

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



Valoración del Uso de los Estrógenos Conjugados Naturales Durante el Proestro y el Estro en Ratas, Mediante Conteo Plaquetario, Tiempo de Protrombina y Tiempo de Tromboplastina Parcial.

T E S I S

Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A
JOSE MANUEL ARCE LICONA

Asesores:

M. V. Z. M. Sc. Luis Ocampo Camberos
M. V. Z. ph. D. Héctor Sumano López

México, D. F.

Octubre de 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pag.
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
HIPOTESIS Y OBJETIVO	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	16
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	26
LITERATURA CITADA	27

“VALORACION DEL USO DE LOS ESTROGENOS CONJUGADOS NATURALES DURANTE EL PROESTRO Y ESTRO EN RATAS, MEDIANTE CONTEO PLAQUETARIO, TIEMPO DE PROTROMBINA Y TIEMPO DE TROMOPLASTINA PARCIAL”.

Arce Licona, José Manuel

Autores: MVZ. Luis Ocampo Camberos

MVZ. Héctor Sumano López

RESUMEN

En el presente trabajo, se trató de determinar la influencia de los estrógenos conjugados naturales en la coagulación sanguínea de ratas, durante el proestro y estro, mediante conteo plaquetario, tiempo de protrombina, y tiempo de tromboplastina parcial. Se utilizaron un total de 40 ratas hembras, cepa Wistar en madurez sexual, con diferentes pesos, agrupándolas en cuatro lotes de 10 animales cada uno. Al lote A se le administró solución salina fisiológica estéril vía intramuscular durante el proestro, se le extrajo sangre por punción cardíaca, para determinar el tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial a los 30 minutos post-administración, para conteo plaquetario se tomó sangre mediante un pequeño corte en la punta de la cola. Al lote B se le administró 0.4 mg. de estrógenos conjugados naturales por vía intramuscular durante el proestro, extrayendo las muestras sanguíneas en la forma antes descrita y realizando las pruebas citadas. Al lote C se le dió el mismo tratamiento que al lote A, sólo que las pruebas se realizaron durante el estro. Al lote D se le dió igual tratamiento que al lote B,

sólo que las pruebas se realizaron durante el estro. Se encontró en los lotes tratados, un aumento en el número de plaquetas por mm^3 , lo cual fue altamente significativo ($p < 0.01$), una disminución en el tiempo de protombina, siendo significativo ($p < 0.05$) y disminución del tiempo de tromboplastina parcial, con resultado altamente significativo ($p < 0.01$). Además en el tiempo de protrombina se encontró una diferencia altamente significativa ($p < 0.01$) debida al efecto del ciclo estral. Se concluye en el presente trabajo que no hubo interferencia de los estrógenos liberados durante proestro y estro en la rata, en las pruebas de coagulación efectuadas en los lotes tratados con estrógenos conjugados naturales.

INTRODUCCION

Durante el proestro en la perra se observa un escurrimiento vaginal sanguinolento producido por la diapedésis de elementos sanguíneos en el endometrio uterino, el cual no está asociado con la ruptura de capilares en el endometrio. Al parecer, esta secreción está asociada con altos títulos de estrógenos, lo cual aunado a una elevación de los niveles de progesterona, desencadena en las hembras primates la menstruación, asociada a factores anticoagulantes aún no caracterizados (7, 12, 14, 17). Dichos sangrados pueden ser causados por la inyección de estrógenos y detenerse cuando se suspende su aplicación (14);

Por otro lado los estrógenos conjugados naturales producen cambios intravasculares y extravasculares que favorecen la coagulación sanguínea (16). Esta aparente contradicción da lugar a la siguiente interrogante; ¿por qué razón los estrógenos en la perra no favorecen la coagulación del sangrado vaginal, siendo que se encuentran en su nivel más alto durante el proestro?

Especialistas en diversos campos de la medicina han utilizado estrógenos por vía intravenosa durante años, para controlar el sangrado (4, 7), por lo cual se ha reportado que la inyección intravenosa de los estrógenos conjugados se usa en control de sangrados quirúrgicos en el hombre (6, 13).

