

en este tipo de sangrado, que es la causa de la hemorragia. La sangre es de color rojo oscuro y tiene una consistencia espesa. La sangre que se pierde es considerable, y el sangrado es constante. Los factores que contribuyen a este sangrado son:

LA HEMOSTASIA UTERINA *

Dr. Frank Weilbauer

Banco de Sangre, Cruz Roja Ecuatoriana

En la fisiología del sangrado uterino menstrual y post-partum intervienen factores diferentes de los usualmente descritos en las hemorragias de otros órganos y tejidos. Las investigaciones de los últimos años han arrojado cierta luz sobre estos mecanismos complejos, justificando la realización de este trabajo de revisión, apoyado en algunas experiencias propias, originadas en el inevitable contacto del hematólogo con hipermenorreas y con sangrados post-partum. Mi inquietud en este campo fue estimulada por los resultados casi invariablemente negativos de los numerosos estudios de coagulación realizados con el propósito de aclarar la causa de hipermenorreas persistentes.

I.—MENSTRUACION

a) Mecanismo hemostático

Es indudable que el factor fundamental de la hemostasia menstrual es el hormonal. Este aspecto no puede ser discutido en detalle aquí, pero quiero mencionar los hechos fundamentales. La renovación de la secreción estrogé-

nica hace cesar la pérdida de sangre por la proliferación rápida del endometrio. La producción misma de la menstruación está relacionada, como es bien conocido, con la supresión repentina de los niveles de estrógeno y progesterona, especialmente de la primera, que se asocia a una fragilidad capilar y a un éstasis sanguíneo en el endometrio, que conducen a una reducción rápidamente progresiva de la irrigación, a isquemia, muerte celular, liberación de aminas y de polipéptidos vasoconstrictores. En este momento se produce un aumento considerable de la actividad fibrinolítica por la liberación de activadores (1).

El endometrio se descama desde la superficie hasta la lámina basal. La secreción normal de las hormonas es, ante todo, indispensable para una buena hemostasia, y no debemos olvidar que algunos de los factores tisulares y sanguíneos son hormono-dependientes, como veremos más adelante.

La existencia de contracciones uterinas ha sido demostrada. Se presentan antes y durante el período menstrual y

* Trabajo presentado en la Academia Ecuatoriana de Medicina.

llegan a provocar un aumento de presión intrauterina de unos 100 mm Hg. El efecto hemostático de estas contracciones no ha sido comprobado hasta ahora, y tampoco se conoce si la activación de estas contracciones, provocada por ejemplo por la administración de ergotaminas, podría ser suficiente para controlar sangrados de causa endocrina o hematológica.

En lo referente el mecanismo hemostático del útero, debemos anticipar que es difícil de estudiar, y la mayor parte de los conocimientos actuales se basan en el estudio de la sangre menstrual y en las investigaciones histológicas e histoquímicas del órgano.

La sangre menstrual, que quizás debería recibir más bien la denominación de "suero menstrual", carece totalmente de fibrinógeno, y por lo tanto es incoagulable. En investigaciones más antiguas se pensaba que este "suero" era exprimido de coágulos formados dentro de la cavidad, lo cual ciertamente no corresponde a la realidad, pues en estas circunstancias la cavidad uterina es prácticamente virtual. Cuando la mucosa desprendida es teñida con ácido wolfrámico para demostrar fibrina, se encuentra a veces un resto microscópico como lo ha demostrado PICOFF (2). Se concluye que, en su mayor parte, la defibrinación de la sangre menstrual no ocurre por coagulación. Lo que con toda probabilidad ocurre es la destrucción enzimática del fibrinógeno por enzimas proteolíticas liberadas por el endometrio. La sangre menstrual contiene, además, escaso factor II (protrombina), factor V (lábil) y factor VIII (globulina anti-hemofílica), aun-

que debemos mencionar que estas investigaciones son difíciles de realizar ya que es casi imposible obtener las muestras sin hemólisis y en suficiente cantidad, dentro de un tiempo adecuado. Nuestros ensayos fueron realizados con tubos capilares llenados lo más cerca al cuello del útero, pero se ha visto que muestras de la cavidad, obtenidas por medio de una sonda, son preferibles. Hacia el final de la menstruación los niveles de los factores de la coagulación mencionados se elevan algo, según observaciones hechas hace ya 20 años (3).

Las plaquetas existen en número de unas 10.000 (de 6 a 10.000 en 10 casos nuestros) y el hematocrito es bajo.

