

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

UNIVERSIDAD MOTOLINIA FACULTAD DE QUIMICA

**"Estudio de la Hemorragia y la Trans-
fusión desde el punto de Vista Far-
macológico del Citrato de Sodio."**

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACOBIOLOGO

p r e s e n t a :

ELBA LUCILA DURAN VIDAURRI

México, D. F.

1957



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A Ti, que por Tu Bondad Infinita, me diste cariño inmenso, confianza sin límites y un ejemplo impar en la persona de mis queridos padres: Dn. Hilario Durán Herreros y Dña. Concepción Vidaurri de Durán.

A mis hermanos Renato y Margarita con todo mi cariño.

Agradezco respetuosamente a la directiva de los "Laboratorios Madon's Pharmaceutical de México" el haberme permitido realizar este trabajo en su Departamento de Farmacología Experimental, bajo la acertada dirección del Sr. Dr. Armando Nava Rivera y la valiosa cooperación de la Sra. Elena Lozano de Hube.

I N T R O D U C C I O N

Ha sido motivo de preocupación que aumenta día a día, los problemas hemorrágicos que aparecen durante las intervenciones quirúrgicas de tórax (pulmón y corazón), y el riesgo de choque por la transfusión rápida que se hace con objeto de reemplazar la sangre perdida en las hemorragias. Hasta el momento existía la duda sobre si los problemas hemorrágicos en las intervenciones quirúrgicas de tórax, eran debidas a las manipulaciones operatorias o al empleo de grandes volúmenes de sangre con soluciones anticoagulantes. Por otro lado, en la bibliografía, aparecen cada día con más frecuencia los casos de inmediata insuficiencia cardíaca durante la perfusión rápida de sangre citratada. Kilduffe y De Bakey (27), Whitby y Britton (28), Keynes (29), Bergdasarov (30), Schürch, O. Willenegger, H. and Knoll (31) y otros.

En la presente tesis estudiamos paralelamente, las causas de choque durante las transfusiones rápidas y las variaciones en la coagulación, con objeto de aclarar si las hemorragias durante las intervenciones torácicas, son producidas o aumentadas por la transfusión, o bien por las manipulaciones operatorias, así como el mecanismo de choque y muerte en el empleo de transfusiones rápidas empleadas rutinariamente como medio para reemplazar la sangre perdida durante la hemorragia.

La intoxicación con citrato, ha sido motivo de estudio y controversias, sin embargo, todos los autores que se citan más abajo, han estudiado: La hipotensión y la insuficiencia cardíaca producida por la sangre citratada (16 y 17) y otros las alteraciones que-

en los procesos de coagulación produce el citrato.

Ivy (19) y colaboradores, encuentran que los perros que han perdido por hemorragia experimental del 45% al 65% de su volumen sanguíneo; si éste volumen no reemplazado, mueren el 84% de los animales. Si se administra la sangre o plasma perdido preservado en citrato, en un período de cinco minutos, mueren el 50 al 70% de los perros. en cambio, si se emplea plasma heparinizado, sólo mueren el 6% de los animales. Ivy y asociados, concluyen que volúmenes de 1,500 a 2,500 ml. de sangre citratada o plasma administrado rápidamente a un hombre de aproximadamente 70 kg. de peso, producen fatalmente la muerte.

Bruneau y Graham (20), producen hemorragias experimentales más leves, pues sólo sangran el 10% del volumen total de los perros en experimentación y reportan que administrando la sangre perdida en 30 min., los animales que reciben la sangre citratada mueren antes de recibir el 92.5% de la sangre perdida y los perros que reciben sangre heparinizada, mueren hasta que se les administra el 252% de la sangre perdida. Resultados semejantes encuentran Thornter Jr. y colaboradores (21).

Bünker y asociados explican como mecanismo de la intoxicación por ácido cítrico, los descensos de calcio circulante que el citrato produce (22).

Frecuentemente se plantea el problema paradójico entre la pérdida de sangre y las alteraciones concomitantes al empleo de grandes volúmenes de sangre o infusiones rápidas, cuya alternativa es o no reemplazar el volumen perdido durante la hemorragia o bien arriesgarse al peligro inherente de emplear infusiones rápidas.

das o grandes volúmenes de sangre.

Con objeto de poder administrar grandes volúmenes de sangre, algunos investigadores recomiendan la transfusión intra-arterial. Herman E. y Akman L. (23), han estudiado la infusión arterial en el tratamiento del choque por oclusión coronaria. En los ocho pacientes que estudiaron, ellos administraron 100 ml. de sangre o plasma a una velocidad de 75 a 100 ml. por minuto; seis de éstos pacientes, mostraron alivio manifestado por los ruidos cardíacos, la respiración, la intensidad al dolor y el electrocardiograma. - La presión arterial se elevó y la transfusión fué efectiva, ya que aseguró la sobrevivencia de los pacientes de 8 horas a 10 meses. - Un paciente de los estudiados desarrolló fibrilación ventricular inmediatamente después de la infusión. La elevación de la presión se manifiesta entre los 20 y los 40 minutos.

Birillo, L.A. (24), fué el primero en emplear la infusión intra-arterial, del plasma o sangre. Kohlstaedt y Page (25) fueron los primeros que compararon los efectos de la infusión intra-arterial y endovenosa, sobre el choque experimentado. Sus resultados me muestran, la sobrevivencia del 100% de los animales, a los que se les administró la sangre intra-arterialmente y sólo del 75% a los que se les administró endovenosamente. En un grupo en el que sólo se reemplazó la mitad de la sangre perdida, la sobrevivencia fué del 75% para la administración intra-arterial, y del 30% para los que se les administró endovenosamente.

