



125  
*Aniversario*  
DE SU FUNDACION

**SUBDIRECCION DE INVESTIGACION  
Y ESTUDIOS DE POST-GRADO**

**"CAMBIOS EN LA COAGULACION SANGUINEA EN  
EL PERRO ESTIMULANDO LA INSULA DE REIL"**

**TESIS QUE EN OPCION AL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS  
PRESENTA**

**DRA. M. ELENA MORENO DE PALACIOS**

**MONTERREY, N. L.**

**AGOSTO DE 1984**

TM

Z6659

EM

1984

M6



1020071165



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION Y ESTUDIOS DE POST-GRADO



" CAMBIOS EN LA COAGULACION SANGUINEA EN  
EL PERRO ESTIMULANDO LA INSULA DE REIL "

UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

TESIS QUE EN OPCION AL GRADO DE:

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS MAESTRO EN CIENCIAS

®

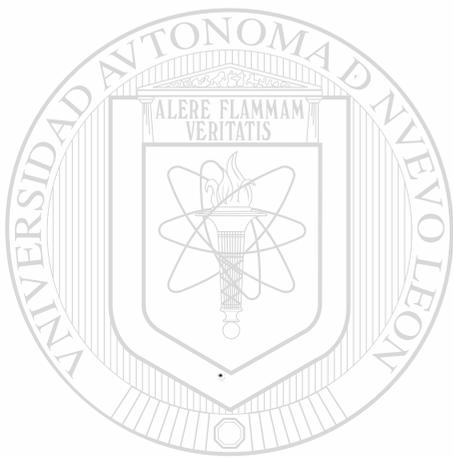
Presenta

DRA. M.ELENA MORENO DE PALACIOS

MONTERREY, N. L.

AGOSTO DE 1984.

TM  
.Z 6658  
FM  
1984  
ML

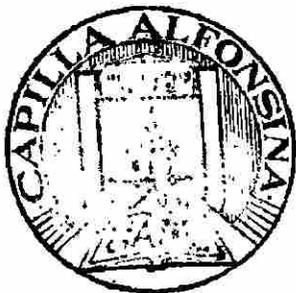


# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

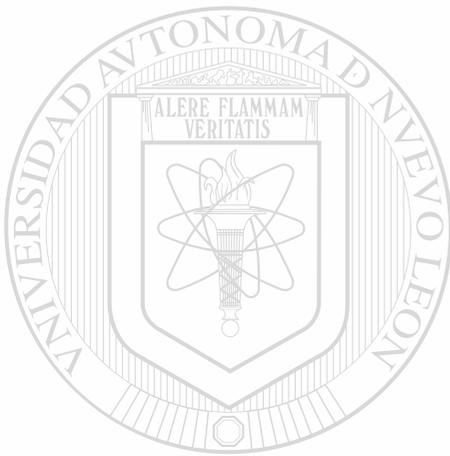


139648

**DEPARTAMENTO DE FISILOGIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**U.A.N.L.**



**UANL**

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

®

**DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS**

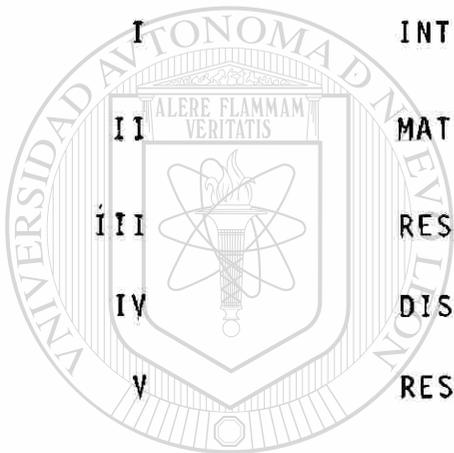
**Asesor:**

**DR. JESUS ROBERTO TAVITAS GALVAN**

# I N D I C E

CAPITULO PAGINA

I	INTRODUCCION . . . . .	1
II	MATERIAL Y METODOS . . . . .	5
III	RESULTADOS . . . . .	11
IV	DISCUSION Y CONCLUSIONES . . . . .	33
V	RESUMEN . . . . .	42
VI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .	43



U A N L

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



## C A P I T U L O I

### INTRODUCCION:

A principio de éste siglo se iniciaron las investigaciones, sobre la habilidad del sistema nervioso para influir en el mecanismo de la coagulación sanguínea, y precisamente fué Cannon (1,2) quien en 1914, demostró por primera vez ésta relación, encontrando acortamiento en el tiempo de la coagulación administrando adrenalina y aplicando estímulos eléctricos.

Posteriormente se han realizado una serie de trabajos referentes a la influencia que ejercen algunas estructuras del sistema nervioso en la hemostasia. Tavittas, Pisanty y colaboradores (3) estimulando la corteza cerebral detectaron una zona que al recibir descargas eléctricas produce alteraciones en la coagulación.

La importancia de las hemorragias cerebrales post-traumáticas y post-operatorias y su elevada peligrosidad en comparación con las hemorragias de igual envergadura en casi todos los demás órganos han despertado gran interés desde el punto de vista clínico, motivando su estudio, ya que ello abre nuevas perspectivas para su profilaxis y terapéutica. La observación reiterativa de Tremulset y cols.(4) y de Benzer y cols.(5) de que vasos sanguíneos ya coagulados o cauterizados durante la operación cerebral de larga duración empie-

zan de nuevo a sangrar sin que se les haya vuelto a tocar y sin oscilaciones demostrables de la presión; y - la circunstancia de que con frecuencia la hemostasia - tropieza con dificultades en el curso posterior de una intervención cerebral sin que exista para ello causa - quirúrgica demostrable, hicieron nacer la sospecha de que las alteraciones esenciales de la coagulación, en estas circunstancias debían residir por una parte en - una influencia sobre los trombos formados y por otra - parte en una disminución de la coagulabilidad en sí.

Esto ha conducido a una serie de estudios entre - ellos están los de Correl (6) y Gun (7), que sugieren - que mecanismos del sistema nervioso central influyen - en la regulación de los niveles plasmáticos de los fac - tores de la coagulación; demostrado por activación - eléctrica de algunas áreas del sistema nervioso central.

Por otra parte, Landaburu y cols. (8,9,10) han postu - lado la posibilidad de que la coagulación se regule a través de un mecanismo neurohumoral, con participación del sistema hipotálmo-hipofisario, y han identificado un péptido hipofisario que provoca hipercoagulación - mediante un efecto trófico sobre hígado que aumenta la síntesis de los factores de la coagulación y su libera - ción hacia la circulación.

También es de gran importancia para el diagnóstico -

de estados que contribuyen al desarrollo de trombosis, embolismo y hemorragias potencialmente letales en el hombre, el estudio de los procesos de la coagulación sanguínea, en personas sanas expuestas a stress mental. Estos estudios muestran que el stress emocional provoca cambios en la coagulación sanguínea en varias direcciones. La respuesta del sistema de coagulación en los mismos sujetos en diferentes situaciones emocionales, encontrados por Sakalov y cols. (11) confirman el importante papel regulador de la corteza cerebral en el sistema hemostático.

La actividad de algunas porciones del cerebro particularmente en la región basal diencefálica, cuando son estimulados influyen fuertemente en la coagulación sanguínea, los reportes de Hampton (12) demuestran acortamiento del tiempo de coagulación venosa (TCV). En estos casos además hay evidencia de que otras estructuras actúan en el control del TCV, como son tallo cerebral, médula espinal, nervios vagos y glándula suprarrenal.

Chepurov y cols. (13) han comprobado que los estímulos, eléctricos o por microinyecciones de ciertas sustancias en el hipotálamo provocan cambios en el sistema de coagulación, lo que confirma el papel básico del hipotálamo en la cadena de regulación neurohumoral de

la hemostasia a nivel subcortical.

Debido a las alteraciones en el tiempo de coagulación encontradas cuando se estimulan algunas áreas de sistema nervioso, como diencéfalo, tallo cerebral y nerviosos vagos, y dada la importancia de las alteraciones en la coagulación que se presentan en el postoperatorio de intervenciones cerebrales o traumatismocraneales así como de las diferentes respuestas del mecanismo de coagulación en personas sanas ante situaciones emocionales diversas, hemos elaborado nuestra hipótesis de trabajo. El conjunto de antecedentes en que se fundamenta nuestra tesis nos permite postular que la estimulación de la ínsula de Reil con pulsos eléctricos genera cambios en el mecanismo de la coagulación sanguínea.

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## C A P I T U L O   I I

### MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 42 perros machos de 10 a 15 Kgs. de peso, anestesiados con 33 mg/Kg. de peso de Pentobarbital sódico.

El estudio se dividió en tres etapas:

#### I.- Estandarización de las pruebas de coagulación.

Al primer grupo de 7 perros, anestesiados e intactos, se les practicó venodisección yugular; se tomaron muestras de sangre a intervalos de 10 minutos durante 1 hora y se llevaron a cabo las siguientes pruebas de coagulación: Tiempo de Coagulación Activado (TCA), Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP) y Tiempo de Protrombina (TP).

Pruebas de Coagulación ( 14, 15, 16, 17, 18 ).

#### 1.- Tiempo de Coagulación Activado (T.C.A.) ver figura

# 3 página # 35.

Se determina por la obtención de 2 mg. de tierra sílica purificada. El aditivo inerte, tierra sílica purificada, provee activación por contacto y así proporciona un método particularmente sensitivo para el estudio del mecanismo de coagulación, en especial de la vía intrínseca, excluyendo el factor VII y las plaquetas.

El material que se utiliza en ésta prueba es sangre venosa, 2 ml. El reactivo es tierra sílica purificada, 12 mg. en cada tubo.

La técnica es la siguiente: se incuban los tubos al vacío por 3 minutos a 37°C. en baño de temperatura -- constante. Se extrae la muestra por la técnica habitual para tubos al vacío, en los tubos incubados previamente. Se inicia la medición de tiempo al empezar a entrar la sangre al tubo. Cuando la sangre deja de penetrar al tubo, se remueve e invierte 5 veces para mezclar adecuadamente. Un minuto después de que la sangre comenzó a entrar al tubo y posteriormente a intervalos de 5 seg. se agita suavemente, hasta observar la aparición del primer coágulo visible.

2.- Tiempo de Protrombina (TP). ver figura #5 Página - # 38.

El tiempo requerido para que en plasma se inicie la formación de redes de fibrina después de la incubación con tromboplastina tisular y calcio es una medida de la intensidad con la cual se forma trombina a través de la vía extrínseca de la coagulación.