La sangre menstrual contiene plasmina y probablemente otras enzimas proteolíticas, pero el contenido en plasmina es menor que en la sangre. Un punto importante, sobre el cual no existe todavía acuerdo general, es la presencia o no de los llamados FDP o productos de desintegración del fibrinógeno y de la fibrina. Si asumimos que a nivel del endometrio ocurrió coagulación —probablemente de tipo intravascular en los vasos más periféricos— deberá existir los FDP en la sangre menstrual si la fibrina formada es destruida enzimáticamente. MARX demostró su presencia (4) en cantidades significativas en placas de Ouchterlony y dio con esto una explicación a otra característica de la sangre menstrual, su efecto anti-trombínico. Sin embargo, estudios nuevos realizados con técnicas más específicas (5, 6) únicamente encontraron concentraciones bajas de estas substanc-

cias y no hubo un aumento significativo en casos de hipermenorreas.

Para la investigación de la actividad fibrinolítica total, hemos utilizado placas de fibrina a 37°C, en las cuales se incuba durante 24 h. el suero menstrual. En 10 casos la zona de lisis fue de 4 a 8 mm, mientras que no obtuvimos lisis alguna con plasma normal de algunos controles.

La actividad fibrinolítica tisular puede ser demostrada tanto en el miometrio (7) como en el endometrio. Esencialmente se trata de la presencia de activadores del plasminógeno en estos tejidos, pero es muy posible que a nivel del endometrio también existan otras enzimas proteolíticas.

El miometrio normal contiene más activadores que el tejido de los miomas, pero menor cantidad que los fibromas intramurales. La concentración es menor cuando los fibromas son subserosos, y en general la actividad va disminuyendo en zonas cercanas al cérvix (8).

La actividad fibrinolítica del endometrio está condicionada a la presencia de activadores que dependen de la actividad estrogénica y llegan a su máximo nivel poco antes de la iniciación del sangrado menstrual (1). Su localización en el tejido puede ser estudiada incubando cortes de tejido sobre placas de fibrina ricas en plasminógeno, un tipo de "autoradiografías" fibrinolíticas, y parece que la actividad es más bien difusa y no está ligada a ninguna estructura histológica claramente reconocible (8). Beller (1) también observó la presencia de activadores hidrosolubles en el moco cervical, mientras que su contenido en enzimas proteolíticas

era bajo. Las glándulas del epitelio cervical tienen una altísima actividad fibrinolítica.

El epitelio plano del cérvix y de la vagina no posee actividad fibrinolítica.

La actividad fibrinolítica del endometrio se encuentra disminuida o ausente durante los ciclos anovulatorios, como ocurre durante la administración de gestágenos.

Nos hace falta definir ahora la posición, aparentemente céntrica, de las plaquetas en este mecanismo hemostático. Aquí nuevamente tenemos que fundamentar nuestras conclusiones en deducciones indirectas, pues ni siquiera conocemos de la existencia de buenas placas histopatológicas demostrando la presencia de trombos plaquetarios en los pequeños vasos. Sabemos, eso sí, que el mecanismo sufre profundos trastornos en presencia de trombocitopenia, y que las disminuciones de plaquetas se acompañan casi invariablemente de hipermenorrea.

Cuál podría ser entonces una *hipótesis de trabajo aceptable*?

(3) la acentuada fragilidad capilar a nivel del endometrio se asocia rápidamente a isquemia y muerte celular, produciéndose la liberación de material tromboplastínico. El endometrio descamado da lugar a la presentación de una gran superficie de fibras de colágeno, que induce la agregación plaquetaria y luego la metamorfosis viscosa de éstas. Las células necróticas liberan activadores fibrinolíticos, que junto con la tromboplastina actúan sobre la sangre extravasada. Como no existen coágulos mayores, se puede asumir que la polimerización de la fibrina llega so-

lamente a la etapa de monómero, y se destruye ya en ese estado.

Habría esta secuencia de hechos:

fragilidad capilar
disminución del flujo sanguíneo
muerte celular—liberación de activadores
liberación de tromboplastinas
coagulación sin formación de fibrina
aglutinación de plaquetas—liberación de prostaglandinas (tipo A alfa, vasoconstrictoras)
contracción uterina
renovación de la secreción estrogénica y proliferación.

La eliminación de verdaderos coágulos en la menstruación siempre es patológica. Quiere decir que la liberación de activadores ha sido demasiado reducida, en relación con la cantidad de sangre. Esto ocurre, por ejemplo, en los sangrados producidos por un endometrio hiperproliferado (como se presenta en los ciclos monofásicos), en los cuales la hemorragia procede de infartos múltiples, pero con escasa producción de enzimas proteolíticas, ya que el proceso de necrosis únicamente es localizado a zonas reducidas.

b) Correlación clínico-terapéutica

Dos hechos perfectamente demostrados nos ayudan a obtener algunas conclusiones.

1º Las trombocitopenias, así como las alteraciones funcionales de las plaquetas (4), conducen a sangrados menstruales, a veces masivos;

2º Las alteraciones de la coagulación, no influyen sobre el sangrado menstrual.