El control del sangrado capilar es de gran importancia en ciertos procesos quirúrgicos, como durante cirugías del tracto urogenital, don-

de se reduce la pérdida de sangre, en operaciones donde predomina el sangrado capilar, para lo cual se ha utilizado además de los estrógenos; la Furosemida en prostatectomías transuretrales, la cual promueve una diuresis post-operatoria, el ácido epsilon amino caproico, (inhibidor de la actividad fibrinolítica) que ha demostrado ser efectivo en la reducción de la pérdida sanguínea en prostatectomías (6).

En los últimos años han aparecido reportes en la bibliografía médica americana y europea, reforzando la práctica del uso de los estrógenos administrados parenteralmente en el control del sangrado espontáneo de varios sitios. En estos reportes se hace especial referencia al sangrado post-operatorio en tonsilectomías, así como en el caso de epixtásis (4, 17).

Kocks y Cols. (16) trataron a pacientes que sufrían de telangiectasia hereditaria con dosis elevadas de estrógenos y lograron resultados alentadores (16). Jacobson (4), reportó el tratamiento con éxito de más de 300 pacientes con epixtásis con la administración parenteral de estrógenos (4). Asimismo Johnson (10) indicó que los estrógenos tenían gran popularidad en el control de sangrados uterinos (10).

Fox (4), encontró que el uso de los estrógenos conjugados naturales era sumamente efectivo para el control de la hemorragia en un estudio realizado a pacientes en los que se efectuó tonsilectomía y/o adenoidectomía (4).

Manrique (11), utilizó satisfactoriamente los estrógenos conjugados naturales en cirugías del corazón, para controlar el sangrado excesivo (11).

Gray y Polakow (6), realizaron un estudio en pacientes sometidos a prostatectomías transuretrales, administrando a un grupo de pacientes solución salina fisiológica intravenosamente y al otro grupo estrógenos conjugados naturales, la conclusión fue la siguiente: el grupo control mostró un incremento significativo en la pérdida de eritrocitos, no así el grupo tratado con estrógenos conjugados (6).

Sin embargo, McGovern y Cols, (13), encontraron que a los sujetos a los cuales se les administró estrógenos conjugados no mostraron cambios significativos en los niveles de protrombina, factor V y proconvertina, que excedieran de los obtenidos del grupo control, a los cuales se les administró solución salina fisiológica (13).

Experimentos en el laboratorio, parecen indicar que los estrógenos conjugados, y el sulfato de estriol, tienen un papel adicional en el control del sangrado de algunos casos de trombocitopenia y trombocitopatías. Esto indicaría, que la administración intravenosa de dosis de 20 mg de estrógenos conjugados, es seguida por una elevación en el número de plaquetas, y por un aumento en la actividad del factor plaquetario 3. Estas observaciones aunadas al hecho bien establecido, de que en muchas mujeres se producen hematomas fácilmente, cerca del tiempo del período menstrual, puede relacionarse con la anomalía en las plaquetas, como se ha visto en trombocitopatías del mismo origen, además de que hay un deterioro en el consumo de protrombina durante la coagulación, así como una pobre producción de tromboplastina (19).

Los estrógenos conjugados naturales, provocan elevación de los valores de protrombina, así como también una depresión en la antitrombina, contenida en el plasma, lo que incrementa la cantidad potencial de trombina disponible, y también tiende a hacerlo más efectivo. Esto, permite a la trombina manifestarse en múltiples funciones en el proceso de coagulación en un alto grado, particularmente en presencia de grandes cantidades de globulina aceleradora (4, 10).

Se ha probado que los estrógenos conjugados inhiben la actividad fibrinolítica y su administración provoca una elevación del fibrinógeno en la sangre (1). Durante la menstruación hay disminución en la formación de fibrinógeno, con la cifra más baja de estrógenos, siendo esta una explicación parcial de la escasa coagulación de la sangre menstrual (16).

Harrison (16), mostró que aumentaba la tendencia al sangrado de la telangiectasia hereditaria, antes del período menstrual, después de

la menopausia o de la ovariectomía y sugiere que esto se debe a la disminución de la cifra de estrógenos circulantes (16).

