

LA FIBRINOGENOPENIA AGUDA SU TRATAMIENTO

Prof. MANUEL GONZALEZ DEL RIEGO (*)

En obstetricia la posibilidad de hemorragia ha sido y es siempre una contingencia frecuente. Este accidente, siempre temible, cuando adquiere caracteres de gravedad tiñe el cuadro con trágicos contornos.

Algunas complicaciones obstétricas son capaces de originar durante su evolución, cuadros hemorrágicos rebeldes a todo tratamiento habitual y que presentan como carácter común que la sangre no coagula.

De Lee, en 1901 describió por primera vez estos cuadros precisando su carácter fundamental, la incoagulabilidad sanguínea, en cuanto a su causa pensó que se trataba de un estado hemofílico temporal.

En 1915, Williams al estudiar los cuadros hemorrágicos del parto y en 1922, Wilson estudiando el abruptio placentae; se refirieron a la posibilidad de que algún agente tóxico placentario al pasar al torrente circulatorio, causaría la complicación hemorrágica.

En 1936, Dieckman precisó la causa verdadera al dejar establecido que era la disminución apreciable del fibrinógeno circulante la causa del trastorno de la coagulación y cuyo mecanismo debería a la movilización del fibrinógeno al punta de emergencia, el foco del desprendimiento placentario, donde sería consumido.

Posteriormente la acuciosa investigación sobre este apasionante tema dio lugar a la aparición de sucesivas y numerosas publicaciones ratificando que la causa inmediata de la producción del síndrome hemorrágico incaercible y de los distintos cuadros que éste origina, era la disminución o la desaparición del fibrinógeno de la sangre circulante.

En 1944, Steiner y Lushbaugh, da a la publicidad sus trabajos iniciados en 1941, referentes a las causas del accidente casi siempre fatal: el Shok obstétrica, producido por el bloqueo de la circulación pulmonar por embolos de fibrina. La coagulación masiva se debía a la penetración a la circulación general de líquido amniótico rico en elementos tromboplastínicos. Señalaban además que en los pacientes que lograban sobrevivir suficientemente, se desarrollaba el cuadro hemorrágico característico, debido éste a la depleción del fibrinógeno circulante.

Aproximadamente por la misma época Wiener-Read Roby y Diamond dejaron perfectamente establecido que la entrada a la circulación del líquido

(*) Catedrático Principal de la Cátedra de Obstetricia y Jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina Cayetano Heredia. Universidad Peruana de Ciencias Médicas y Biológicas.

amniótico con elementos altamente tromboplásticos, era la causa específica de la conversión intravascular del fibrinógeno en fibrina.

En los 10 últimos años las investigaciones de Beller - Schneider - Lang y muchos otros, además de dejar fehacientemente comprobado que:

1.—Que la diatesis hemorrágica del parto era causada por la depleción aguda del fibrinógeno circulante, cuya falta determinaba un trastorno en el mecanismo de la coagulación.

2.—Existiría un otro mecanismo de acción contraria a los elementos coagulantes que sería puesto en actividad bien primitivamente por el pasaje a la circulación de los productos de degradación útero-placentarios o secundariamente, posterior a la acción tromboplastínica y depleción del fibrinógeno y consiguiente expoliación sanguínea.

Hasta aquí el resultado de las sucesivas investigaciones y sus resultados hasta el presente, gracias a ellas se han podido mejorar las técnicas terapéuticas y procurar el mejor manejo de las pacientes obstétricas que sufren trastornos en la coagulación, gracias al mejor conocimiento etiopatogénico y fisiopatológico de esta complicación, lo que nos permite no sólo su debido y oportuno tratamiento, sino aún más su profilaxia.

Sabido es por todos los Obstetras que durante el embarazo, el parto y el post parto, habrá siempre la posibilidad de enfrentar una hemorragia que unas veces estará asociada al parto y otras será su consecuencia. Es también conocido que hay un conjunto de complicaciones del embarazo y del parto que son en las que suelen presentarse preferentemente aquellos estados hemorrágicos graves debido a trastornos serios en el mecanismo de la coagulación. Así en el desprendimiento de la placenta normalmente incerta, en la retención del feto muerto por largo tiempo, en el aborto frustrado, en la separación manual de la placenta anormalmente adherida, en algunos partos muy laboriosos, en las intervenciones muy traumáticas, en los estados que provocan hiperquinesias uterinas y aún en algunas raras oportunidades en partos en los cuales no se tiene evidencia de complicación o traumatismo alguno, han sido descritos cuadros graves de hemorragia que entraban en esta clasificación de incoagulabilidad por trastorno del sistema hemostático. Aún cuando en los dos primeros cuadros complicativos del proceso de la gestación, es donde inciden con mayor frecuencia.