Robertson, R.L., Trincer, T.H. y Denonis, E (26), entre otros proporcionan un método para la infusión intra-arterial, indicando en los casos de extrema emergencia, de choque con desce-

so de la presión por pérdida rápida del volumen sanguíneo.

A pesar del esfuerzo de los autores antes nombrados, para establecer el empleo rutinario de las transfusiones intra-arteriales, actualmente, se emplean muy de vez en cuando debido a: 1º - que su uso implica el sacrificio de una arteria. 2º Que en los casos de hemorragia aguda es necesaria gran rapidez en la perfusión de sangre, que no nos la proporciona la perfusión intra-arterial.

Con objeto de poder conocer los efectos tóxicos del citrato, realizamos varios tipos de experimentos; en unos, investigamos las variaciones que el citrato, la solución A. C. P. y la sangre citrada producen sobre la coagulación; en otros estudiamos la acción de las mismas soluciones sobre la presión arterial, electrocardiogramas y respiración, además de las alteraciones sobre la coagulación.

MÉTODOS EMPLEADOS

Los experimentos se realizaron en perros cuyo peso varió entre los 10 y 25 kg. Se anestesiaron con pentobarbital sódico intraperitoneal en forma de Nembutal Abbott, 25 mg. por kg. de peso o con pentotal sódico endovenoso, 15 mg. por kg. de peso. En todo el curso del experimento, se mantuvo a los animales sobre un cojín eléctrico a temperatura constante.

La sangre se obtuvo por punción de alguna de las venas de las patas posteriores, en su mayoría, utilizando agujas y jeringas secas de 10 ml. Se extrajeron 22 ml. de sangre venosa en cada prueba, vertiendo 1 ml. en un tubo de ensayo de 10 cm. de largo y 9 mm. de diámetro, para medir el tiempo de coagulación. Con los 21 ml. restantes, se determinó: tolerancia a la heparina, -- tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia al citrato u oxalato, calcio y fibrinógeno.

TIEMPO DE COAGULACION.— El tiempo de coagulación se midió de acuerdo con el método de Hayem, Sabrazés y Bürker (4, 5, 7 y 8), modificado por Lee y White (1, 2 y 3), utilizando tubos de ensayo de un diámetro interno de 9 a 10 mm.

TIEMPO DE PROTROMBINA.— El tiempo de protrombina, se midió de acuerdo con la técnica de Quick (9, 10, 11, 12 y 13), utilizando como anticoagulante 0.4 ml. de una solución 0.1 M de oxalato de sodio para cada ml. de sangre. La solución de cloruro de calcio empleada, fué 0.025 M y la tromboplastina se preparó de acuerdo con las indicaciones de la casa Difco de Detroit. Se tomaron tres valores, las cifras que se dan en los resultados, son los promedios.

TIEMPO DE TOLERANCIA A LA HEPARINA.- Para medir el tiempo de tolerancia a la heparina, se empleó el método de J.P. Soulier y A.G. Le Bolloch (18), como se cita a continuación: Se utilizaron para cada prueba 9 ml. de sangre, se separó el plasma por centrifugación y se decantó; se colocaron 0.5 ml. de plasma oxalatado en cada uno de los 4 tubos de hemólisis empleados. Al tubo I, se le agregó 0.1 ml. de suero fisiológico (cloruro de sodio al 8:1000). Al tubo II se le agregó 0.1 ml. de solución de heparina conteniendo 2 U. por ml. (en 0.1 ml. habrá 0.2 U.). Al tubo III se le agregó 0.1 ml. de una solución que contenía 4 U. por ml. (en cada 0.1 ml. habrá 0.4 U.). Al tubo IV se le agregó 0.1 ml. de una solución de heparina de 6 U. por ml. (en cada 0.1 ml. habrá 0.6 U.). Los tubos se colocaron en un baño a temperatura constante de 37°C. Se agregó 0.5 ml. de una solución M/40 de cloruro de calcio. El tiempo de tolerancia a la heparina, se midió en un cronómetro y fué el lapso comprendido entre el momento mismo de la recalcificación y la aparición de las primeras trabéculas de fibrina.

TIEMPO DE TOLERANCIA AL CITRATO O AL OXALATO.- A una serie de tubos, que contenían respectivamente 0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.1, 0.2 y 0.25 ml. de una solución de oxalato de sodio 0.1 M (o citrato de sodio 0.1 M), se le agregó 2 ml. de sangre y se midió el tiempo de coagulación de acuerdo con las técnicas de Hayem, Sabrazés y Bürker (4, 5, 6, 7 y 8) modificado por Lee y White (1, 2 y 3) utilizando tubos de ensaye de un diámetro interno de 9 a 10 mm.

FIBRINOGENO. El fibrinógeno se dosificó por el método turbidimétrico de A.H. Forcell (15).

CALCIO.- El calcio se dosificó en suero y en plasma por el método colorimétrico Lumetron Mod. 400 A.

REGISTRO DE PRESION Y RESPIRACION.- En otro grupo de los animales se registró la presión arterial de la carótida derecha por medio de un manómetro de mercurio y la respiración mediante una cápsula de Marey conectada a una cánula traqueal, previa a-pertura de cuello.

METODO DE SANGRADO.- En el lote de perros en los que no se registró ni la presión ni la respiración, se sangraron de las ve-nas safena cradial, extrayendo la sangre con jeringa o con fras-cos Cutter Seguridad, al vacío. La cantidad de sangre extraída, se anota en los resultados.