El material que se utiliza es sangre venosa, que deberá extraerse en cantidad de 4.5 ml. y depositarse en un tubo de ensayo de 13 x 100 mm. que contenga 0.5 ml. de solución de oxalato de sodio 0.1.M. Se mezcla por inversión repetida y cuidadosa.

Los reactivos son Tromboplastina Activada ( de Laboratorios Lafon), cloruro de calcio 0.02 M y oxalato de sodio 0.1 M.

La técnica es la siguiente: se centrifuga el tubo de sangre a 2,500 revoluciones por minuto durante 20 min. y se separa el plasma en un tubo de 13 x 100 mm.- En un tubo de 10 x 75 mm. se pipetea 0.2 ml. de plasma y 0.1 ml. de tromboplastina. Se agita por 2 ó 3 seg. y se incuba en baño de temperatura a 37°C. durante 1 min. Se añade al tubo 0.1 ml. de cloruro de calcio 0.02 M y se agita, a partir de éste momento se examina frecuentemente el contenido del tubo hasta que se observa el inicio de la formación del coágulo. La medición del tiempo se hace desde que se añade cloruro de calcio hasta el inicio de la formación del coágulo.

La prueba se hace por duplicado. El resultado obtenido debe ser idéntico o con diferencia máxima de 2 seg. entre ambas determinaciones,

---

3.- Tiempo de Tromoplastina Parcial (TTP). ver figura-  
#4 página #36.

El material que se necesita es sangre venosa obtenida en la misma forma que se obtiene para el tiempo de Protrombina. Los reactivos son Pathromptin reactivo para la determinación del tiempo parcial de tromboplastina, consistente en reactivo PTT que es un fosfolípido, extraído con eter de la tromboplastina tisular de placenta humana y que tiene la misma acción que el factor 3 plaquetario, y suspensión de coalin, (de laboratorios Behring), cloruro de calcio 0.02 M y oxalato de sodio 0.1.M.

La técnica que se siguió fue la siguiente: se centrifuga la muestra a 2,500 revoluciones por minuto durante 20 minutos. Se separa el plasma. En un tubo de 10 x 75 mm. se coloca 0.1 ml. de plasma y 0.1 ml. de Pathromptin, se mezcla e incuban durante 1 min. Se agrega 0.1 ml. de cloruro de calcio y se agita. Después de 15 seg. se saca el tubo del baño de temperatura y se vigila la formación del coágulo. La medición del tiempo se hace desde que se agrega el cloruro de calcio hasta el inicio de la formación del coágulo.

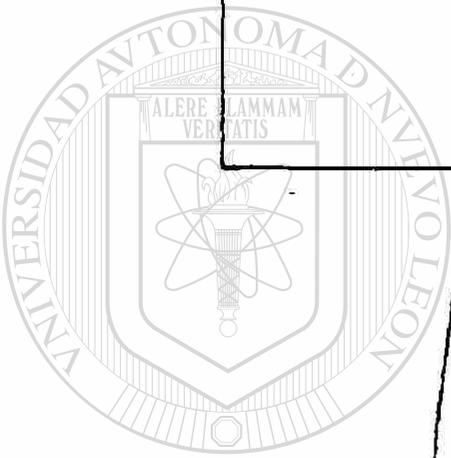
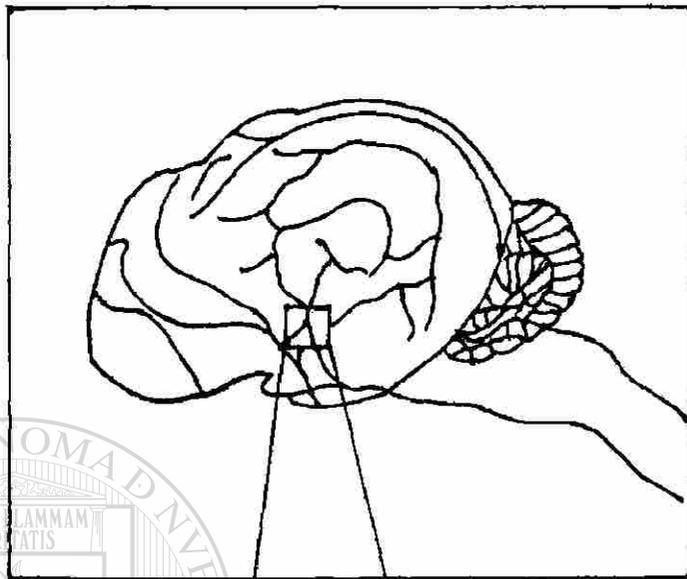
La prueba se hará por duplicado y se reportará el promedio de los resultados siempre que su diferencia sea menor de 10 seg.

II.- Método para colocar el electrodo de estimulación en la Insula de Reil.

Al segundo grupo de animales de experimentación (7 perros) previamente anestesiados se les trepanó un área de aproximadamente 2 cm. de diámetro sobre el lóbulo de la insula y se retiraron meninges; en éste sitio (Fig. 1), se colocó un electrodo de nicrom, en la superficie de la corteza cerebral con ayuda de un soporte estereotáxico y un microscopio esteroscópico Zeiss modelo OPMI 99,

III.- Estimulación de la Insula del Reil a diferentes frecuencias.

En ésta etapa se utilizaron 28 animales de experimentación, los cuales se subdividieron en 4 grupos de 7 c/u y se les aplicaron estímulos eléctricos, por - -



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Fig. No. 1 Area de colocación del electrodo de estimulación (X)

espacio de 1 hora usando un estimulador Grass modelo - S<sub>4</sub>, bajo los siguientes parámetros:

Subgrupos	características del estímulo		
	frecuencia (por segundos)	duración (milisegundos)	voltaje (voltios)
1	0.9	2	8
2	1	2	8
3	20	2	8
4	50	2	8

En todos los casos se les anestesió, se practicó una venodisección a nivel yugular para tomar las muestras de sangre y se colocó el electrodo de estimulación.

Las muestras de sangre se tomaron de la siguiente manera: 2 muestras control, la primera con el animal anestesiado e intacto, la segunda, con la ínsula expuesta, previo a la estimulación y 6 muestras más durante la estimulación, a intervalos de 10 minutos. En estas muestras se practicaron tiempo de coagulación activado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de protrombina.

Los resultados obtenidos se sometieron a estudio estadístico para determinar su grado de significancia. Se hicieron las siguientes pruebas: Media, desviación estándar, varianza y "t" de Student.

## C A P I T U L O III

### RESULTADOS

Los valores normales de las pruebas de coagulación - (T.C.A, T.T.P. y T.P.) en el ser humano difieren de los encontrados en animales; los tiempos en el perro son - aproximadamente un 40 a 50% más cortos. (tabla #1).

El T.C.A. que es un método muy sensible para estudiar el mecanismo de coagulación en especial la vía intrínseca, se prolonga cuando se estimula con frecuencia de 1 por segundo, 20 por segundo y 50 por segundo. (tablas # 2,3 y 4 respectivamente, gráficas # 1,5,6 y 7). Este - alargamiento se presenta en forma significativa (  $p < 0.05$ )\* a partir de los 10 minutos de iniciada la estimu- lación y hasta los 40 minutos de la misma, después de - éste tiempo hay tendencia hacia la recuperación de los- valores de preestimulación. Cuando la frecuencia con - la que se estimula es de 0.9 por segundo o menos los re-

resultados obtenidos son semejantes a los controles (ta- bla # 5, gráficas # 1 y 4 ).

El T.T.P. que mide la actividad de la vía intrínseca de la coagulación también sufre modificaciones con fre- cuencias de estimulación de 1 por segundo, 20 por se- gundo y 50 por segundo. (tablas #6,7 y 8 respectivamen- te, gráficas # 2,5,6 y 7). Estas aunque de menor magni- tud que en el T.C.A. son significativas (  $p < 0.05$ )\* a - partir de los 10 minutos y hasta los 30 minutos para - las frecuencias de 1 por segundo y 50 por segundo; en -

el caso de las frecuencias de estimulación de 20 por segundo el alargamiento es significativo desde los 10 minutos hasta los 40 minutos, después los valores tienden a recuperar cifras de preestimulación. Si la estimulación que se aplica a la ínsula es de 0.9 por segundo o menor ésta prueba no se altera y las cifras son muy parecidas a las de los controles. (tabla # 9 - gráficas # 2 y 4).

El T.P. que reproduce la vía extrínseca de la coagulación presenta un ligero alargamiento con estímulos de frecuencia de 1 por segundo, 20 por segundo y 50 por segundo (tablas # 10, 11 y 12 respectivamente, gráficas # 3, 5, 6, y 7), y con la misma tendencia que las pruebas anteriores; sin embargo, tal alargamiento no es significativo ( $p > 0.05$ ) y no se presenta con frecuencia de 0.9 por segundo o menores. (tabla # 13, gráficas # 3 y 4).