Observando panorámicamente esta complicación eminentemente Obstétrica, analizando los cuadros en los que es más frecuente, tenemos que concluir en que debe haber un factor común que emana de la alteración local orgánica que al romper las barreras locales determina por acción química-biológica una reacción general de orden netamente sistémico, cuyos resultados traspasan ampliamente los dominios de nuestra especialidad, convirtiéndose en un problema netamente hematológico.

El hecho de que siempre existe el factor orgánico de injuria uterina (Toxemia, Desprendimiento de placenta, Feto muerto retenido, Aborto frustrado, Estados hiperkinéticos, Traumatismos) que determina la intervención sucesiva de factores no bien definidos todavía y de diverso origen (factores predisponentes unos y desencadenantes otros) que inexorablemente nos llevan al punto crucial del problema: el trastorno del proceso de la coagulación. La complejidad de origen y el complejo sistema que se altera, cuyos fenómenos íntimos son todavía no completamente definidos, hace que al tratar de ser objetivos fijemos nuestros puntos de acción sobre lo que hasta ahora es aceptado como fehaciente.

La coagulación sanguínea es un sistema independiente del proceso de la gestación y no se altera fundamentalmente durante su desarrollo normal; sólo cuando aparecen e intervienen elementos de perturbación, extraños al origen mismo de la gravidez, y adquieren determinada preponderancia, entonces sí logran romper la armonía de este proceso, alterándolo profundamente, por el compromiso de sus factores básicos.

La hemostasia en Obstetricia depende de la contractilidad uterina y arbitrariamente existen tres fases en el mecanismo básico:

- a.—La vaso constricción.
- b.—La precipitación de las plaquetas que forman una superficie coagulable.
- c.—La acción fundamental realizado por la precipitación de la fibrina que se deposita sobre la superficie establecida y refuerza y consolida la hemostasia insipiente y temporal, efectuada por la vaso constricción refleja y acumulación de plaquetas, terminándolo con la formación del coágulo.

El coágulo no es una formación permanente sino temporal pues posteriormente es disuelto por acción de elementos específicos.

En el mecanismo de la coagulación existiría un equilibrio dinámico entre los elementos antagónicos: coagulantes-anticoagulantes. Cuando este se altera a expensas de uno de ellos tendremos los cuadros patológicos correspondientes: Trombosis o Incoagulabilidad.

Durante el embarazo este equilibrio dinámico se mantiene fundamentalmente aún cuando se mencionan cambios discretos en el sentido de refuerzo de algunos factores de la coagulación como aumento del factor VII, del factor X y del fibrinógeno, es decir se acondiciona el sistema para una eficaz y rápida defensa contra la exagerada pérdida sanguínea.

Para completar nuestra visión de conjunto haremos un recuerdo rápido del proceso de la coagulación. Un esquema activo, es el siguiente:

a) En una primera fase en la que la interacción de las plaquetas con factores solubles del plasma (factor antihemofílico A y antihemofílico B — Factor V y factor VII) dan lugar a la formación de la TROMBOPLASTINA.

b) TROMBOPLASTINA más proteína del plasma - PROTROMBINA da lugar a la formación de un fermento muy activo: la TROMBINA.

c) La TROMBINA en presencia del FIBRINOGENO soluble, en FIBRINA sólida, insoluble cuyas mallas forman el coágulo.

La formación del coágulo es el término normal de este proceso fisiológico, defensivo del organismo que tiende a impedir la pérdida del fluido sanguíneo, de manera que por su aspecto, conformación y duración, podrá deducirse la normalidad o anormalidad del proceso de la coagulación. (Wiener). Ya conocemos que la estructura del coágulo no es permanente. Para su formación se requiere la sucesión de la tres fases anteriores y en su evolución posterior podríamos diferenciar dos fases más:

- a) Consolidación y retrocción.
- b) Disolución del coágulo.

La observación de estos fenómenos naturales, fisiológicos para la formación del coágulo y su disolución posterior, nos demuestran objetivamente el juego de las fuerzas antagónicas de cuyo equilibrio depende.

- a) El estado fluido de la sangre.
- b) La formación del coágulo.