En el lote en que se registró la presión y la respiración, los perros se sangraron directamente de la arteria femoral, depo-sitando la sangre en un frasco de solución "B" Cutter. En éste lote de animales, el volumen de sangre extraído, fué necesario para hacer descender la presión al nivel que se anota en los re-sultados.

METODO DE TRANSFUSION.- Una vez que se estabiliza la presión al nivel deseado, después de la hemorragia experimental, se per-fundió la sangre recogida utilizando las venas: radial, safena o femoral. El volumen sanguíneo perdido, se reemplazó a una veloci-dad que varió entre 3 y 12 minutos que se anota en la parte exp_orimental.

Se utilizó como anticoagulante, en la mayoría de los casos, la solución A.C.D. 60 ml. para cada 200 ó 250 ml. de sangre. En algunos casos, como se anota en los resultados, se utilizó como anticoagulante, una solución de citrato de sodio al 3.8%, en pro

porción de 17.5 ml. para cada 200 ml. de sangre.

El tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tolerancia a la heparina, tiempo de tolerancia al oxalato, dosificación de calcio y fibrinógeno, se midieron; antes de la hemorragia experimental, después de ella, durante la transfusión y después de ésta.

El registro de presión arterial y de respiración se hizo continuo.

En seis experimentos de la serie A y en tres de la serie C, se registraron los electrocardiogramas en las derivaciones standard: D_I, D_{II} y D_{III}; por medio de un electrocardiógrafo de inscripción directa Siemens.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

ACCION DE CITRATO DE SODIO SOBRE LA COAGULACION.- El citrato de sodio administrado endovenosamente a 12 perros a las dosis de 0.21, 0.22, 0.24, 0.34 y 0.44 ml. por kg. de peso de una solución 0.1 M, produjo descenso del tiempo de coagulación, del tiempo de tolerancia al citrato o al oxalato y del tiempo de protrombina en todos los experimentos. En el cuadro de la serie B, proporcionamos cuatro ejemplos de este tipo de experimento. (Experimentos 2, 3, 8 y 9).

ACCION DE LA SOLUCION A.C.D. SOBRE LA COAGULACION.- 60 ml. de solución A.C.D. más 240 ml. de solución fisiológica salina administrada en venoclisis, una gota por segundo, produjo en los ocho perros estudiados descenso del tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia al oxalato o citrato. En el cuadro de la serie B, proporcionamos los resultados de los experimentos 17 y 18, como ejemplo de este tipo de acción.

Los 60 ml. de la solución A.C.D. administrados con 120 ml. de sangre, también produjeron en los cinco experimentos estudiados, un descenso en el tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia al oxalato.

ACCION DE LA TRANSFUSION RAPIDA SOBRE LA PRESION ARTERIAL Y LA RESPIRACION.- En el siguiente cuadro, se pueden apreciar las variaciones sobre la presión arterial que produjo la hemorragia experimental y la transfusión rápida. En las gráficas 1, 2, 3, y 4, se proporcionan ejemplos de este tipo de experimento.

Serie A

No. del Experimento	Control	Después de la sangría	Durante la transfusión	Después de la transfusión
1				
2	120	75	--	O y muerte
3	118	74	18	88
4	125	104	0	94
5	150	90	0	muerte
6	106	30	--	58
7	170	70	--	100
8	130	46	O y muerte	--
9	150	60	90	100
10	132	90	--	muerte
11	120	70	--	86
12	120	36	--	muerte
13	120	86	--	80
14	136	94	--	110
15	130	70	38	75
16	120	80	30	100
17	112	--	--	--
18	106	64	--	76
19	100	12	--	70
20	126	24	--	90
21	106	54	--	86
22	100	20	--	56
23	130	30	--	100
24	120	70	--	94
25	118	94	--	104
26	170	76	--	110

Serie B

No. del Experimento	Control	Después de la sangría	Durante la transfusión	Después de la transfusión
1	140	60	0	66
2	144	20	0	--
3	114	70	80	100
4	134	114	--	90
5	134	58	--	94
6	120	40	18	124
7	150	60	--	0 y muerte

En las gráficas del 1 al 6, se proporcionan algunos ejemplos de la acción de la transfusión

En las gráficas del 1 al 6, se proporcionan algunos ejemplos de la acción de la transfusión rápida sobre la presión arterial, la respiración y el electrocardiograma.

GRAFICA No. 1.- En A presión y respiración controles. Entre A y B, sangría de 530 ml., que produjo un descenso en la presión hasta de 100 mm. de mercurio. En B, se perfundieron los 530 ml. -- 4 minutos 15 segundos. Se puede apreciar la falla cardíaca con -- descenso de la presión arterial y la apnea respiratoria. No obstante la rapidez de la transfusión, el perro de este experimento, logró compensar la fuerte caída de la presión arterial.

GRAFICA No. 2.- En A, presión arterial y respiración control en B, las dos flechas indican el tiempo de la hemorragia experimental de 100 ml. de sangre. En C, transfusión de los 100 ml. de sangre en 2 minutos 50 segundos. Como se puede apreciar, la transfusión rápida produjo falla de ventrículo derecho, bradicardia y caída de la presión arterial que culminó con la muerte del animal.

GRAFICA No. 3.- En A, presión y respiración control. En B, entre las flechas, hemorragia experimental de 240 ml. de sangre. En C, transfusión de los 240 ml. de sangre en 3 minutos 45 segundos. La transfusión, no logró elevar la presión arterial y produjo falla del ventrículo derecho e hipotensión arterial que culminó con la muerte del animal.