Otros investigadores han estudiado la substancia fundamental o intercelular, que se puede considerar como un equilibrio sol-gel, sus principales componentes son los ácidos mucopolisacáridos y las proteínas. Además de las fibras de colágena y reticulina, las células primitivas del mesenquima, los mastocitos y los macrófagos se encuentran en ella (8, 16).

Schiff y Burns (16), llegaron a la conclusión, que el aumento en ácidos mucopolisacáridos y alrededor de los capilares, unido a la desviación del equilibrio sol-gel hacia el estado gel más sólido, era probablemente los responsables del efecto de los estrógenos por vía intravenosa (16, 19).

En contradicción a lo esperado para estrógenos, Stambler y Warner (4), reportaron alteraciones de los factores de coagulación, coincidiendo con cambios fisiológicos en los niveles de hormonas estrogénicas, así como una elevación en la actividad antitrombínica (tipo heparina) con la administración de estrógenos sintéticos (4).

Por otro lado y nuevamente en contradicción, se ha reportado que el estradiol y el estilbestrol inducen grandes cambios en la médula ósea, más el primero que el segundo, provocando una trombocitopenia. Grandes dosis de estrógenos naturales o sintéticos pueden provocar púrpura hemorrágica, marcada leucocitosis, seguida de leucopenia y anemia progresiva (15, 18).

En forma paradójica, se ha observado que hay una mayor pérdida de sangre en cirugías del tracto genital en perras (histerectomías y ovariectomías), que están en estro y en proestro (*). Estas observaciones aunadas a reportes previos (4, 15, 18), añaden confusión al papel de

(*) Comunicaciones personales; MVZ. Ma. del Carmen Carbonell E., MVZ. Ph. D. Héctor Sumano López, MVZ. M. Sc. Luis Ocampo Camberos, MVZ. M. Sc. Isidro Castro Mendoza.

los estrógenos en los factores de la coagulación y por ende en la coagulación misma, por lo que resultaría conveniente contribuir al entendimiento del efecto de los estrógenos en la coagulación.

HIPOTESIS

Los estrógenos conjugados naturales provocan cambios intravasculares y extravasculares en favor de la coagulación al poco tiempo de ser administrados, por lo que deberán comportarse en igual forma al coexistir en la sangre con estrógenos naturales producidos por el organismo, en el proestro y estro en ratas.

OBJETIVO

Se valorará la acción de los estrógenos conjugados naturales (sulfato sódico de estrógenos, obtenido de yeguas gestantes), durante el proestro y estro en ratas, observando si se alteran los valores normales de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial.

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio se utilizaron un total de 40 ratas hembras, cepa Wistar en madurez sexual, con pesos entre 125 y 250 grs., proporcionadas por el bioterio del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, las cuales se agruparon en cuatro lotes de 10 animales cada uno, denominándolos como lotes A, B, C y D. Se colocó cada lote en jaulas separadas, se les proporcionó agua y alimento tipo comercial ad-libitum. Se identificaron los animales con muescas en la oreja derecha con el número individual.

A todos los animales les fue practicada citología vaginal exfoliativa, de acuerdo a la técnica descrita por Hafez (9).

Ya detectados los animales que se encontraban en estro o proestro se les anestesió con éter, y se obtuvo la muestra sanguínea por punción cardiaca de 0.9 ml, con aguja del 21 y de 1.5 pulgadas, utilizando jeringa insulínica, conteniendo esta 0.1 ml de citrato de sodio al 3.8% como anticoagulante. Se depositó la muestra en un tubo de ensayo de plástico (para centrifugadora). Se colocaron en la centrifugadora a 2,000 R.P.M. durante cinco minutos. El plasma fue separado de inmediato a un tubo de ensayo de 13 X 10 mm y se mantuvo en refrigeración entre 2 - 8 °C, realizando las pruebas antes de dos horas.

Las muestras sanguíneas se trabajaron para determinar el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial.

Para determinar el tiempo de protrombina, se colocó 0.1 ml de plasma en el fondo de un tubo de ensaye de 13 × 10 mm, sometiendo a calentamiento en baño maría a 37 °C por dos minutos, se le añadieron 0.2 ml de la mezcla de tromboplastina activada*-cloruro de calcio 0.02 M, previamente calentada. Simultáneamente se accionó el cronómetro, se agitó el tubo repetidamente deteniéndose el cronómetro hasta observar el primer filamento de fibrina formado.