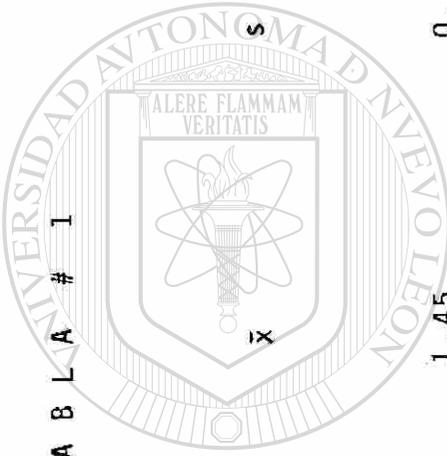
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

T A B L A # 1

VALORES  
~~PRUEBAS~~

s<sup>2</sup>

Tiempo de coagulación activado (minutos y segundos)	1.45	0.3	0.09
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	19.76	1.44	1.95
Tiempo de protrombina (segundos)	9.34	1.13	1.23



UANL

VALORES ESTANDAR DE LAS PRUEBAS DE COAGULACION EN PERROS.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN CENTRAL DE BIBLIOTECAS

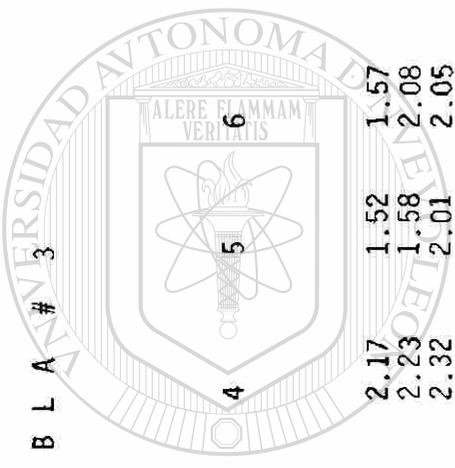


T A B L A # 2

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.41	1.16	2.18	2.24	2.13	1.39	1.48	1.26
2	1.38	1.49	2.17	2.27	2.08	2.16	1.43	1.42
3	1.47	1.55	2.16	2.16	2.06	2.08	1.48	1.53
4	1.37	1.53	2.34	2.34	1.52	1.45	1.40	1.30
5	1.53	1.57	2.10	2.10	1.56	2.18	1.55	1.50
6	1.51	1.36	2.05	2.05	1.53	2.05	1.59	1.36
7	1.41	1.59	2.22	2.22	1.59	2.27	2.04	2.04
$\bar{x}$	1.43	1.46	2.18	2.18	1.78	1.93	1.56	1.48
s	0.06	0.15	0.09	0.09	0.29	0.36	0.21	0.26
s <sup>2</sup>	0.003	0.02	0.007	0.007	0.07	0.11	0.04	0.05
t calculada	0.37	0.33	27.69	28.07	7.33	8.57	3.05	0.76
t tabulada	0.7	0.7	0.001 *	0.001 *	0.001 *	0.001 *	0.01 *	0.5

VALORES DE TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 1 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (p < 0.05) \*  
confiabilidad 95%.



T A B L A # 3

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.36	1.37	1.58	2.17	1.52	1.57	1.55	1.43
2	1.38	1.42	2.04	2.23	1.58	2.08	1.53	1.48
3	1.47	1.47	2.27	2.32	2.01	2.05	1.59	1.43
4	1.37	1.4	2.00	2.16	2.01	2.12	1.55	1.46
5	1.43	1.46	2.04	2.23	1.58	2.08	1.58	1.49
6	1.45	1.41	2.02	2.21	1.56	2.06	1.59	1.47
7	1.36	1.39	2.01	2.19	1.54	1.57	1.57	1.45
$\bar{x}$	1.4	1.41	1.99	2.21	1.68	1.93	1.56	1.45
$s^2$	0.04	0.03	0.2	0.05	0.22	0.24	0.02	0.02
$s$	0.002	0.001	0.03	0.002	0.04	0.05	0.004	0.004
t calculada	1.8	1.6	18	30.4	6.5	12.6	2.6	0
t tabulada	0.1	0.1	0.001	0.001	0.001	0.001	0.02	0.9
			*	*	*	*	*	*

VALORES DE TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 20 POR SEGUNDO"

nivel de significancia (p < 0.05)\*  
confiabilidad 95%.



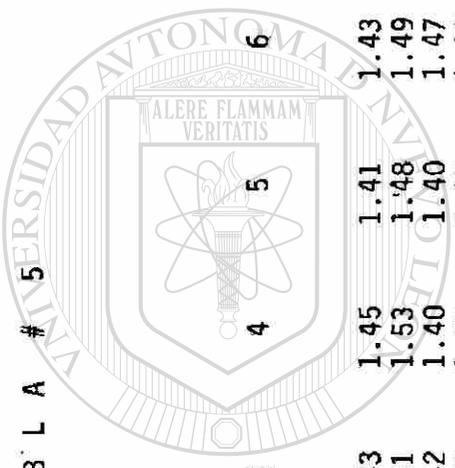
T A B L A # 4

MUESTRAS  
DE  
SANGRE  
/  
PERROS

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.37	1.41	1.57	2.05	1.54	1.57	1.57	1.45
2	1.41	1.43	1.53	2.01	1.55	1.57	1.55	1.48
3	1.42	1.39	1.58	2.10	1.57	1.56	1.50	1.48
4	1.47	1.39	1.55	2.08	1.47	1.41	1.38	1.38
5	1.35	1.39	1.61	2.02	1.56	1.56	1.39	1.39
6	1.39	1.43	2.05	2.15	1.55	2.00	1.54	1.54
7	1.45	1.49	2.18	2.34	1.56	2.05	1.59	1.56
$\bar{x}$	1.4	1.41	1.72	2.10	1.54	1.67	1.50	1.46
s	0.04	0.03	0.27	0.11	0.03	0.24	0.08	0.06
s2	0.001	0.001	0.06	0.01	0.009	0.05	0.006	0.004
t calculada	1.8	1.5	6.4	2.4	3.3	5.6	2.1	0.38
t tabulada	0.1	0.2	0.001	0.02	0.01	0.001	0.05	0.

VALORES DE TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO  
CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 50/SEG.

nivel de significancia ( $p < 0.05$ )\*  
confiabilidad 95%.



T A B L A # 5

MUESTRAS DE SANGRE PERROS

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1.37	1.41	1.43	1.45	1.41	1.43	1.41	1.42
2	1.45	1.49	1.51	1.53	1.48	1.49	1.5	1.47
3	1.40	1.40	1.42	1.40	1.40	1.47	1.45	1.43
4	1.40	1.42	1.45	1.43	1.44	1.42	1.43	1.41
5	1.47	1.51	1.52	1.42	1.51	1.53	1.51	1.45
6	1.37	1.45	1.58	1.58	1.51	1.51	1.50	1.47
7	1.51	1.51	1.44	1.49	1.57	1.57	1.51	1.51
$\bar{x}$	1.42	1.45	1.46	1.47	1.47	1.49	1.47	1.45
s	0.05	0.04	0.05	0.06	0.06	0.05	0.04	0.03
s2	0.002	0.002	0.003	0.003	0.003	0.002	0.002	0.001
t calculada	1.15	0	0.4	0.8	0.8	1.6	0.76	0
t tabulada	0.3	0.9	0.7	0.4	0.4	0.1	0.5	70.9

VALORES DE TIEMPO DE COAGULACION ACTIVA DO, CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 0.9 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (p < 0.05)\* confiabilidad 95%.

T A B L A # 6

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	21.67	21.53	24.40	24.79	23.53	23.44	21.49	21.08
2	18.65	19.37	21.34	21.48	22.51	22.06	22.94	16.81
3	19.54	20.36	21.99	23.15	22.52	24.32	20.24	21.17
4	21.54	21.33	23.62	23.33	22.53	20.32	22.63	22.04
5	18.56	19.96	21.01	21.29	21.10	20.36	18.21	18.21
6	18.10	17.96	21.40	21.26	20.02	19.78	19.93	21.03
7	20.81	21.27	22.80	21.80	21.29	20.98	20.42	19.41
$\bar{x}$	19.83	20.25	22.36	22.44	21.92	21.60	20.83	19.96
s	1.49	1.28	1.28	1.34	1.17	1.72	1.64	1.89
s <sup>2</sup>	1.90	1.42	1.42	1.55	1.19	2.55	2.33	3.06
t calculada	0.06	0.5	2.68	2.7	2.4	1.4	0.87	0.14
t tabulada	>0.9	0.6	0.02 *	0.02 *	0.02 *	0.2	0.4	0.9

VALORES DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 1 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (  $p < 0.05$  ) \*  
confiabilidad 95%.

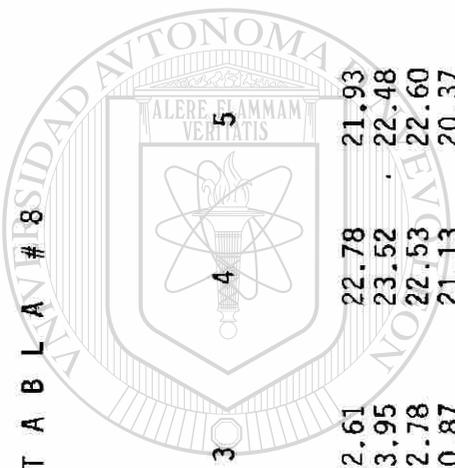
T A B L A # 7

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	19.54	20.31	22.57	23.03	22.73	21.01	19.32	18.71
2	18.73	18.23	21.08	21.42	20.87	20.67	19.53	18.45
3	20.45	21.05	24.10	23.81	23.46	22.91	22.74	21.32
4	19.01	19.72	21.65	21.90	21.16	21.73	20.48	19.64
5	19.23	20.44	22.31	22.16	21.53	20.81	20.74	19.72
6	19.37	19.12	21.48	21.53	20.48	21.12	19.47	18.83
7	20.86	21.57	23.83	23.85	22.65	23.56	22.89	21.17
$\bar{x}$	19.59	20.07	22.43	22.52	21.84	21.68	20.73	19.62
s	0.77	1.1	1.16	1.03	1.11	1.12	1.51	1.17
s <sup>2</sup>	0.51	1.06	1.15	0.91	1.06	1.08	1.96	1.17
t calculada	0.24	0.36	3	3.36	2.4	2.23	0.86	0.17
t tabulada	0.8	0.7	0.01*	<0.01*	0.03*	0.05*	0.4	0.9

VALORES DE TIEMPO DE TROMPLASTINA PARCIAL CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 20 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (  $p < 0.05$  ) \*  
confiabilidad 95%.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

T A B L A # 8

MUESTRAS DE SANGRE	1	2	3	4	5	6	7	8
PERROS								
1	20.34	20.52	22.61	22.78	21.93	21.22	20.32	19.47
2	21.16	21.71	23.95	23.52	22.48	21.65	21.03	20.31
3	19.72	20.32	22.78	22.53	22.60	23.46	21.74	20.52
4	18.55	18.43	20.87	21.13	20.37	19.81	18.52	18.47
5	19.34	19.59	21.32	21.91	20.83	20.72	19.63	19.76
6	19.62	19.27	21.83	21.46	20.71	19.93	19.13	18.13
7	20.41	21.14	23.72	23.69	23.21	23.57	22.57	22.04
$\bar{x}$	19.87	20.14	22.37	22.45	21.73	21.48	20.42	19.81
s	0.84	1.12	1.21	0.94	1.09	1.53	1.45	1.32
s2	0.61	1.08	1.26	0.77	1.03	2.02	1.8	1.49
t calculada	0.15	0.44	4.2	3.49	2.31	1.5	0.61	0.05
t tabulada	0.9	0.7	< 0.01 *	< 0.01 *	0.02 *	0.2	0.5	> 0.9

VALORES DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 50 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (  $p < 0.05$  ) \*  
confiabilidad 95%.