GRAFICA No. 4.- En A, control de presión arterial y de respiración. En B, entre las flechas, hemorragia experimental de 530 ml. En C, presión arterial y respiración después de la hemorragia. En B, entre las flechas, transfusión de los 530 ml. en 6 minutos 45 segundos. Nótese la falla ventricular y las caídas de presión arterial durante y después de la transfusión. Con las letras se se-

Indican los momentos en que se registró el electrocardiograma cuyos trazos de la derivación D₂ están en la parte superior derecha de la gráfica.

GRAFICA No. 5.- Registro electrocardiográfico. En B, electrocardiograma control en las tres derivaciones standard. En D, alteraciones electrocardiográficas después de la hemorragia experimental. En I, alteraciones electrocardiográficas después de la transfusión.

GRAFICA No. 6.- Registro electrocardiográfico de las tres derivaciones standard. A. Control. E. después de la sangría. F. y G. diferentes tiempos durante la transfusión en los que se puede apreciar el aplanamiento de T. en un principio y luego el crecimiento de T. Nótese la bradicardia progresiva a medida que avanza la transfusión, así como la presencia de trémor muscular.

En los cuadros de la Serie A y C proporcionamos las variaciones en el tiempo de coagulación, tiempo de protrombina, tiempo de tolerancia a la heparina, niveles de calcio en mg. % en plasma y fibrinógeno durante la hemorragia y la transfusión. Como se aprecia, no hubo variaciones significantes en estos tiempos estudiados. La elevación de los tiempos de coagulación estudiados son debidos a la ligadura y canulación de la tráquea como se comunicó en un trabajo anterior. Nava A., Durán E. y Comesaña F. (14) y no a la sangre empleada en la transfusión.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los fenómenos tóxicos producidos por el citrato en el empleo de transfusiones rápidas o grandes volúmenes de sangre, son riesgo que limita su uso.

Los resultados experimentales, muestran, que el citrato de sodio 0.1 M a diferentes dosis por kg. de peso: 0.21, 0.22, 0.24, 0.34, y a 0.46 ml., y la solución A.C.D.: sola o administrada en 120 ml. de sangre, acorta el tiempo de coagulación.

Aunque se podría pensar que las hemorragias que aparecen durante las intervenciones quirúrgicas de tórax, podrían ser debidas a las grandes concentraciones de citrato perfundidas junto con la transfusión, los datos experimentales muestran, que ni el citrato ni la solución A.C.D., alteran significativamente la coagulación sanguínea en perros operados. La elevación de los tiempos de coagulación y la incoagulabilidad sanguínea que se presenta en las intervenciones de tórax, son debidas, como ya fué estudiado en un trabajo anterior: Nava A., Durán E. y Comezaña (14) y Nava A., Fernández L. y Comezaña F. (32); a las descargas de heparina por la manipulación de la tráquea, bronquios y pulmón.

En el cuadro de la serie C, se puede apreciar, que en los perros en que se canuló y ligó la tráquea, se produjo un aumento considerable del tiempo de coagulación e incoagulabilidad. La transfusión no modificó el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina, el tiempo de tolerancia a la heparina ni el tiempo de tolerancia al citrato u oxalato. De estos hechos, concluimos, que ni el citrato ni la transfusión modificaron la coagulación en estos casos.

El riesgo en el empleo de transfusiones rápidas, es la sobrecarga al ventrículo derecho, pero no debido a la cantidad de sangre perfundida, sino a la acción vaso constrictora' del citrato sobre la circulación pulmonar que aumenta la resistencia del ventrículo derecho, presentándose fuerte caída de la presión arterial, -apnea de origen reflejo, bradicardia y alteraciones electrocardiográficas, tales como: prolongación del espacio Q-T, a expensas, --principalmente de la prolongación S-T, aplanamiento e inversión-- de la onda T y presencia de trémor muscular. Fenómenos que pueden apreciarse en las gráficas Nos. 4, 5 y 6. La insuficiencia ventricular de derecha, no en todos los casos fué fatal, en algunos animales solo duró por algunos minutos para luego restablecerse. Sin embargo, los descensos de presión fueron críticos, como se apreciaba en las gráficas Nos. 1 y 4.

En otros experimentos, la insuficiencia ventricular derecha, fué irreversible y los perros murieron, como se puede apreciar en las gráficas Nos. 2 y 3 y en algunos casos del cuadro No. 1.

Que el citrato produce la sobrecarga de ventrículo derecho, -lo muestran nuestros experimentos y el hecho que la sangre no citratada, sino heparinizada, como lo ha estudiado Firt P. y -----Hejhal L. (17), no produzca insuficiencia ventricular derecha.

Con los datos experimentales de la presente tesis, podemos concluir que:

1.- El citrato no modifica significativamente la coagulación sanguínea en perros con la tráquea canulada y acorta el tiempo de coagulación en perros intactos.

2.- La sangre citratada, tampoco modifica significativamente la coagulación sanguínea en perros operados.

3.- La transfusión rápida, produce inmediata caída de la presión y sobrecarga ventricular con insuficiencia ventricular derecha, no debida al volumen sanguíneo, sino a la acción del citrato sobre la circulación pulmonar y el ventrículo mismo.

R E S U M E N

1.- Se estudia en perros dormidos con pentobarbital o pentotal sódico, la acción del citrato, solución A.C.D. y sangre citratada sobre la coagulación sanguínea, presión arterial y respiración.

2.- El citrato, la solución A.C.D. y la sangre citratada, no modifican significativamente la coagulación sanguínea en los perros operados.

3.- La transfusión rápida, produce insuficiencia ventricular derecha con caída de la presión arterial y apnea que puede culminar con la muerte del animal.