En un sistema capilar parcialmente lacunar, de flujo y presión bajos, con tendencia al éstasis y a la necrosis, como es el endometrio al momento de la (5) menstruación, las plaquetas parecen desempeñar un papel hemostático mucho más importante que la coagulación. NILSSON (9) encontró que el sangrado menstrual excesivo es el síntoma más importante en el 80% de las mujeres adultas afectadas de púrpura trombocitopénica idiopática. Hay que reconocer que en realidad puede ser el único síntoma, o puede acompañarse de equimosis espontáneas no muy llamativas.

Por otro lado, es conocido que mujeres afectadas de afibrinogenemia congénita (10) y que por tanto poseen una sangre incoagulable, tienen menstruaciones perfectamente normales, a pesar de sufrir de hemorragias dramáticas durante el parto.

En la experiencia de todos los días se establece, además, que los anticoagulantes cumarínicos y heparínicos comúnmente utilizados, no dan lugar a hipermenorreas. Parece que los estudios de coagulación realizados para la investigación de hipermenorreas, y que invariablemente dan resultados normales, carecen en realidad de importancia. No así las determinaciones del número y de la calidad funcional de las plaquetas.

Cabe indicar aquí que se han realizado numerosos estudios (1, 11, 6) de los factores de la coagulación y de los componentes durante el ciclo menstrual, sin que se encuentren diferencias

significativas, exceptuando un aumento de las plaquetas en los días de la ovulación. Algunos autores (6, 11, 12) también investigaron las posibles diferencias entre mujeres con menstruaciones normales y aquellas que presentan hipermenorreas. Se ha descrito un du-
doso aumento de FDP así como niveles más altos de fibrinógeno, factores V, VIII, antitrombina III y de actividad fibrinolítica, en los sangrados menstruales, pero sin que estas alteraciones los expliquen. Es posible que se trate de consecuencias de las pérdidas de sangre.

BONNAR (13) ha estudiado recientemente la causa de las hipermenorreas provocadas por los dispositivos anticonceptivos intra-uterinos, que han resultado ser un inconveniente para su uso. Investigó la actividad fibrinolítica alrededor de 80 dispositivos retirados de pacientes, colocándolos en placas de fibrina ricas en plasminógeno. En aquellos retirados por sangrado, la actividad fibrinolítica fue mucho mayor, debida a la presencia de altas concentraciones de activadores. Por tanto, el sangrado excesivo en esos casos puede ser debido a un aumento de la actividad fibrinolítica del endometrio, tanto más que pudo demostrar la eficacia terapéutica de inhibidores de la plasmina.

Todo esto nos lleva a algunas conclusiones útiles para el manejo de ciertas pacientes con hipermenorreas.

El punto más importante es la utilidad de la administración de medicamentos que inhiben la actividad fibrinolítica del endometrio, entre los cuales el representante más conocido y más ampliamente estudiado es el ácido ep-

silón amino-caproico (AEAC). Su principal acción farmacológica es la inhibición de la transformación de plasminógeno en plasmina, es decir que impide la activación de la pro-enzima plasminógeno, aparentemente sin un efecto directo sobre los activadores ni sobre la plasmina ya activada.

Además del efecto que el AEAC ejerce en la sangre, llega a penetrar en tejidos como el endometrio y el aparato urinario, evitando allí la actividad fibrinolítica. Inclusive puede ser utilizado en aplicación local sobre mucosas, tal como lo hemos descrito para el caso de la nariz hace algunos años (14).

El AEAC ha probado ser eficaz en el tratamiento sintomático de la menstruación profusa, idiopática o secundaria a trastornos hemorrágicos del tipo de las trombocitopenias (15). La preparación puede administrarse una vez que la hipermenorrea haya comenzado y el examinador esté convencido que se trata de una menstruación ordinaria y no una hemorragia por embarazo temprano, pues hasta ahora no se ha podido descartar con seguridad su efecto teratogénico. Además debe descartarse la posibilidad de cáncer u otra enfermedad ginecológica. Los autores suecos han publicado toda una serie de pacientes con menometrorragias tratadas efectivamente con AEAC (16, 17, 18), pero también existen otras observaciones al respecto (1, 19). Nosotros mismos hemos mencionado varios casos tratados (14) en 1969, y desde entonces se ha ampliado esa experiencia. Lo importante es que ninguno de los autores haya observado efectos secundarios serios (exceptuando algunas intoleran-

cias por parte del tubo digestivo), aún cuando varias de las pacientes quedaron embarazadas durante la administración. Las contraindicaciones conocidas son la coagulopatía de consumo obstétrica, en la cual puede conducir a insuficiencia renal aguda, y las tromboflebitis así como posiblemente los síndromes post-flebíticos, en los que habría el temor de una consolidación o extensión de los trombos.