T A B L A # 9

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	20.47	19.58	21.23	19.80	18.76	19.03	19.94	20.45
2	17.92	17.85	18.95	20.51	20.28	20.42	21.70	20.02
3	18.97	19.02	19.81	20.31	19.52	20.48	19.35	19.89
4	21.17	21.11	21.07	21.93	21.03	20.77	20.35	21.09
5	19.31	20.55	22.06	23.03	20.71	20.81	21.67	20.98
6	20.55	21.37	22.38	22.09	20.21	21.59	20.21	19.97
7	19.48	19.58	20.72	21.31	20.78	21.03	20.32	19.75
$\bar{x}$	19.48	19.86	20.88	21.16	20.22	20.59	20.59	20.30
s	1.54	1.23	1.20	1.34	0.81	0.79	0.87	0.54
s2	2.04	1.31	1.24	1.59	0.56	0.53	0.65	0.25
t calculada	0.24	0.08	1.23	1.38	.63	1.16	1.09	0.85
t tabulada	0.8	> 0.9	0.3	0.2	0.5	0.3	0.3	0.4

VALORES DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 0.9 POR SEGUNDO.

nivel de significancia ( $p < 0.05$ ) \*  
confiabilidad 95%

T A B L A # 10

MUESTRAS  
DE  
SANGRE  
PERROS

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	9.05	8.53	10.38	9.35	9.35	9.16	9.48	9.27
2	8.53	8.85	8.45	8.83	9.26	8.78	8.77	8.32
3	9.30	9.48	10.48	10.17	10.22	9.44	9.22	9.47
4	10.01	9.85	9.61	9.49	9.54	9.33	9.64	9.88
5	9.97	9.97	10.03	9.82	9.87	8.65	9.56	8.86
6	10.24	10.10	10.20	10.47	9.63	9.47	9.47	9.21
7	9.28	9.41	9.81	9.41	9.41	8.67	8.36	8.49
$\bar{x}$	9.48	9.45	9.85	9.65	9.61	9.07	9.31	9.07
s	0.61	0.58	0.68	0.75	0.33	0.36	0.54	0.55
s2	0.32	0.29	0.40	0.48	0.09	0.11	0.25	0.25
t calculada	0.25	0.25	1.1	0.63	0.72	0.71	0.07	0.69
t tabulada	0.8	0.8	0.3	0.5	0.5	0.5	0.9	0.5

VALORES DE TIEMPO DE PROTROMBINA  
CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION -  
DE 1 POR SEGUNDO.

nivel de significancia ( $p < 0.05$ )\*  
confiabilidad 95%

T A B L A # 11

MUESTRAS  
DE SANGRE  
PERROS

	1	2	3	4	5	6	7	8
1	8.61	9.01	9.88	9.93	9.23	9.11	9.22	8.73
2	9.37	9.61	10.37	10.51	10.15	9.79	9.52	9.44
3	8.49	8.26	9.53	9.70	9.41	9.37	9.01	8.56
4	8.64	9.35	9.45	9.63	9.56	9.24	9.33	9.02
5	9.51	10.11	9.64	9.59	9.32	9.06	9.27	9.59
6	8.72	8.87	8.39	8.69	8.69	8.52	8.42	8.68
7	9.21	9.41	9.25	9.27	9.15	8.93	9.13	9.27
$\bar{x}$	8.93	9.22	9.50	9.61	9.35	9.14	9.07	9.04
s	0.41	0.58	0.60	0.56	0.44	0.39	0.38	0.40
s <sup>2</sup>	0.14	0.29	0.31	0.26	0.16	0.13	0.12	0.13
t calculada	1.05	0.27	0.19	0.16	0.02	0.51	0.71	0.73
t tabulada	0.3	0.8	0.9	0.9	0.9	0.6	0.5	0.5

VALORES DE TIEMPO DE PROTROMBINA  
CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION -  
DE 20 POR SEGUNDO.

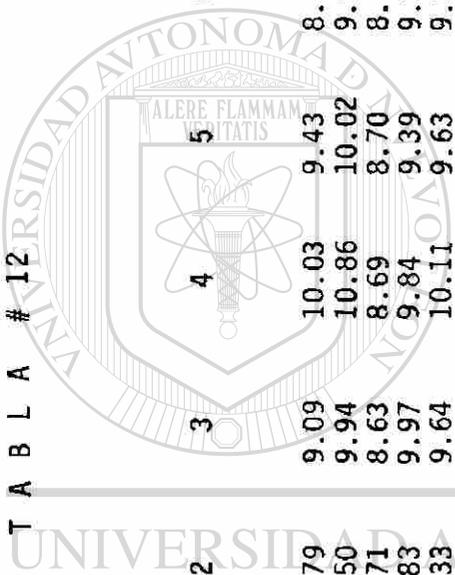
nivel de significancia ( $p < 0.05$ )\*  
confiabilidad 95%

T A B L A # 12

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	8.05	8.79	9.09	10.03	9.43	8.34	8.84	8.61
2	9.61	9.50	9.94	10.86	10.02	9.94	10.01	10.02
3	8.89	8.71	8.63	8.69	8.70	8.74	8.47	8.42
4	8.71	8.83	9.97	9.84	9.39	9.35	8.51	8.84
5	8.39	9.33	9.64	10.11	9.63	9.21	9.63	8.53
6	9.00	8.26	8.71	8.93	8.8	8.42	8.59	8.68
7	8.24	8.56	9.50	9.65	9.09	9.63	9.21	8.53
$\bar{x}$	8.69	8.85	9.35	9.68	9.29	9.09	9.03	8.80
s	0.52	0.42	0.55	0.73	0.46	0.60	0.6	0.55
s <sup>2</sup>	0.24	0.15	0.26	0.46	0.18	0.31	0.3	0.26
t calculada	1.5	1.25	0.2	0.7	0.12	0.56	0.72	1.2
t tabulada	0.2	0.2	0.8	0.5	0.9	0.6	0.5	0.3

VALOR DE TIEMPO DE PROTROMBINA  
CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION  
DE 50 POR SEGUNDO

nivel de significancia ( $p < 0.05$ )\*  
confiabilidad 95%.



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

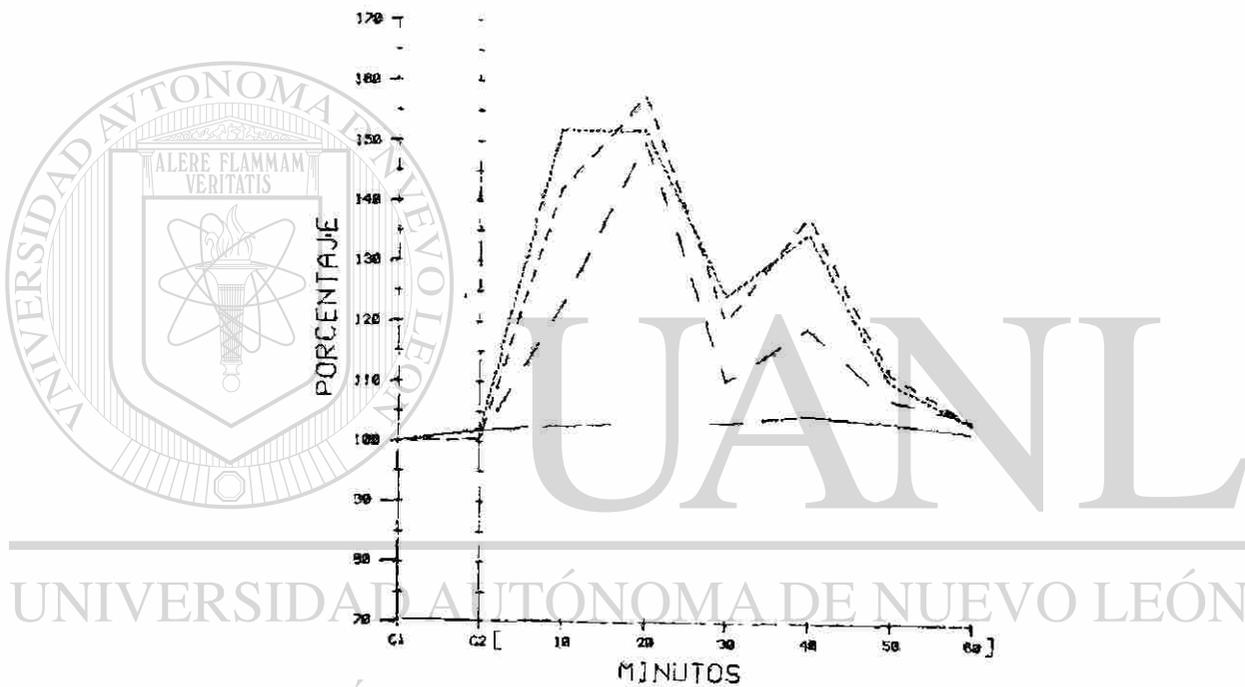
T A B L A # 13

MUESTRAS DE SANGRE PERROS	1	2	3	4	5	6	7	8
1	9.04	9.54	10.38	10.50	8.34	9.21	8.84	9.72
2	9.57	9.81	10.02	9.42	9.31	9.25	8.72	9.69
3	8.34	8.26	9.36	9.54	9.32	8.79	9.35	8.31
4	8.07	8.02	8.97	8.97	8.78	8.21	8.50	8.52
5	9.19	9.20	9.45	9.79	9.55	9.02	8.71	8.71
6	9.05	8.05	8.15	9.21	8.83	8.79	9.21	9.12
7	8.53	8.53	8.71	9.15	8.91	8.75	8.90	8.82
$\bar{x}$	9.01	8.9	9.29	9.51	9.0	8.86	8.89	8.9
s	0.52	0.73	0.76	0.51	0.41	0.35	0.29	0.55
s2	0.23	0.46	0.49	0.22	0.14	0.10	0.07	0.26
t calculada	0.78	0.9	0.1	0.41	0.87	1.17	1.2	1.3
t tabulada	0.5	0.4	0.9	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2

VALORES DE TIEMPO DE PROTROMBINA  
CON FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE  
0.9 POR SEGUNDO.

nivel de significancia (  $p < 0.05$  ) \*  
confiabilidad 95%.