4.- En algunos casos, la insuficiencia es invertida y el animal sobrevive.

SERIE A

Ex. No. 3

A.- Control

B.- Sangría de 200 ml.

C.- Transfusión

D.- 19 minutos después

Ex. No. 4

A.- Control

B.- Sangría 400 ml.

C.- Sangría 130 ml.

D.- Transfusión

Ex. Nos. 5 y 8

A.- Control

B.- Sangría 100 ml.

C.- Transfusión

SERIE C

Ex. No. 1

Columna 1: Control despierto

" 2: Control dormido

" 3: Después de abrir piel

" 4: " " " tráquea

" 5: 22 minutos después

" 6: Después de la hemorragia

Ex. No. 2

Columna 1: Control despierto

" 2: Control dormido

Columna 3: Después de abrir piel

- " 4: A los 33 minutos de abrir piel
- " 5: Después de abrir tráquea
- " 6: 30 minutos después de abrir tráquea
- " 7: Después de la hemorragia
- " 8: Después de la transfusión

Ex. Nos. 3, 4 y 7

Columna 1: Control dormido

- " 2: Después de abrir tráquea
- " 3: " " la sangría
- " 4: " " " transfusión

Ex. No. 5

Columna 1: Control dormido

- " 2: Después de abrir tráquea
- " 3: " " la sangría
- " 4: " " " transfusión
- " 5: " " 15 minutos

Ex. No. 6

Columna 1: Control dormido

- " 2: Después de abrir tráquea
- " 3: Después de sangrar 530 ml.
- " 4: " " " 60 ml.
- " 5: " " la transfusión

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Lee and White Am. J. Sc. 145, 495, 1913.
- 2.- Kolmer J.A. Método de Laboratorio Clínico 4a Ed. 1948:
Pág. 106.
- 3.- Aggeler y Lúcia. Hemorrhagic Disorders. The University of
Chicago Press, 1949.
- 4.- Hayes C. Compt. Rend Acad. De Sc. 123, 894, 1896.
- 5.- Sabrazés J. Folio Hematol I, 392, 1904.
- 6.- Búker K. Arch J.D. Ges Physiol 149, 318, 1913.
- 7.- Búker K. Arch J.D. Ges Physiol 118, 452, 1907.
- 8.- Búker K. Arch J.D. Ges Physiol 102, 55, 1904.
- 9.- Quick A.J. Am. Physiol. 149, 211, 1948.
- 10.- Quick A.J. Lancet 1, 139, 1947.
- 11.- Quick A.J. Honorato R. y Stefanini M. Blood 3, 1120, 1948.
- 12.- Quick A.J. y Stefanini M.J. Lab. and Clin. Med. 33, 819.
- 13.- Kolmer J.A. Métodos de laboratorio Clínico 4a Ed. 1948.
Pág. 108.
- 14.- Nava A. Durán E. y Comesaña F. En prensa.
- 15.- Forcell A.H. Am. of Clin. Pathology. Vol. 25 No. 3 Marzo 1955.
- 16.- Brian, A.C., Cookson, M.B. y col. Annual Os Surgery, 139-4;
Pág. 430-38, 1954.
- 17.- Firt P. y Hejhal L. Review of Czechoslovak Medicines, 1, 20-42,
1955.

- 18.- Souliery J.P., Le Bolloch A.G. Presse Medicale 58, 1031, 1950 y Sang 22, 122, 1951.
- 19.- Ivy y col. Surg, Gynec and Obstret 76:85, 1943.
- 20.- Bruneau y Zralan. Arch. Surg. 47:319, 1943.
- 21.- F. Thornton, Jr.M.D., F.E. Adams, M.D. and Carlton Jr. M.D. Chicago Ill. Surgery, 8:595-598, 1955.
- 22.- Bunker, J.P. y col. En. Amer. Med. Assoc. 157:1361, 1955.
- 23.- Edgar F. Berman, M.D. and Leonard C. Akman, M.D. Baltimore M.D. American Heart Journal. 43-1-264-272, 1952.
- 24.- Birillo. I.A. Chirurgia 6:1, 1959.
- 25.- Kohlstaedt, R.J. y Page I H. Arch. Surg, 47:178, 1943.
- 26.- Robertson, R.L. trischer, I.H. y Dennis E.W. Surg. Gynec. Obstet. 87:195, 1948.
- 27.- Kilduffe, P.A. and De Bakey, M. The Blood Bank and the Technique and Therapeutic of Transfusion. The C.V. Mosby C.O.: St. Louis, 1942.
- 28.- whitby, L.S.E. and Britton, C.J.C. Disorders of the Blood Transfusion. J.A. Churchill, L.T.D. London, 1950.
- 29.- Keyman, G. Blood Transfusion, J. white and Sons. L.T.D., Bristol, Simpkin, Marshall, L.T.D., London 1949.
- 30.- Bagdasarov, A.A. and Gulyuyev, A.V. Blood Transfusion, Moscow Mediz, 1951.
- 31.- Schürch, G. Willenegger, H. and Knoll, H. Springer, Verlag. Wien, 1942.
- 32.- Nava A. fernández L. y Comesana F. En Prensa.

