of laboratory automation. *Sem Thrombos Haemost* 1983; 9: 139-171.
35. Kwaan HC. The role of fibrinolysis in disease processes. *Sem Thrombos Haemost* 1984; 10: 71-79.
36. Bennet B, Ogston D. Fibrinolytic bleeding syndromes. En: Ratnoff OD, Forbes ChD, editores. *Disorders of hemostasis*. Florida: Grune and Stratton, 1984; 321-349.
37. Parrilla JJ, Aznar J, Estellés A, Díez E, Gilabert J. La actividad fibrinolítica del extracto salino de endometrio humano. *Sangre* 1975; 20: 306-310.
38. Alstedt B, Nordenskjöld F. Plasminogen activators in endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 123 (Supl): 23-24.
39. Marsh NA, Gaffney PJ. On the origin of plasma plasminogen activator in man [resumen]. *Thromb Haemost* 1979; 362: 421-422.
40. Astedt B. Fibrinolytic activity during labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1972; 51: 171-172.
41. Bonnar J. Blood coagulation and fibrinolysis in human pregnancy. *Biol Anat* 1973; 12: 58-63.
42. Collen D. Fibrinolysis: mechanism and clinical aspects. En: Walter ES, Bowie AA, editores. *Hemostasis and thrombosis*. Londres: Butterworth, 1985; 237-258.
43. Bonnar J, Prentice CR, McNicol EP, Douglas AS. Haemostatic mechanism in the uterine circulation during placental separation. *Br Med J* 1970; 2: 564-567.