\* 0.5 POR SEGUNDO  
 \* 1 POR SEGUNDO  
 \* 20 POR SEGUNDO  
 \* 50 POR SEGUNDO

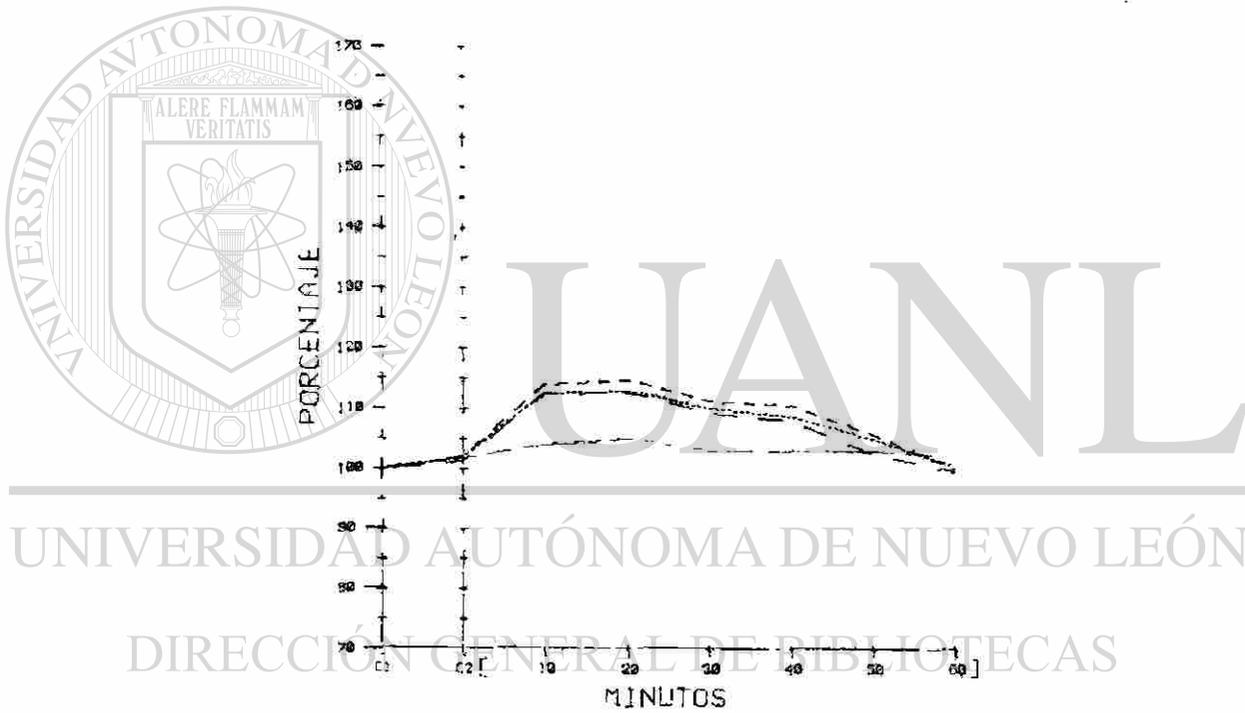


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

GRAFICA #1 CURVAS DE TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO CON  
 DIFERENTES FRECUENCIAS DE ESTIMULACION

( ) -> PERIODO DE ESTIMULACION

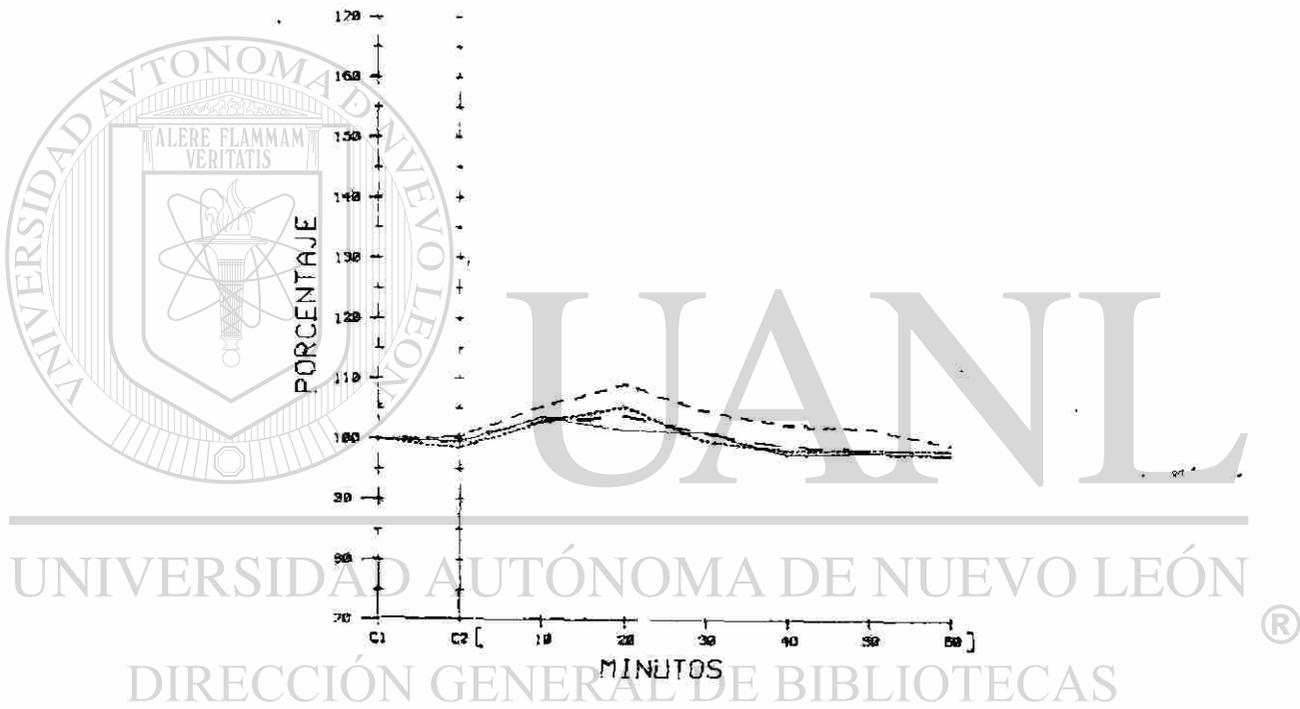
- - - - - 0.5 POR SEGUNDO  
 - - - - - 1 POR SEGUNDO  
 - - - - - 20 POR SEGUNDO  
 - - - - - 30 POR SEGUNDO



GRAFICA #2 CURVAS DE TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL CON  
 DIFERENTES FRECUENCIAS DE ESTIMULACION

1 ) 30 PERIODO DE ESTIMULACION

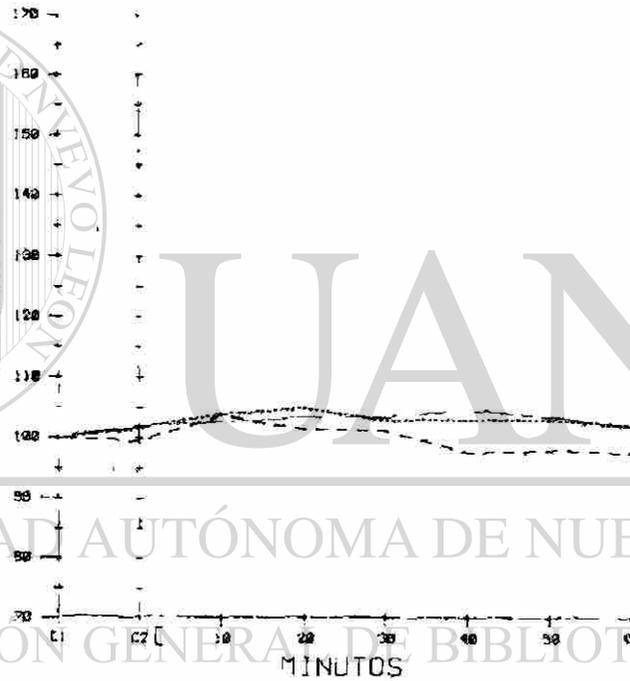
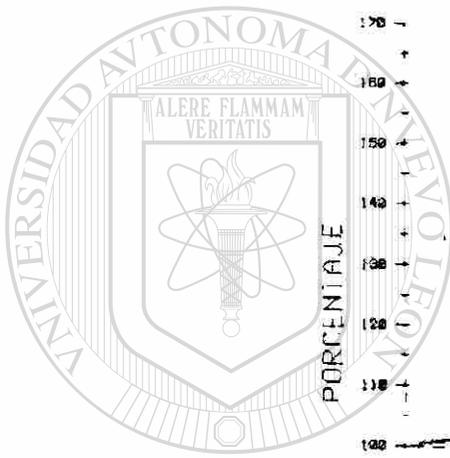
— 0.5 POR SEGUNDO  
 - - - 1 POR SEGUNDO  
 - · - · 20 POR SEGUNDO  
 - · - · 50 POR SEGUNDO



GRAFICA #3 CURVAS DE TIEMPO DE PROTROMBINA CON DIFERENTES  
 FRECUENCIAS DE ESTIMULACION

L 1 = 5 PERIODO DE ESTIMULACION

— TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO  
 - - - TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL  
 - - - TIEMPO DE PROTRORBINA