SERIE B

Ex		TIEMPOS					DE				
№	17	TOLERANCIA AL OXALATO (I M)					COAGULACION				
Peso	Dil	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'
17.500	02	6'	5'	6' 35"	5' 20"	4' 15"	5' 30"	4' 40"	6' 30"	5'	4'
Dosis		0.4	6'	30"	5' 50"	6' 40"	5' 40"	4' 25"	PROTROMBINA		
60 cc	0.8					10'	7"	8 3"	9 3"	10 3"	
Sol	0.1					12'	9 3"	10 3"	9 3"	9 6"	
A.C.D.	0.2						10'	10"	9 6"	10 6"	10"
†	0.3						10"	10 3"	10"	10"	10"
240 cc	0.4						9 7"	10 6"	10"	9 6"	10"
S.F.	0.5						9 7"	10 6"	10 6"	10 3"	10 6"

Ex		TIEMPOS					DE				
№	18	TOLERANCIA AL OXALATO (I M)					COAGULACION				
Peso	Dil	0	2 2"	3 9"	1h-21'	1h-39'	0	2 2"	3 9"	1h-21'	1h-39'
21.700	03	11'	4' 10"	4' 40"	6'	9'	3' 30"	3' 50"	2' 45"	3' 50"	8' 15"
Dosis		0.4	12' 15"	5'	5' 20"	6' 50"	11' 30"	PROTROMBINA			
60 cc	0.8		5' 15"	5' 10"	7'		7 6"				10 3"
†	0.1		7' 20"				8 3"			10 6"	10 6"

Ex		TIEMPOS					DE				
№	17	TOLERANCIA AL OXALATO (I M)					COAGULACION				
Peso	Dil	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'
17.500	02	6'	5'	6' 35"	5' 20"	4' 15"	5' 30"	4' 40"	6' 30"	5'	4'
Dosis		0.4	6'	30"	5' 50"	6' 40"	5' 40"	4' 25"	PROTROMBINA		
60 cc	0.8					10'	7"	8 3"	9 3"	10 3"	
Sol	0.1					12'	9 3"	10 3"	9 3"	9 6"	
A.C.D.	0.2						10'	10"	9 6"	10 6"	10"
†	0.3						10"	10 3"	10"	10"	10"
240 cc	0.4						9 7"	10 6"	10"	9 6"	10"
S.F.	0.5						9 7"	10 6"	10 6"	10 3"	10 6"

Ex		TIEMPOS					DE				
№	18	TOLERANCIA AL OXALATO (I M)					COAGULACION				
Peso	Dil	0	2 2"	3 9"	1h-21'	1h-39'	0	2 2"	3 9"	1h-21'	1h-39'
21.700	03	11'	4' 10"	4' 40"	6'	9'	3' 30"	3' 50"	2' 45"	3' 50"	8' 15"
Dosis		0.4	12' 15"	5'	5' 20"	6' 50"	11' 30"	PROTROMBINA			
60 cc	0.8		5' 15"	5' 10"	7'		7 6"				10 3"
†	0.1		7' 20"				8 3"			10 6"	10 6"

Ex		TIEMPOS DE									
Nº 17 TOLERANCIA AL OXALATO (I.M)					COAGULACION						
Peso	DIL	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'	0	17'	50'	1h-5'	1h-22'
17.500	.02	6'	5'	6' 35"	5' 20"	4' 15"	5' 30"	4' 40"	6' 30"	5'	4'
Dosis	.04	6' 30"	5' 50"	6' 40"	5' 40"	4' 25"	PROTROMBINA				
60 cc	.08					10'	7'	8' 3"	9' 3"	10' 3"	
Sol	.01					12'	9' 3"	10' 3"	9' 3"	9' 6"	
A.C.D.	.02						10'	10'	9' 6"	10' 8"	10"
+	.03						10'	10' 3"	10'	10'	10'
240 cc	.04						9' 7"	10' 8"	10'	9' 6"	10'
S.F.	.05						9' 7"	10' 6"	10' 6"	10' 3"	10' 8"
Ex		TIEMPOS DE									
Nº 18 TOLERANCIA AL OXALATO (I.M)					COAGULACION						
Peso	DIL	0	22'	39'	1h-21'	1h-39'	0	22'	39'	1h-21'	1h-39'
21.700	.03	11'	4' 12"	4' 40"	6'	9'	3' 30"	3' 50"	2' 45"	3' 50"	8' 15"
Dosis	.04	12' 15"	5'	5' 20"	6' 50"	11' 30"	PROTROMBINA				
60 cc	.08		5' 15"	5' 10"	7'		7' 6"				10' 3"
A.C.D.	.01		15'	7' 20"			8' 3"			10' 6"	10' 8"
+	.02						10"	11' 3"	11' 3"	10' 6"	11"
	.03						12"	11"	11"	11' 6"	13"
240 cc	.04						10' 6"	11' 6"	12"	13"	12' 6"
S.F.	.05						13"	12"	13"	12"	12"

Ex		TIEMPOS DE									
Nº 8 TOLERANCIA AL CITRATO (I.M)					COAGULACION						
Peso	DIL	0	16'	39'	1h-8'	1h-27'	0	16'	39'	1h-8'	1h-27'
19.800	.02	7' 35"	4' 30"	5' 15"	3' 40"	3' 35"	7' 10"	4' 05"	4' 40"	3' 30"	5' 25"
Dosis	.04	7' 45"	4' 40"	5' 25"	5'	4'	PROTROMBINA				
24 cc	.08	10' 35"	7' 40"	5' 45"	5' 10"	4' 10"					
Sol	.01	13' 30"	8' 5' 10"		8'	7' 45"					
Citrato	.02		9'		4' 4'	8' 10"	11"		11' 6"		
de	.03		14' 20"		24' 20"		12' 6"		13' 3"	14' 3"	
No/Kg	.04						14' 6"	13' 3"	13' 6"	13' 3"	13' 3"
de Peso	.05			3' 15"	5' 45"		16' 3"	14' 3"			14' 6"
Ex		TIEMPOS DE									
Nº 9 TOLERANCIA AL CITRATO (I.M)					COAGULACION						
Peso	DIL	0	18'	46'	1h-2'	1h-24'	0	18'	46'	1h-2'	1h-24'
22.800	.02	6'	3' 35"	3' 45"	4' 05"	4' 30"	3' 45"	3' 05"	3' 30"	4'	4'
Dosis	.04	6' 20"	4' 15"	3' 50"	4' 15"	5'	PROTROMBINA				
24 cc	.08	8'	4' 30"	4'	4' 30"	5' 10"					
Sol	.01	11' 5"	8' 15"	8' 25"	7' 10"	8' 50"					
Citrato	.02						11' 3"	12' 3"	12"	10' 6"	11"
de	.03						10' 6"	12"	12' 3"	12"	13' 6"
No/Kg	.04						13' 6"	12' 5"	12' 3"	12' 6"	13"
de Peso	.05						16' 6"	12"	14"	10' 6"	12' 3"