Para determinar el tiempo de tromboplastina parcial se colocó 0.1 ml de tromboplastina parcial líquida activada** en un tubo de ensaye de 13 × 10 mm, sometiendo a calentamiento en baño maría a 37 °C por dos minutos. Se agregó 0.1 ml de cloruro de calcio 0.02 M, previamente calentada y se accionó el cronómetro, deteniendo este, al observar el primer filamento de fibrina formado.

Además se obtuvo sangre con un corte en la punta de la cola, para determinar la cantidad de plaquetas por mm³, según el método directo, descrito por Schalm y Cols (15).

A los animales del lote A, durante el proestro, se les administró 0.3 ml de solución salina fisiológica estéril, vía intramuscular. A los 30 minutos se obtuvieron las muestras sanguíneas (en la forma anteriormente descrita). Procediendo antes de dos horas a realizar las pruebas.

Igualmente a los animales del lote B, al detectarse en proestro, se les administró 0.4 mg de estrógenos conjugados naturales*, de acuerdo a la dosis empleada en el trabajo hecho por Schiff y Burns (16). A los 30 minutos se obtuvieron las muestras sanguíneas (en la forma antes descrita). Procediendo antes de dos horas a realizar las pruebas.

A los animales del lote C, al detectarse en estro, se les administró 0.3 ml de solución salina fisiológica estéril, vía intramuscular, realizando el mismo procedimiento que con el lote A.

(*) Tromboplastina activada. Lab. Lafón, S.A.

(**) Tromboplastina parcial líquida activada. Lab. Lafón, S.A.

(*) Premarin inyectable. Lab. Ayerst, S. de R. L.

A los animales del lote D, al detectarse en estro, se les administró 0.4 mg de estrógenos conjugados naturales, vía intramuscular, realizando el mismo procedimiento que con el lote B.

Los resultados se trabajaron de acuerdo al método estadístico de análisis de varianza, con un modelo factorial 2×2 .

	c/estrógenos conjugados naturales (b ₁)	c/solución salina fisiológica (b ₀)
Proestro (a ₁)	a ₁ b ₁	a ₁ b ₀
Estro (a ₀)	a ₀ b ₁	a ₀ b ₀

$$\begin{aligned}
 a_1b_1 - a_0b_1 &= \text{efecto del factor a con el nivel de } b_1 \\
 a_1b_0 - a_0b_0 &= \text{" " " a " " " " } b_0 \\
 a_1b_1 - a_1b_0 &= \text{" " " b " " " " } a_1 \\
 a_0b_1 - a_0b_0 &= \text{" " " b " " " " } a_0
 \end{aligned}$$

De acuerdo al Modelo Lineal:

$$Y_{ijk} = u + b_i + t_j + (bt)_{ij} + e_{ijk}$$

Donde Y_{ijk} = cada una de las 40 observaciones de las variables dependientes (número de plaquetas, tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial).

- u = la media general que es una constante.
- b_i = efecto del tipo de fármaco ($i = 1,2$)
- t_j = efecto del período del ciclo estral ($j = 1,2$)
- $(bt)_{ij}$ = interacción entre el fármaco usado y el período del ciclo estral en que se aplica.
- e_{ij} = error aleatorio, NID ($0, \sigma^2$)

RESULTADOS

Número de plaquetas

Como se puede observar en el cuadro 1, el lote A el cual era control y se encontraba en proestro, tuvo una media de $256,700 \pm 80,400$ plaquetas por mm^3 . El lote B, que también se encontraba en proestro, se le administró estrógenos conjugados naturales y tuvo una media de $363,500 \pm 181,454$ plaquetas por mm^3 . El lote C que se encontraba en estro y era control, tuvo una media $300,200 \pm 141,747$ plaquetas por mm^3 . El lote D que se encontraba igualmente en estro, se le administró estrógenos conjugados naturales y tuvo una media de $469,800 \pm 165,499$ plaquetas por mm^3 . Se puede observar un aumento en el número de plaquetas en los lotes con administración de estrógenos conjugados naturales, a diferencia de los lotes controles, lo cual fue altamente significativo ($p < 0.01$), debiéndose al efecto del tratamiento por la administración de estrógenos conjugados naturales, como se observa en el cuadro 2.