Y su utilización como tal durante el tiempo necesario para cumplir su misión. Además se asiste a la sucesiva acción racional y positiva de ambos factores antagónicos, pero complementarios: coagulantes y anticoagulantes. Cuando uno o varios de los factores de la coagulación son alterados, este fenómeno se realiza defectuosamente o no se realiza. Cuando los factores anticoagulantes se exaltan, son capaces por su propiedad fibrinolítica, de impedir también la coagulación.

Cuando dijimos que para ser objetivos sólo incidiríamos sobre los conocimientos aceptados hasta ahora como fehacientes, pensábamos que de las distintas teorías que tratan de explicar la fisiopatogenia del síndrome de hemorragia incoercible, podríamos aceptar como enunciados básicos:

a) La acción trombotrófica como agente de la depleción del fibrinógeno por el gran consumo exigido por la coagulación masiva intravascular (shock obstétrico).

b) Por el acumulo de fibrinógeno en el coágulo retroplacentorio (desprendimiento prematuro de la placenta normalmente inserta).

c) La presencia de factores proteolíticos como elementos normales en la composición de la sangre, al estado de profermentos y capaces de ser acti-

vados por diversos productos de degradación tisular (plasminógeno); dando lugar a la formación de la plasmina, enzima de potente acción fibrinolítica que una vez puesta en actividad, puede alcanzar niveles capaces no sólo de destruir el fibrinógeno y otras euglobulinas componentes importantes del sistema hemostático, sino que determina por la degradación del fibrinógeno, ciertos productos secundarios que conservando las características bioquímicas y biofísicas del fibrinógeno, no sólo son incapaces de reaccionar en presencia de la trombina para producir la coagulación, sino que actuando paradójicamente inhiben el proceso intrínseco de la coagulación agravando la diátesis hemorrágica en forma definitiva.

La actividad fibrinolítica puede presentarse en todas las complicaciones obstétricas ya mencionadas, en forma primitiva o secundaria.

a) Fibrinolisis primitivo: iniciada por el pasaje de sustancias proteolíticas provenientes de la destrucción de los elementos celulares deciduo-placentarios y con ellos los activadores (lisokinasas - citokinasas), en las que es tan rico el endometrio y el miometrio, produciendo esta acción enzimática, la destrucción del fibrinógeno, la fibrina y otros elementos fundamentales de la coagulación en forma primaria por estos agentes fibrinolíticos.

b) Fibrinolisis secundaria: cuando la acción fibrinolítica es despertada por los efectos del pasaje de sustancias tromboplastínicas a la circulación general con la producción de coagulación masiva intravascular, agotamiento del fibrinógeno circulante y sucesiva expoliación sanguínea (shock obstétrico - desprendimiento prematura de la placenta).

Completando esta visión panorámica podríamos agregar las acciones producidas por los elementos infecciosos (cáncer, procesos tóxicos microbianos) conocida como reacción de Schwartzmann-Sanarelli.

Las teorías que tratan de explicar cómo se realiza el pasaje de las sustancias tromboplastínicas (fluido amniótico) o las proteolíticas (productos de degradación placentario-decidual) al torrente circulatorio, desde su lugar de origen, coinciden en la acción traumática destructiva de los elementos ovulares: membranas, elementos vasculares de la placenta, vellosidades coriales que abriendo vías de comunicación directas a la circulación útero-placentaria, permiten la introducción a través de las venas marginales, o de los lagos sanguíneos de la placenta, de estos productos (líquido amniótico, sustancias de degradación de los elementos deciduales) a la circulación general. Una vez en el torrente circulatorio uno u otro elemento determinaría por su acción específica característica, la destrucción parcial o total de los elementos fundamentales de la coagulación, ocasionando por una u otra modalidad (acción tromboplastínica o acción fibrinolítica) el desquiciamiento

del sistema de la coagulación y el cuadro subsiguiente de hemorragia incoercible con su característica fundamental de incoagulabilidad.

Así como señalamos que durante el embarazo había un discreto refuerzo natural de los elementos favorecedores de la coagulación, así también se ha señalado en él, un aumento discreto de la profibrinolisis que de 5 unidades, tasa promedio normal en la mujer, asciende a 7.7 unidades a las 36 semanas de gestación. Así misma se nota un incremento en los dos primeros trimestres del embarazo, de las sustancias inhibidoras, que alcanza su punto culminante hacia el tercer trimestre descendiendo luego al término del embarazo.

Un sistema lítico extremadamente activo está potencialmente dispuesto para ser utilizado ante cualquier amenaza de coagulación masiva intravascular.