TESIS PROFESIONAL
ELBA L. DURAN VIDAURRI.

E1		TIEMPOS				DE										
TOLERANCIA AL OXALATO (l/m)		COAGULACION														
Pass	01	17	50	1h-5'	1h-22'	0	17	50	1h-5'	1h-22'						
17500	02	5	6	35	5	20	4	15	3	30	4	40	6	30	5	4
Usas	04	6	50	6	40	5	40	4	25	PROTROMBINA						
60 cc	08				10	7	8	5	9	3	10	3	10	3	10	3
5h	01				12	9	10	7	9	3	10	3	10	3	10	3
ACD	02				10	10	10	9	6	10	8	10	8	10	8	10
+	03				10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
240cc	04				9	7	10	6	10	9	6	10	9	6	10	9
S.F.	03				9	7	10	6	10	9	6	10	9	6	10	9
E1		TIEMPOS				DE										
TOLERANCIA AL OXALATO (l/m)		COAGULACION														
Pass	01	22	39	1h-21'	1h-39'	0	22	39	1h-21'	1h-39'						
21700	03	11	4	10	4	40	6	9	5	30	3	20	4	5	3	30
Usas	04	12	15	5	5	20	6	50	11	30	PROTROMBINA					
60 cc	08				5	15	5	10	7	7	6	5	10	7	6	5
ACD	01				15	7	20			8	3	10	6	10	8	10
+	02									10	11	11	11	11	11	11
10h										12	11	11	11	11	11	11
240cc	04									10	6	11	6	12	13	12
S.F.	03									13	12	15	12	15	12	15

E1		TIEMPOS				DE													
TOLERANCIA AL CITRATO (l/m)		COAGULACION																	
Pass	01	16	39	1h-8'	1h-27'	0	16	39	1h-8'	1h-27'									
19800	02	3	33	4	30	3	15	3	40	3	35								
Usas	04	7	45	4	40	5	25	5	4	7	10	4	05	4	40	3	30	5	25
24 cc	08	12	35	7	40	5	45	5	10	4	10	PROTROMBINA							
5h	01				3	13	30	8	5	10	8	7	45						
ACD	02				4	4	8	10		11	11	11	11						
+	03				14	20				12	6	13	14						
147 cc	04									14	8	13	13						
de Fetic	05				5	15	5	45		14	8	13	13						
E1		TIEMPOS				DE													
TOLERANCIA AL CITRATO (l/m)		COAGULACION																	
Pass	01	0	16	4	1h-2'	1h-24'	0	16	4	1h-2'	1h-24'								
22800	02	6	3	35	3	45	4	05	4	30									
Usas	04	8	27	4	15	3	50	4	15	5	5	45	5	05	3	30	4		
24 cc	08				6	4	30	4	4	30	5	10	PROTROMBINA						
5h	01				0	1	8	15	0	25	7	10	8	50					
ACD	02									11	3	12	3	12	3	12	3	12	3
+	03									10	6	12	12	12	12	12	12	12	12
147 cc	04									13	6	12	5	12	5	12	5	12	5
de Fetic	05									15	6	12	14	10	6	12	13		

TESIS PROFESIONAL
ELBA L. DURAN VIDARRI

SERIE C

TIEMPOS		TOLERANCIA A LA MEMORIA	
Pres	C	Pres	C
1	100	1	100
2	105	2	105
3	110	3	110
4	115	4	115
5	120	5	120
6	125	6	125
7	130	7	130
8	135	8	135
9	140	9	140
10	145	10	145
11	150	11	150
12	155	12	155
13	160	13	160
14	165	14	165
15	170	15	170
16	175	16	175
17	180	17	180
18	185	18	185
19	190	19	190
20	195	20	195
21	200	21	200
22	205	22	205
23	210	23	210
24	215	24	215
25	220	25	220
26	225	26	225
27	230	27	230
28	235	28	235
29	240	29	240
30	245	30	245