CUADRO 1

Medias y Desviación Estandar de la cuenta plaquetaria en mm^3 , de 10 lecturas sanguíneas por lote, de ratas en proestro y estro, 30 minutos después de la administración de estrógenos conjugados naturales.

	solución salina fisiológica	estrógenos conjugados naturales
Proestro	Lote A \bar{X} 256,700 D.E. 80,400	Lote B \bar{X} 363,500 D.E. 181,454
Estro	Lote C \bar{X} 300,200 D.E. 141,747	Lote D \bar{X} 469,800 D.E. 165,499

CUADRO 2

Análisis de varianza para comprobar el significado de las diferencias en los valores de la variable dependiente: número de plaquetas por mm^3 .

FUENTE DE VARIACION	SC	gl	CM	F
Ciclo estral (A)	56100.1	1	56100.1	2.32
Estrógenos conjugados (B)	190992.4	1	190992.4	7.91**
Interacción (AB)	9859.6	1	9859.6	0.40
Error	868725.7	36	24131.26	

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tiempo de protrombina

El cuadro 3, muestra que el lote A, que se encontraba en proestro y era control tuvo una medida de 14.21 ± 0.59 segs. y el lote B que igualmente se encontraba en proestro, le fue administrado estrógenos conjugados naturales y tuvo una media de 13.8 ± 1.07 segs. El lote C que se encontraba en estro y era control, tuvo una media de 13.18 ± 1.13 segs., y el lote D que igualmente se encontraba en estro le fue administrado estrógenos conjugados naturales y tuvo una media de 11.73 ± 1.49 segs. La disminución en los tiempos de los lotes con administración de estrógenos conjugados naturales, a diferencia de los lotes controles, fue altamente significativo ($p < 0.01$), debido al efecto del ciclo estral y fue significativo ($p < 0.05$) al efecto de los estrógenos conjugados naturales, esto se puede observar en el cuadro 4.

CUADRO 3

Medias y Desviación Estandar del tiempo de protrombina en segs. de 10 lecturas sanguíneas por lote, de ratas en proestro y estro, 30 minutos después de la administración de estrógenos conjugados naturales.

	solución salina fisiológica	estrógenos conjugados naturales
Proestro	Lote A \bar{X} 14.21 D.E. 0.59	Lote B \bar{X} 13.8 D.E. 1.07
Estro	Lote C \bar{X} 13.18 D.E. 1.13	Lote D \bar{X} 11.73 D.E. 1.49

CUADRO 4

Análisis de varianza para comprobar la significación de las diferencias en los valores de la variable dependiente; tiempo de protrombina.

FUENTE DE VARIACION		SC	gl	CM	F
Ciclo estral	(A)	24.025	1	24.025	17.16**
Estrógenos conjugados	(B)	8.649	1	8.649	6.17*
Interacción	(AB)	2.704	1	2.704	1.93
Error		50.406	36	1.4	

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Tiempo de tromboplastina parcial

En el cuadro 5, se observa que el lote A, el cual estaba en proestro y era control, tuvo un tiempo medio de 29.43 ± 8.41 segs., y el lote B que también se encontraba en proestro, se le administró estrógenos conjugados naturales y tuvo un tiempo medio de 23.53 ± 3.77 segs. El lote C que se encontraba en estro y era control, tuvo un tiempo medio de 27.61 ± 5.76 segs., y el lote D que también se encontraba en estro, se le administró estrógenos conjugados naturales, tuvo un tiempo medio de 23.18 ± 1.68 segs. Aparentemente los estrógenos conjugados naturales disminuyeron el tiempo medio de tromboplastina parcial en comparación con los lotes controles, esta disminución fue altamente significativa ($p < 0.01$), lo cual puede observarse en el cuadro 6.