Un pequeño incremento de los niveles de fibrinolisis, ha sido anotado durante el parto y en el puerperio inmediato.

La acción fibrinolítica podría resumirse en el siguiente esquema:

- a) Profibrinolisis inactiva - plasminógeno, componente normal del complejo hemático.
- b) Principios activadores naturales - lisokinasas - citokinasas.
- c) Plasminógeno más activadores naturales: enzima activa - PLASMINA.
- d) Sustancias inhibidoras, componentes normales del plasma que sólo cesan en su acción frenadora de la fibrinolisis cuando son abrumadas por la cantidad creciente de enzima activa liberada.

DIAGNOSTICO

Es aconsejable considerar siempre la posibilidad de la hipofibrinogemia en todo cuadro de hemorragia obstétrica rebelde a los tratamientos fundamentales, una vez eliminadas cuidadosamente las causas orgánicas dependientes del proceso del parto. (Traumatismos de las vías del parto, retención de elementos placentarios, ruptura uterina).

Recordar que las mayores posibilidades existen en los casos de:

- a) Desprendimiento prematuro de la placenta (D.P.P.)
- b) Retención del feto muerto.
- c) Aborto frustrado.
- d) Desprendimiento manual de la placenta anormalmente inserta.
- e) Partos traumáticos.

La característica ausencia de coágulos en la sangre perdida durante la hemorragia, es un elemento de observación importante para el diagnóstico clínico.

METODOS AUXILIARES PARA EL DIAGNOSTICO ESPECIFICO

1.—Prueba de Weiner:

a) Nos permite una manera rápida, sencilla y eficaz de hacer el diagnóstico de hipofibrinogenemia. Consiste en colocar en un tubo de ensayo, seco, 5 a 10 cc. de sangre extraída con aguja gruesa y jeringa estéril y mantenerla sin agitar durante 10 minutos. Normalmente la sangre coagula entre 5 y 8 minutos y el coágulo se mantiene fuerte y compacto a los 60 minutos. No se fragmenta cuando se golpea suavemente la pared del tubo. Coagulación normal.

b) Si la formación del coágulo ocurre dentro del tiempo normal (10 minutos), pero si no se retrae y consolida a la hora, presentando un aspecto esponjoso, y al ser agitado el tubo se nota tendencia a la liquefacción. Déficit en los elementos de la coagulación.

c) Cuando no se forma el coágulo, ausencia o alteración profunda de los elementos de la coagulación.

Esta prueba no sólo nos permite llegar al diagnóstico sino que aún más se puede hacer una valoración cuantitativa de la cantidad de fibrinógeno existente, con gran aproximación. Además nos permite seguir la evolución del caso y valorar la eficacia del tratamiento, cuando se repite periódicamente.

2.—Test de Page:

a) Consiste en depositar 5 cc. de sangre en un tubo y agregar 1 cc. de trombina. El coágulo debe formarse entre 5 y 10 segundos, y durar por lo menos 60 segundos. Coagulación normal.

b) Si a los 10 segundos la coagulación no se ha realizado. Déficit evidente.

Esta es una prueba fácil y rápida que nos ahorra mucho tiempo en la observación de los resultados. Este test es conocido también como la prueba de paracoagulación fibrinolítica.

3.—Dosaje de fibrinógeno.

Es la prueba fundamental para el diagnóstico específico y nos permite conocer cuantitativamente el defecto. Es definitiva. Como inconvenientes se señala que requiere mayor tiempo para obtener los resultados.

Se necesita personal técnico para realizarla.

4.—La acción fibrinolítica se puede despistar por medio de las pruebas cruzadas: se coloca sangre coagulada de sujeto normal en contacto con sangre reciente, de paciente sospechosa. Si la lisis del coágulo se realiza, existirá actividad fibrinolítica en la muestra por investigar.

5.—Para despistar el factor hepatoide se puede realizar la siguiente prueba: se mezclan cantidades iguales de sangre fresca de paciente sospe-

chosa, con igual cantidad de sangre no coagulada de sujeto normal. La coagulación frustrada denotará la presencia de la substancia anticoagulante.

6.—Ante la presencia de un coágulo deficiente, debe hacerse el diagnóstico diferencial entre hipofibrinogenemia y policitemia. En la policitemia la presencia de células hemáticas excedentes, dan la impresión equivocada de una coagulación deficiente, porque el coágulo es incapaz de retener a todas las células hemáticas grandemente aumentadas en número.

T R A T A M I E N T O

Hay que considerar dos aspectos fundamentales en este rubro:

- a) Profilaxia.
- b) Tratamiento específica.