Esta terapéutica también ha demostrado su utilidad en las hipermenorreas por trombocitopenia, aunque a veces se requieren dosis más elevadas que las comunes. Naturalmente constituye en esos casos únicamente una medida paliativa, hasta que los corticoides o la esplenectomía induzcan la remisión definitiva.

La droga se administra en general por vía oral, a la dosis de 0.1 gramo por kilo de peso y por día, en dosis fraccionadas, aunque se puede utilizar igualmente la administración intravenosa. NILSSON (15) refiere una paciente que recibió un total de 4.856 gramos de la substancia durante 31 períodos, sin presentar efecto colateral alguno, pero la dosis usual por período es de 6 a 90 gramos.

La alternativa para el empleo de esta droga sería la utilización de gestágenos, pues como ya hemos mencionado, los ciclos anovulatorios se caracterizan por la baja actividad fibrinolítica en el endometrio. Tanto los sangrados "idiopáticos" como los asociados a trombocitopenia, frecuentemente mejoran con su administración.

Ciertamente habrá casos como severas trombocitopenias en el transcurso

de anemias aplásicas o de leucemias, que requerirán el empleo de la terapéutica de sustitución, en estos casos en forma de concentrados de plaquetas. Asimismo, en otros será necesario agregar estrógenos para acelerar la reepitelización.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Beller, F. K.: *Physiologie der Uterinen Haemostase des nicht Schwangeren Uterus*. En: *Antithrombin, Uterine Haemostase, Herz und Blutgerinnung*. Editores: Prof. Dr. H. Hartert y Priv. Doz. Dr. H. Ludwing. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1971.
- 2 Picoff, R. y Luginbuhl, W. H. *Fibrin in the endometrial stroma of uterine bleeding*. *Am. J. Obstet.-Gynec.* 88/642 (1964).
- 3 Beller, F. K. y Graf, H.: *Plasma Gerinnungsphysiologische und Eiweiss Untersuchungen bei normalen und Pathologischen Blutengen*. *Arch. Gynecol.* 188/411 (1957)
- 4 Marx, R. y col: *Nachweis von Fibrin (ogen) Abbauprodukten im Menstrualblut*. *Blut* 12/22 (1966)
- 5 Baugh, R. y col: *Separation of human factor VIII activity from the von Willebrand's antigen and Ristocetin platelet aggregating activity*. *Obstet. Gynecol. Survey* 30/74 (1975)
- 6 Hahn, L. y Rybo, G.: *Fibrinogen-Fibrin degradation products in menstrual blood from women with normal and excessive menstrual blood losses*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 54/2: (1975)
- 7 Phillips, G. y col: *A study of cytofibrinokinasen and fibrinolysin in extracts of tissue from human myometrium*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 71/342 (1956)
- 8 Astrup, T.: *Fibrinolytic activity of the human uterine tube*. *Obstet. and Gynec.* 25/853 (1965)
- 9 Nilsson, I. M. y Björkman, S. E.: *Experiences with EACA in the treatment of profuse menstruation*. *Acta med. scand.* 177/445 (1965)
- 10 Gross, R. y col: *Untersuchungen an einer angeborenen Afibrinogenämie*. *Klin. Wschr.* 41/695 (1963)
- 11 Hahn, L. y col: *Blood coagulation, fibrinolysis and plasma proteins in women*

with normal and with excessive menstrual blood loss.
Swe-Brit J. Obstet. Gynaec. 83/12: 974 (1976)

12 Tatra y col: Fibrinogen degradation products in gynecological tumors.
Fortsch. Med. 94/13: 752 (1976)

13 Bonnar, J. y col: Fibrinolytic activity in utero and bleeding complications with intra uterine anti-conceptive devices.
Brit. J. Obst. Gynace. 83/2: 160 (1976)

14 Weilbauer, F.: La utilización clínica del ácido epsilon-aminocaproico.
Rev. Ecuatoriana de Med. 7/1: 16 (1969)

15 Nilsson, L. y col: Acido epsilon-aminocaproico (AEAC) como agente terapéutico, basado en cinco años de experiencia clínica.
Act. Med. Scand. Suppl. 448, vol. 180 (1966)

16 Nilsson, L.: Menorrhagi-terapi med 8-aminokapronsyra.
Symposium om Funktionella uterusblodningar.
Nord. Med. 71/777 (1964)

17 Nilsson, L.: The effect of epsilon-aminocaproic acid and anovulation therapy on menorrhagic bleeding.
IV th world Congress of Gynecology and Obstet.
Buenos Aires, Sept. 19-26, 1964.

18 Nilsson, I. M. and Bjorkman, S. E.: Experiences with 8-aminocaproic acid (8-ACA) in the treatment of profuse menstruation.
Acta Med. Scand. 177/445 (1965)

19 McNicol, G. P. y Douglas, A. S.: E-aminocaproic acid and other inhibitors of fibrinolysis.
Brit. Med. Bull. 20/233 (1964)