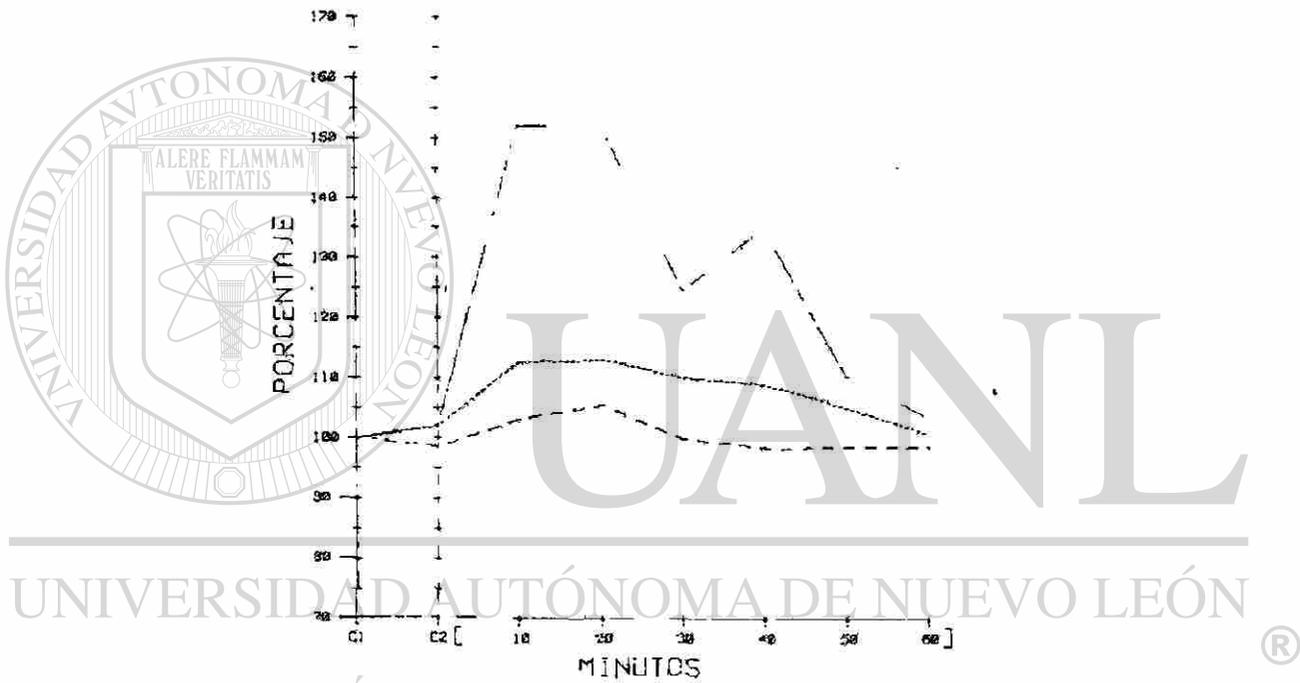


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

GRAFICA #4 CURVAS DE TRES PRUEBAS DE COAGULACION CON  
 FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 2,5 POR SEGUNDO  
 L 3 -> PERIODO DE ESTIMULACION

- - - - - TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO  
 - - - - - TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL  
 - - - - - TIEMPO DE PROTROMBINA

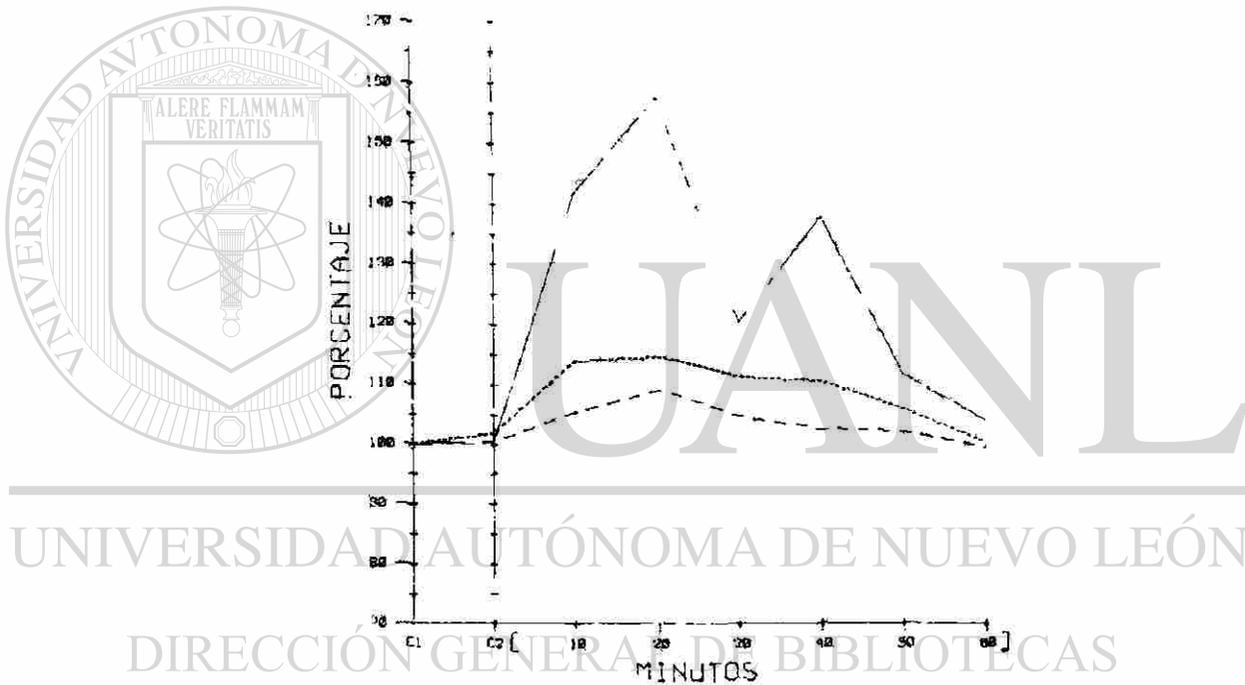


DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

GRAFICA DE CURVAS DE TRES PRUEBAS DE COAGULACION CON  
 FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 1 POR SEGUNDO

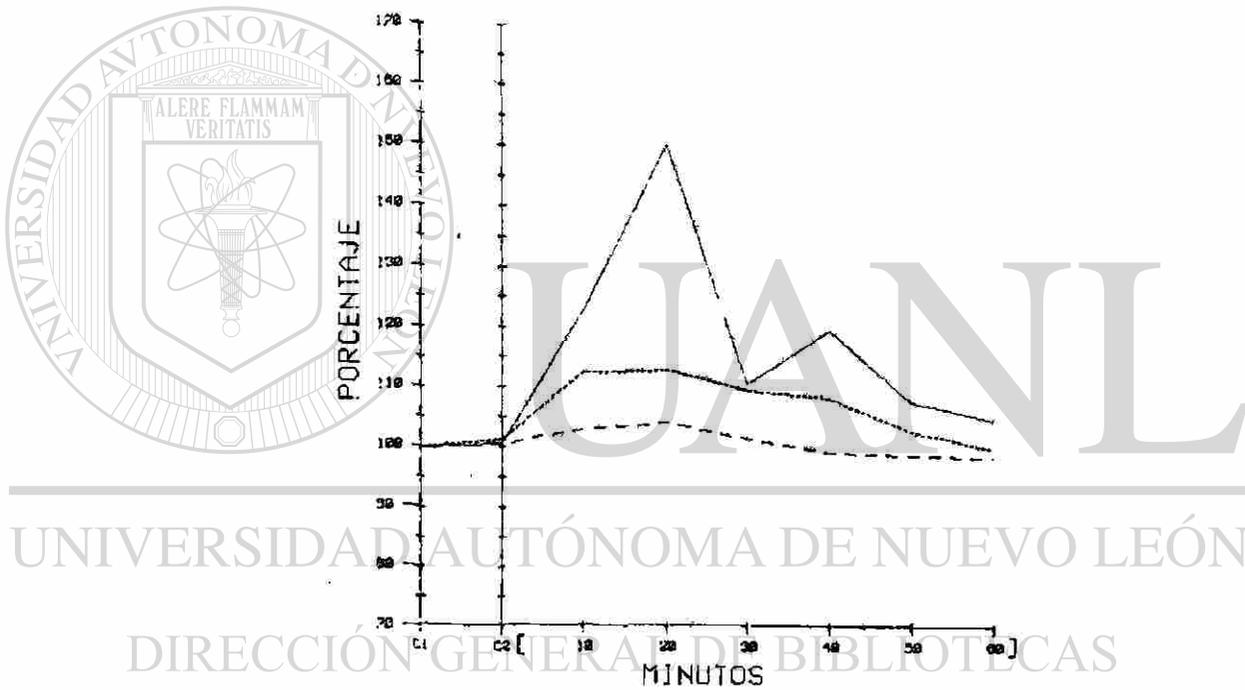
L => PERIODO DE ESTIMULACION

- - - - - TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO  
 - - - - - TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL  
 - - - - - TIEMPO DE PROTROMBINA



GRAFICA #6 CURVAS DE TRES PRUEBAS DE COAGULACION CON  
 FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 20 POR SEGUNDO  
 ( ) -> PERIODO DE ESTIMULACION

— TIEMPO DE COAGULACION ACTUANDO  
 - - - TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL  
 - - - TIEMPO DE PROTROMBINA



GRÁFICA #7 CURVAS DE TRES PRUEBAS DE COAGULACION CON  
 FRECUENCIA DE ESTIMULACION DE 50 POR SEGUNDO

2 -> PERIODO DE ESTIMULACION

## C A P I T U L O   I V

### DISCUSION Y CONCLUSIONES:

Las pruebas que seleccionamos para éste estudio - - (T.C.A., T.T.P. y T.P.) nos proporcionan una visión amplia sobre las diferentes fases del mecanismo de coagulación. figura #2. El T.C.A. proporciona un método particularmente sensible para el estudio del mecanismo de coagulación en especial de la vía intrínseca, excluyendo los factores VII, XIII y las plaquetas. El T.T.P. mide también la actividad de la vía intrínseca, y por lo tanto estudia los mismos factores que el T.C.A. Estas dos pruebas las encontramos alteradas, los tiempos de ambas pruebas se prolongan en nuestros experimentos, lo que indica que podemos estar frente a una falla de ésta vía, es decir, de uno o varios de sus factores - que son XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I. (Fig.3 y 4 resp.).