Profilaxia.— Nos parece de suma importancia los cuidados prenatales no sólo dirigidos a la buena preparación higiénica-dietética de la gestante, sino el despistaje de complicaciones de origen toxémico que son el punto de partida de las alteraciones decíduoplaacentarias que representan el substratum general de estas diátesis hemorrágicas. Además el despistaje de malformaciones en el canal del parto que puedan originar distocias graves con las secuelas traumáticas consiguientes a todo parto laborioso o consecutivas a los métodos tocoquirúrgicos empleados corrientemente para la resolución de las distocias de este orden.

Evitar las hiperkinesias uterinas, sobre todo las hipertónicas originadas por el uso indebida de la infusión de substancias oxitócicas tan en boga actualmente para la inducción o aceleración del parto.

Tratamiento específico.— El tratamiento puede considerarse desde dos aspectos:

- a) Tratamiento general:

- 1.—En todos los casos de hemorragia obstétrica de este tipo, debe atenderse fundamentalmente a la reparación de la sangre perdida.

- 2.—Acelerar la evacuación del útero.

- 3.—Conservar la tasa normal de fibrinógeno por medio de su evaluación (prueba de Weiner o dosaje de fibrinógeno) para suministrar la cantidad apropiada, o no administrarlo si no es necesaria.

- 4.—El uso de corticoides que parece tienen cierta acción frenadora sobre la fibrinolisis.

b) Tratamiento específica adecuado a los distintos cuadros en los que generalmente puede desencodernarse esta complicación hemorrágica.

1.—Desprendimiento prematuro de la placenta.

Además de los elementos apropiados al caso, del tratamiento general:

- a) Combatir el shock, transfusiones.
- b) Usa de infusiones de oxitocina para provocar o acelerar el parto.
- c) Ruptura precoz de las membranas, en cualquier situación y estado del cuello.
- d) Atención de las claudicaciones orgánicas con repercusiones generales.
- e) El recurso quirúrgico debe reservarse para los casos en los cuales es necesario atender a la solvación del niño, par así requerirlo el cuadro particular en tratamiento.

2.—Retención de feto muerto.

Aplicar los elementos apropiados al caso del tratamiento general.

- a) Tratar sin impaciencia, de provocar la expulsión por las vías naturales del producto retenido. Infusión de soluciones de oxitocina, previa sedación de la paciente.
- b) Observación cuidadosa de la paciente haciendo dosajes periódicos de fibrinógeno cuando la retención se prolongue más de cuatro semanas. El método quirúrgica se empleará a criterio, muy excepcionalmente.
- c) En estos casos pueden presentarse síntomas locales indicadores de alteración parcial de los elementos de la coagulación (gingivorragias, sufusiones hemorrágicas de los tejidos, sangrado excesivo de las punturas de las inyecciones).

El uso de sustancias específicas para los casos en que aparezcan complicaciones por otros agentes fundamentales como el predominio evidente de la fibrinolisis o del factor hepaninoide, debe hacerse según los esquemas ya establecidos. El ácido epsilonominocaproico para la fibrinolisis. Se recomienda en infusión endovenosa de 4 grs. en la primera media hora seguido de 1 gr. cada hora por lo menos en las 12 horas siguientes.

En los casos de heparinización: el sulfoto de protamina en dosis de 20 a 50 mgs. La hidrocortisona debe usarse inicialmente a la dosis de 200 mgs. por vía endovenosa, seguido por 100 mgrs. cada 4 horas por vía intramuscu-

lar durante las primeras 24 horas e ir disminuyendo paulatinamente la dosis suministrada en los días sucesivos.

El uso de sangre fresca además de reponer los elementos hemáticos perdidos durante la hemorragia, suministro fibrinógeno en cantidades que fluctúan entre 5 y 10 mgrs. por cada 500 grs. de sangre transfundida.

El uso de plasma concentrado está más indicado porque su concentración de fibrinógeno es mayor, el doble aproximadamente, en volúmenes iguales. Está indicado en los casos en que se desee evitar la plétora sanguínea.

El suministro de fibrinógeno no debe hacerse en forma profiláctica, sino como elemento sustitutivo necesario para la reposición de la proteína perdida.

La administración excesiva de fibrinógeno, no deja de tener sus peligros por lo posibilidad de producir una hepatitis por suero homólogo.

La dosificación racional del fibrinógeno debe hacerse con una dosis inicial no menor de 2 grs. seguida si es necesario de cantidades mayores controlándose por medio de dosajes sucesivos o realizando el test de Weiner.