CUADRO 5

Medias y Desviación Estandar del tiempo de tromboplastina parcial en segs., de 10 lecturas sanguíneas por lote, de ratas en proestro y estro, 30 minutos posteriores a la administración de estrógenos conjugados naturales.

	solución salina fisiológica	estrógenos conjugados naturales
Proestro	Lote A \bar{X} 29.43 D.E. 8.41	Lote B \bar{X} 23.53 D.E. 3.77
Estro	Lote C \bar{X} 27.61 D.E. 5.76	Lote D \bar{X} 23.18 D.E. 1.68

CUADRO 6

Análisis de varianza para comprobar el significado de las diferencias en los valores de la variable dependiente: tiempo de tromboplastina parcial.

FUENTE DE VARIACION		SC	gl	CM	F
Ciclo estral	(A)	11.77	1	11.77	0.34
Estrógenos conjugados	(B)	266.77	1	266.77	7.91**
Interacción	(AB)	5.402	1	5.402	0.16
Error		1213.587	36	33.710	

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

DISCUSION

Número de plaquetas

El aumento encontrado en el número de plaquetas en el presente trabajo, posterior a la administración de estrógenos conjugados naturales, tanto en animales que se encontraban en proestro como los que estaban en estro, fue altamente significativo ($p < 0.01$), debiéndose al efecto de los estrógenos conjugados (cuadro 2), y concuerda con lo indicado por Stefanini y Dameshek (19), que indica que en algunos casos de trombocitopenias y trombocitopatías, el sulfato de estriol y los estrógenos conjugados son capaces de mejorar el control de sangrados en humanos. En contraste Schalm y cols. (15), informan que grandes dosis de estilbestrol y estradiol provocan una trombocitopenia en perros, asimismo lo informa Sollman (18), sin especificar con que tipo de estrógenos, ni en que especie.

Tiempo de protrombina

Se detectó un tiempo medio menor, en los animales tratados con estrógenos conjugados naturales, que se encontraban en proestro y estro, en comparación con los lotes no tratados, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$), lo cual se debió al efecto del tratamiento con estrógenos conjugados. Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos por Johnson (10), que indica haber detectado una elevación en los valores de protrombina en perros, posterior a la administración de estrógenos conjugados. Por otro lado Stambler y

Warner (4), indican haber encontrado una actividad antitrombínica, aunque con la administración de estrógenos sintéticos.

El análisis estadístico (cuadro 4), indica que la disminución del tiempo de protrombina se debió en mayor proporción al efecto del ciclo estral, lo cual fue altamente significativo ($p < 0.01$), que al efecto del tratamiento con estrógenos conjugados naturales. Lo anterior, hace pensar que hubo un efecto sinérgico entre los estrógenos liberados por las ratas durante estos períodos y los administradores parenteralmente, aunque no hubo diferencia significativa en la interacción de ambos.

Cabe señalar que los tiempos encontrados con ambos tratamientos difiere a los informados por Fowler y cols. (3), los cuales utilizaron ratas cepa Wistar, que anestesiándolas con éter obtuvieron un tiempo medio de 10.5 ± 0.09 segs., y con $\text{CO}_2: \text{O}_2$ de 10.7 ± 0.08 segs. Es probable que la diferencia se deba a la forma de preparación y calidad de la materia prima empleada para elaborar el reactivo (tromboplastina parcial). También se puede deber, al sitio de donde se extrajo la muestra, que para el mencionado trabajo fue del seno orbital.

Tiempo de tromboplastina parcial

Se encontró un valor medio menor de los lotes con tratamiento (estrógenos conjugados) que se encontraban en proestro y estro, en comparación con los no tratados, lo cual fue altamente significativo ($p < 0.01$), esta diferencia fue debida al efecto del tratamiento por los estrógenos conjugados naturales (cuadro 6).

Ahora bien los valores medios de los tiempos de tromboplastina parcial encontrados en el presente trabajo, difieren del reportado por Fuller y Woodman (5), que fue de 17.88 segs., aunque en este artículo trabajaron con ratas cepa Sprague-Dawley, realizando la prueba por un método automático, sin especificar el sitio de obtención de la muestra, ni la técnica empleada para ello, e igualmente se desconoce la forma de preparación y la materia prima utilizada en la elaboración del reactivo empleado (tromboplastina parcial).

Los resultados obtenidos no son comparables con otros, en donde en forma similar se considere la administración de estrógenos conjugados naturales, durante el proestro y estro, realizando las pruebas aquí efectuadas.