El T.P. reproduce la vía extrínseca de la coagulación, no incluye por lo tanto los factores VIII, IX, XI y XII que son exclusivos del mecanismo intrínseco. Tampoco permite apreciar alteraciones en la tromboplastina tisular, Ca, factor 3 plaquetario ya que se agrega al plasma durante el proceso de ejecución. El factor XIII, que actúa después de constituido el coágulo, no puede ser estudiado ya que la prueba termina una vez - que éste empieza a formarse. Esta prueba permaneció - sin alteraciones lo que nos demuestra la integridad de ésta vía y los factores que participan en ella, como -

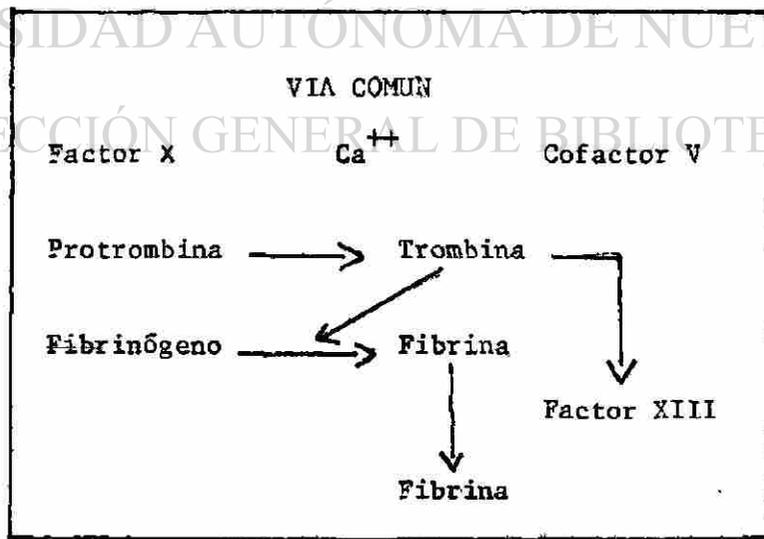
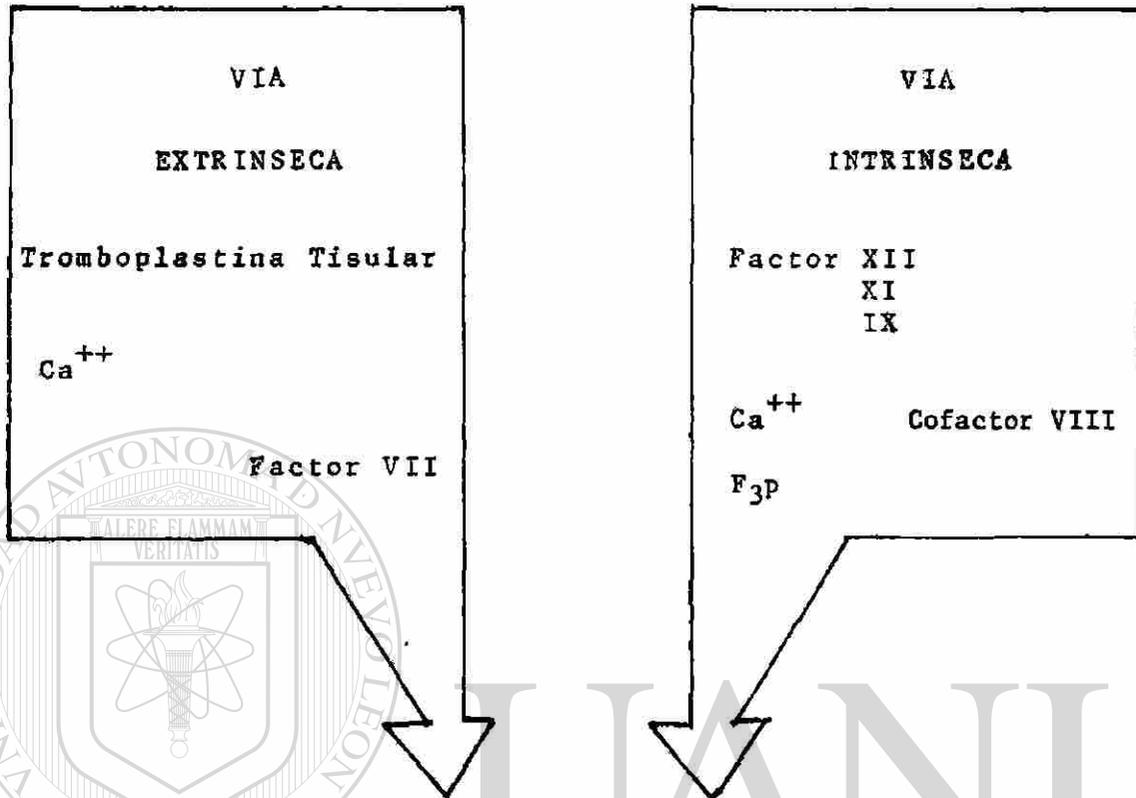
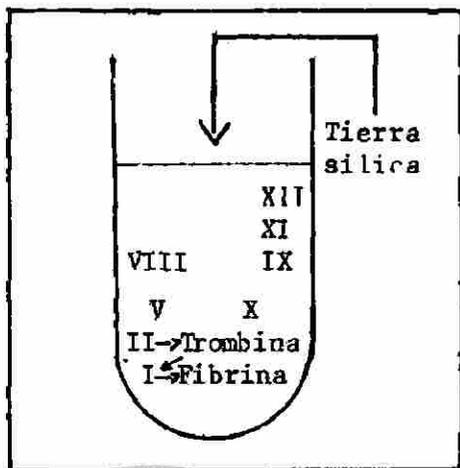
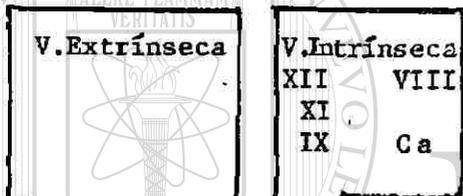


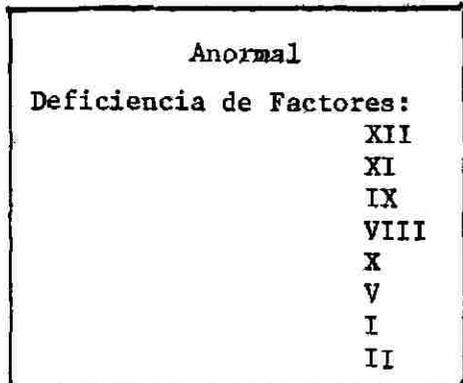
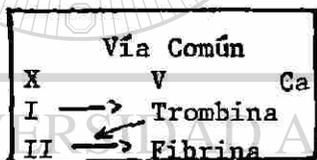
FIG. No. 2 COAGULACION SANGUINEA



El Tiempo de Coagulación Activado se lleva a cabo en un tubo de ensayo preparado previamente con tierra silica, ésta se desempeña como un factor de contacto que desencadena el mecanismo de coagulación.

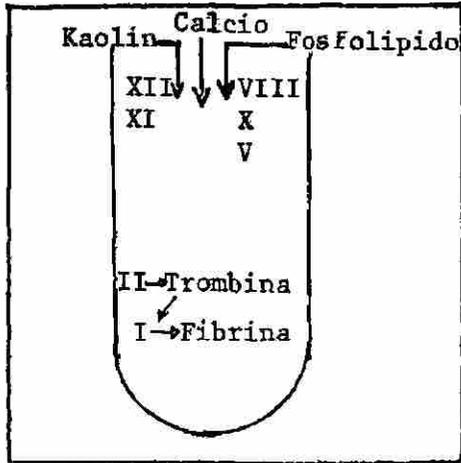


El Tiempo de Coagulación Activado por lo tanto reproduce la vía intrínseca de la coagulación y es normal en pacientes con deficiencia de factor VII.



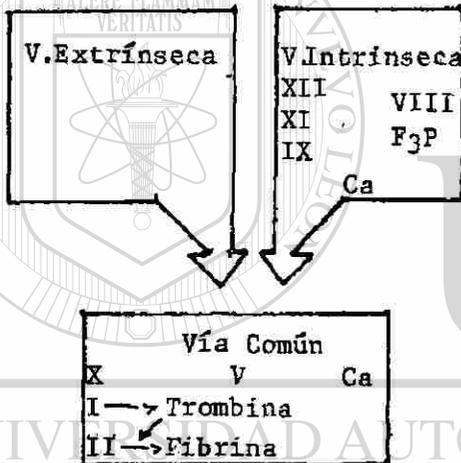
El Tiempo de Coagulación puede ser por lo tanto anormal si existe deficiencia de factores de la vía intrínseca.

FIG. No. 3 TIEMPO DE COAGULACION ACTIVADO



El Tiempo de Tromboplastina parcial se lleva a cabo agregando Kaolin y fosfolípido al plasma.

El Kaolin activa a los factores XII y XI. El fosfolípido substituye a las plaquetas en la activación del factor VIII por el factor XI y en la activación del X por el IX, VIII y V. La coagulación se inicia por adición del calcio.



El Tiempo de Tromboplastina parcial esencialmente reproduce el mecanismo intrínseco.

El único factor que no está involucrado en esta prueba es el VII, por lo tanto el T.T.P. es normal en pacientes con deficiencia de factor - VII.

(F<sub>3</sub>P = Factor 3 Plaquetario)

## DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Anormal:  
Deficiencia de Factores:  
XII  
XI  
IX  
VIII  
V  
X  
I  
II

El Tiempo de Tromboplastina parcial puede ser anormal en pacientes con deficiencia de factores: I, II, V, VIII, IX, X, XI y XII.

FIG. No. 4 TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

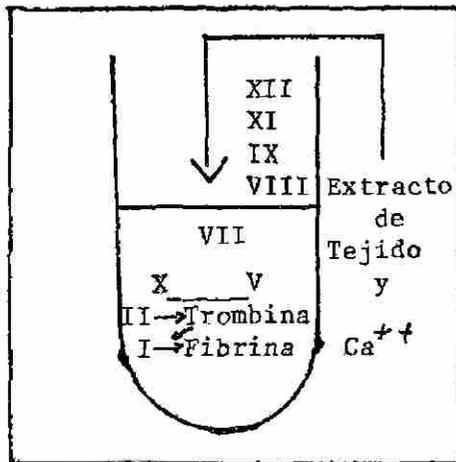
son el VII,X,V,II y I (Fig. No.5).

Estos datos nos permiten señalar un posible defecto localizado en la primera fase de la vía intrínseca del mecanismo de coagulación el cual puede ser único o múltiple. Los factores involucrados serían el VIII,IX,XI y ó XII.

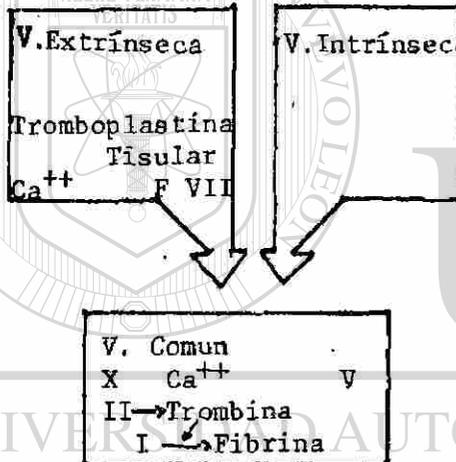
El hecho de encontrar valores aumentados del T.C.A. y en menor grado T.T.P., nos sitúa ante un proceso de hipocoagulabilidad de la sangre, es decir, la prolongación del proceso de la coagulación. En general puede decirse que la hipocoagulabilidad es debida a insuficiencia de alguno ó algunos de los procoagulantes normales, a la presencia de anticoagulantes que neutralizan a uno o varios procoagulantes y en algunas ocasiones puede deberse a un aumento marcado de la actividad fibrinolítica.