Nuestra experiencia se basa en la observación de 1 caso de hipofibrinogenemia aguda mortal en el postpartum normal. Un caso de aborto frustrado, curado por la aplicación de fibrinógeno. Un caso de implantación baja de la placenta con hipofibrinogenemia secundaria o la intervención con desenlace fatal por no haber tenido oportunamente el tratamiento específico con fibrinógeno. Un caso de feto muerto retenido subsiguiente a la evacuación uterina salvado por aplicación de fibrinógeno más histerectomía subtotal. 29 casos de abruptio placenta reportados por nuestro colaborador en la cátedra Dr. Jorge Montoya en los cuales no hubo ningún desenlace fatal; no se usó fibrinógeno en el tratamiento de ninguno de ellos, por ser parturientas atendidas de urgencia durante sus guardias, como médico residente de la Maternidad de Lima y no contar con fibrinógeno en esa institución. Sólo se usó transfusiones de sangre fresca en cantidades variables de 2 a 4 litros.

CONCLUSIONES

- 1.—La complicación hemorrágica es una contingencia inherente al embarazo y al parto. La incoagulabilidad puede devenir en toda complicación hemorrágica.
- 2.—Los procesos patológicos obstétricos que conllevan en su evolución alteraciones del complejo decido-placentario son las que acusan mayor incidencia del síndrome hipofibrinogénico.
- 3.—Dentro de estos procesos patológicos el D.P.T. es el que determina el mayor número de hipofibrinogenemia.
- 4.—El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno y adecuado mejoran notablemente el pronóstico materno.

- 5.—El pronóstico para el feto es generalmente grave, si no definitivamente fatal.
- 6.—El tratamiento específico debe ser la aplicación de fibrinógeno, complementado por la reposición de la sangre perdida y el uso de farmacos complementarios.
- 7.—El tratamiento médico es el de elección. Reservándose el tratamiento quirúrgica para los casos excepcionales.
- 8.—Los cuidados prenatales tienen en nuestro concepto importancia capitol en la prevención de este accidente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—BALLER F.K., GLAS P. and ROEMER H.— Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage *Am. J. Obst. and Gynec.* 82:620, 1961.
- 2.—BELLER F.K., GOESSNER W. and HERSCHLEIR H.J.— Tissue activator of the fibrinolytic system in placental tissue *Obst. & Gynec.* 20:117, 1962.
- 3.—BELLER F.K.— Treatment of Coagulation Disorders in Pregnancy *Clin. Obs. and Gyn.* 7, 372, 1964.
- 4.—GOLSTEIN D.P. and REID D.E.— Circulating Fibrinolytic activity a precursor of hypofibrinogenemia following fetal death in utero *Obst. & Gen.* 22:174, 1963.
- 5.—HODCKINSON, M.D., R.J. THOMPSON M.D. and A.A. HODARI M.D.— Dead Fetus Syndrome. 7- 349.
- 6.—McKAY D.G., MERRIC S.J., WIEMERA.E., HERTIG A.T. and REID, D.E.— The Pathologic Anet. of Eclamsy... *Amer. S. Obst. and Gen.* 66: 507-, 1953.
- 7.—PHILIPS L.L.— Etiology of Afibrinogenemia: Fibrinogenolytic and. *An. New York, A.S.C.* 75:676, 1959.
- 8.—PHILIPS L.L.— Fibrinolysis and Fibrogenolysis *Clinical. Obs. and Gynec.* Vol. 7, 325, 1964.
- 9.—REID, D.E.— The Acquired Cloting Defect... *Ame. J. Obst. and Genec.* 87: 344-353, 1963.
- 10.—SCHNEIDER CH.L.— Etiology of Afibrinogenemia. *Fibrinogenolitic and..... An. N.Y. As. S.C.* 75: 634, 1959.
- 11.—SCHBEIDER C.H.— Obstetric Shok *Clinic Obstetric and Gynec.* 4: 95, 1961.
- 12.—SCHNEIDER C.L.M.D.— Defibrination Syndrome *Clinical Obstetric and Gynec.* VoVI. 7, 339, 1964.
- 13.—VEINER, A.E.— Reid, D.E. and Roby Coagulation defects. Associate With Pernagure..... *American J. J. Obstetric and Gynecology*, 60: 379, 1950.
- 14.—VEINER A.E., REID D.E. and ROBY C.L.— Incoagulable Elut..... *American J. Obstetric and Gynecologic.* 66: 475-1953.