Los estrógenos liberados durante el proestro y estro en la rata, difieren poco en su estructura química a los de la perra, aún así sería aventurado el afirmar que los resultados obtenidos aquí, serían los mismos que en la perra por las consideraciones hechas al principio del presente trabajo. Se estima de interés, una valoración similar en la especie canina, tomando en cuenta la poca coagulabilidad del exudado vaginal presente durante el proestro.

CONCLUSIONES

Dado los resultados obtenidos, en las tres pruebas efectuadas, se concluye, que los estrógenos liberados durante el proestro y estro en la rata, no interfirieron con las pruebas de coagulación efectuadas al administrar parenteralmente estrógenos conjugados naturales.

Ya que el efecto del ciclo estral en la prueba de tiempo de protrombina fue altamente significativo ($p < 0.01$), podría pensarse en un posible efecto sinérgico entre los estrógenos liberados por la rata y los administrados parenteralmente, aunque esto podría descartarse al no encontrar una diferencia significativa en la interacción del ciclo estral y los estrógenos conjugados naturales.

LITERATURA CITADA

1. American Physiology Society: Handbook of Physiology, section two; Circulation, Vol. II, 1204, (1965).
2. Archer R. K. and Riley: Standardized method for bleeding rats. *Laboratory Animals*. 15: 25 — 28, (1981).
3. Fowler J. S. L., Brown J. S. and Flower E. W.: Comparison between ether and carbon dioxide anaesthesia for removal of small blood samples from rats. *Laboratory Animals* 14:275 — 278, (1980).
4. Fox S. L.: Critical evaluation of use of conjugated estrogens to control hemorrhage following tonsilectomy and adenoidectomy. *Eye, ear, nose and throath*, 39:251-258, (1960).
5. Fuller J. and Woodman D. D.: Evaluation of a 2 stage automated coagulo-meter for multispecies studies. *Laboratory Animals*. 15: 53 — 55, (1981).
6. Gray N. and Polakow E. S.: A study of Premarin intravenous and its influence on blood loss during transurethral prostatectomy. *J. Int. Med. Res.*, 7:96-99. (1979).
7. Guyton A. C.: Fisiología Humana, 4a. ed., 425-426. Editorial Interamericana, 1975.
8. Ham A. W.: Histology, 6th ed., 216-217. J. B. Lippincott Co., 1969.
9. Hafez F. S. E.: Reproduction and Breeding techniques for laboratory animals, 1st ed., 302. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.

10. Johnson J. F. Changes in plasma prothrombin, ac globulin and antithrombin concentration following intravenous administration of estrogens. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 94:92-94. (1957).
11. Manrique R. S.: Management of bleeding surgery involving extracorporeal circulation. *Records of the International Congress of Cardiology*, 1-12, Lima, Perú. (1968).
12. McDonald L. E.: *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 2th ed, 295-296, Lea and Febiger 1977.
13. McGovern J. J., Bunker J. P., Golstein R. and Stes J. W.: Effect of Strogens on the coagulation mechanism. *J. A. M. A.*, vol. 175, 11:1011-1012 (1961).
14. Nalbandoy A. V.: *Reproductive Physiology*. 2th. ed., 141-142. W. H. Freeman and Co., 1964.
15. Schalm O. W., Jain N. C. and Carrol E. J.: *Veterinary Hematology*. 3th. ed., 69, 345. Lea and Febiger, 1975.
16. Schiff M. y Burns H. F.: Efecto de los estrógenos por vía intravenosa sobre la substancia fundamental. Reimpreso de los archivos de Otolaringología. Enero de 1961, vol. 75: 43-51, copyright 1961, por la American Medical Association.
17. Sokolowski J. H. Reproductive patterns in the bitch. *Veterinary Clinics of North America*, vol. 7, 4:653:681 (1977).
18. Sollman T.: *A Manual of Pharmacology and its aplicaciones therapeutics and toxicology*, 8th ed. 619-620. W. B. Saunders and Co., 1957.
19. Stefanini M. and Dameshek W.: *The hemorrhagic Disorders*, 2th ed., 144-155. Grune and Stratton Inc., 1962.
20. Yea-Jaffe: *Reproductive Endogrinyology*, 453-454, W. B. Saunders and Co. 1978.