Por otra parte se han encontrado otros datos cuando se estimulan zonas vecinas a las que estimulamos nosotros, dentro de la misma ínsula. Resultados preliminares presentados por el Dr. J.R. Tavitas (3) indican que la estimulación en otras áreas de la ínsula de Reil, provoca cambios diferentes a los que nosotros estamos reportando. En algunos casos se observa hipercoagulabilidad durante la estimulación, en otros no se altera la coagulación durante la estimulación y al suspender ésta las alteraciones se presentan.

Estudios posteriores encaminados a esclarecer el



El tiempo de protrombina se realiza por adición de extracto de tejido y calcio al plasma. Esto inicia la coagulación por activación de factor VII, que activa al X, este en presencia de V convierte la protrombina en trombina y la trombina así producida transforma el fibrinógeno en fibrina.



El tiempo de protrombina, por lo tanto, brinca la vía intrínseca de la coagulación. y es normal en pacientes con deficiencia de factores XII, XI, IX y VIII.

## DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

- Anormal
- 1.- Deficiencia de factores VII, X, V, II y I
  - 2.- Inhibidores de Fibrinógeno - Fibrina
    - Heparina
    - Productos de degradación de Fibrina - Fibrinógeno.

El tiempo de protrombina, por consiguiente es anormal en pacientes con deficiencia de factores VII, X, V, II y I.

FIG. No. 5 TIEMPO DE PROTROMBINA

origen de éstas alteraciones deberán ser practicados - en el futuro. Estos deberán incluir pruebas especiales de coagulación como dosificación de factores de coagulación, pruebas de funcionamiento plaquetario y pruebas para detectar la presencia de inhibidores de la coagulación.

En relación con los mecanismos involucrados en la generación de las alteraciones detectadas en el curso de nuestros experimentos, nos permitimos plantear las siguientes hipótesis:

1) Un mecanismo humoral, es decir, la posibilidad de que durante la estimulación sea liberada una sustancia o grupo de sustancias que al actuar sobre un órgano blanco, posiblemente hígado o bazo, influyan en la síntesis y/o liberación de los factores de la coagulación.

2) Un mecanismo nervioso, que al recibir el estímulo eléctrico, genere impulsos que serían transmitidos probablemente hacia otras estructuras del sistema nervioso central (núcleos de hipotálamo, tálamo, tallo cerebral, etc.), siguiendo una vía descendente hacia órganos efectores periféricos. Un dato a favor de ésta hipótesis es el hecho de que la respuesta que obtenemos al estimular la ínsula sí se presenta desde una frecuencia de estimulación de 1 por segundo y está ausente a frecuencias de 0.9 por segundo o menores, lo que podría representar el nivel de -

disparo o umbral de las neuronas estimuladas.

- 3) Por último una combinación de ambos mecanismos, es - decir, uno mixto en el cual estarían implicadas, la liberación de alguna o varias sustancias y la generación de impulsos nerviosos para provocar las alteraciones hemostáticas.

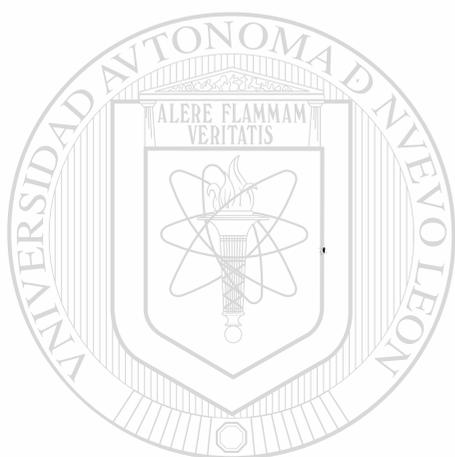
Nuestras observaciones expuestas hasta aquí nos permiten concluir que la ínsula de Reil puede ser un área del sistema nervioso central que regula de alguna manera la coagulación sanguínea; pudiendo tratarse de alguna porción que recibe información de otras estructuras del sistema nervioso central para llevar a cabo ésta - regulación; o bien que sea el sitio de origen de todo - un sistema de regulación del mecanismo hemostático.

La importancia de un sistema regulador de ésta índole hace imprescindible la continuación de las investi-

---

gaciones en ésta área. Pensamos que los hallazgos subsecuentes podrían aportar información valiosa ya que - nos permitirían ampliar nuestro conocimiento actual de la hemostasia hasta ahora manejando como una entidad - aislada, cuyas conexiones con el resto de los procesos fisiológicos permanecen casi totalmente en la obscuridad. Igualmente transcendental serían sus aplicaciones en la clínica ya que abrirían un amplio campo de - posibilidades terapéuticas y profilácticas en pacientes con traumatismo o cirugías de cráneo, frecuentemente

te complicadas con alteraciones en el mecanismo de -  
la coagulación.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## C A P I T U L O V

### RESUMEN:

Basados en los datos biliográficos decidimos estudiar los posibles cambios en la coagulación sanguínea cuando se estimula la Insula de Reil.

Para éste estudio se midieron Tiempo de Coagulación-Activado, Tiempo de Tromboplastina Parcial y Tiempo de-Protrombina, estimulando con 4 frecuencias diferentes.

Al aplicar estímulos eléctricos con frecuencia de 0,9 por segundo o menor las pruebas de coagulación no presentan cambios significativos, Si la frecuencia del estímulo aplicado es de 1,20, ó 50 por segundo, se prolonga el Tiempo de Coagulación Activado y el Tiempo de Tromboplastina Parcial, Esto nos sitúa ante un proceso de hipocoagulabilidad, es decir, la prolongación del proceso de coagulación. En general puede decirse que la hipocoagulabilidad es debida a insuficiencia de alguno o algunos de los procoagulantes normales (probablemente de lo que participan en la primera fase de la vía intrínseca), o la presencia de anticoagulantes que neutralizan a uno o varios procoagulantes.

## C A P I T U L O VI

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cannon, E.B.; Gray, H. Factors affecting the coagulation time of blood, II The hastening or retarding of coagulation by adrenalin injections. Amer. J. Physiol. 34:232-234 (1914).
- 2.- Cannon, W.B.; Mendenhall, W.L. Factors affecting the coagulation time of blood. III the hastening of coagulation by stimulating the splanchnic nerves. Amer J. Physiol. 34:243 (1914).
- 3.- J.R. Tavitas, J. Pisanty; R. Sepúlveda y H. Treviño.- Alteraciones del mecanismo de la coagulación por estimulación del lóbulo de la ínsula. Comunicación Preliminar. Rev. Mex. de Anestesiología 18: 105, - 1969.
- 4.- M.M. Tremsulet, M.T. Espagno, B. Boneu, J.P. Clarlet, - J. Espagno. Hipercoagulación en microcirugía. Neurochirurgie. Mar-Abr. 74: 20 (2): 171-3
- 5.- H. Benzer, G. Blumel, H. Brebber y F. Piza. Acerca de los trastornos de la coagulación consecutivos a lesiones e intervenciones sobre cerebro. Wien. Klin. Wschr. 75, 725-726 (1963).
- 6.- Correl, J.W. Central Neural structures and pathways important for control of blood clotting: Evidence for release of antiheparin factor. 5th. Europ. Conf. Microcirculation. Gothenburg 1968. Bilbao anat. No.10 pp. 433-441.

- 7.- Gunn C.G. and J.W. Hampton. CNS influence on plasma levels of factor VIII activity. Am. J. Physiology- 212 (1): 124-130, 1967
- 8.- R.H. Landaburu, C.A. Lo Presti, M.A. Hillar, D.E. Castellanos. Neurohumoral control of blood coagulation. II-Participation of hipothalamus and hipophysis. Acta Physiol. Lat. Am. 21: 74-80, 1971.
- 9.- Landaburu, R.H., Castellanos, D.E. Neurohumoral Control of blood coagulation: Participation of the Adrenals glands. Acta Physiol. Latino Americana.- 21:339-345, 1971.
- 10.- R.H. Landaburu, D.E. Castellanos, E. Giavendami, C.A. Lo Presti. Neurohumoral control of blood coagulation. I-Effects of adrebergic drugs or ACTH administration and stress. Acta Physiol. Lat. Am. 21 - 64-73, 1971.
- 
- 11.- Sakalov, E.I., Valkara, V.I. and Gastenko, V.P. Reactivity of the blood clotting system in healthy subjects during emotional stress. N.A. Senshko - Moscow Medical. Stomatological Institute Translated from Fizilogys Cheloneks. Vol.4 No.6, pp.1050-1053, Nov-Dic. 1978.
- 12.- J.W. Hampton, C.G. Gunn. Diencephalic mesencephalic regulation of plasma antihemophilic factor (factor VIII). The Physiologist: Vol.8, No.3, August 1965.

- 13.- A.K.Chepurov,A.A. Markosyn,Role of the cholinergic structures of the hipothalamus in the regulations of the blood clotting system. Byul.Eksp. Biol. Med. 63, No.4, 359-62 (1968).
- 14.- Miale,J.B.Laboratory Medicine Hematology. 5a.Ed. Mosby pp. 883-985, 1977.
- 15.- Lynch M.J.,Raphael S.S.,Mellar L.D.,Spare P.Métodos de Laboratorio. 2a. Edición.Interamericana.- pp. 806-845, 1972.
- 16.- Hirsh J., Brain E. Hemostasis and Thrombosis. - Churchill Livingston.New York. pp 3-27, 1979.
- 17.- Gómez A.Protocolo de Laboratorio, Técnicas de Hematología.Depto. de Patología Clínica. Hospital Universitario U.A.N.L., pp. 21-57, 1983.
- 18.- Hattersley,P.G.: Activated Coagulation Time of Whole Blood. JAMA 196 (5) pp. 436-440, 1966.
- 
- 19.- Parrao C.Hemostasia,Hemorragia y Trombosis. Instituto Mexicano de Hematologia. México, pp 3-33 y 51-72, 1980.
- 20.- M.P. Esnouf.Biochemistry of Coagulation. Recent Advances of Hematology. A.V.Hoffbrand. Churchill Livingston. pp. 288-299, 1982.
21. Hillman R.S.,Boggs D.R.,Wenkelstein A.,Harker L.A. Manual de Hematología. Editorial El Manual-Moderno,S.A. México. pp. 186-244, 1977.

QUANTI