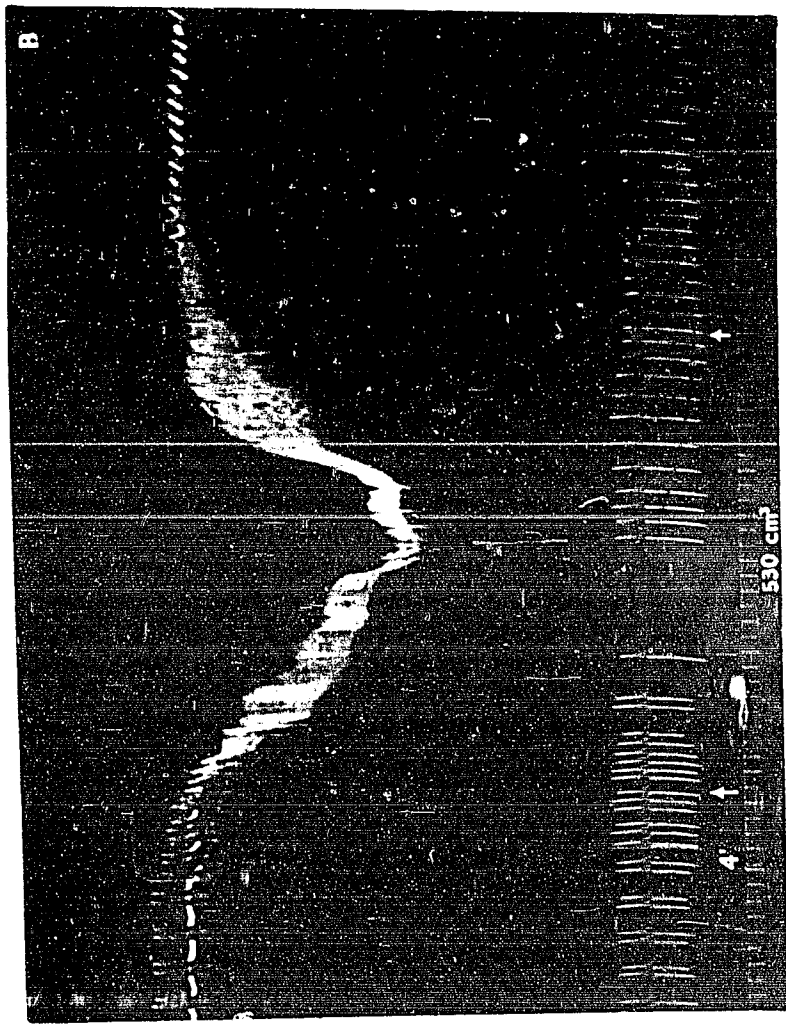
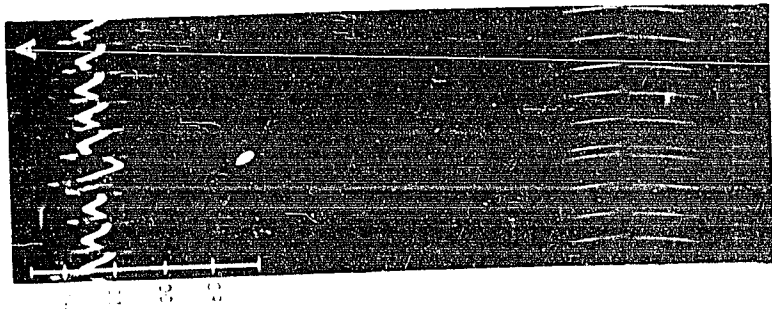
TIEMPOS		TOLERANCIA A LA MEMORIA	
Pres	C	Pres	C
1	100	1	100
2	105	2	105
3	110	3	110
4	115	4	115
5	120	5	120
6	125	6	125
7	130	7	130
8	135	8	135
9	140	9	140
10	145	10	145
11	150	11	150
12	155	12	155
13	160	13	160
14	165	14	165
15	170	15	170
16	175	16	175
17	180	17	180
18	185	18	185
19	190	19	190
20	195	20	195
21	200	21	200
22	205	22	205
23	210	23	210
24	215	24	215
25	220	25	220
26	225	26	225
27	230	27	230
28	235	28	235
29	240	29	240
30	245	30	245

TIEMPOS		TOLERANCIA A LA MEMORIA	
Pres	C	Pres	C
1	100	1	100
2	105	2	105
3	110	3	110
4	115	4	115
5	120	5	120
6	125	6	125
7	130	7	130
8	135	8	135
9	140	9	140
10	145	10	145
11	150	11	150
12	155	12	155
13	160	13	160
14	165	14	165
15	170	15	170
16	175	16	175
17	180	17	180
18	185	18	185
19	190	19	190
20	195	20	195
21	200	21	200
22	205	22	205
23	210	23	210
24	215	24	215
25	220	25	220
26	225	26	225
27	230	27	230
28	235	28	235
29	240	29	240
30	245	30	245

TIEMPOS		TOLERANCIA A LA MEMORIA	
Pres	C	Pres	C
1	100	1	100
2	105	2	105
3	110	3	110
4	115	4	115
5	120	5	120
6	125	6	125
7	130	7	130
8	135	8	135
9	140	9	140
10	145	10	145
11	150	11	150
12	155	12	155
13	160	13	160
14	165	14	165
15	170	15	170
16	175	16	175
17	180	17	180
18	185	18	185
19	190	19	190
20	195	20	195
21	200	21	200
22	205	22	205
23	210	23	210
24	215	24	215
25	220	25	220
26	225	26	225
27	230	27	230
28	235	28	235
29	240	29	240
30	245	30	245

TIEMPOS		TOLERANCIA A LA MEMORIA	
Pres	C	Pres	C
1	100	1	100
2	105	2	105
3	110	3	110
4	115	4	115
5	120	5	120
6	125	6	125
7	130	7	130
8	135	8	135
9	140	9	140
10	145	10	145
11	150	11	150
12	155	12	155
13	160	13	160
14	165	14	165
15	170	15	170
16	175	16	175
17	180	17	180
18	185	18	185
19	190	19	190
20	195	20	195
21	200	21	200
22	205	22	205
23	210	23	210
24	215	24	215
25	220	25	220
26	225	26	225
27	230	27	230
28	235	28	235
29	240	29	240
30	245	30	245

Gráfica Nº 1



Gráfica Nº 1

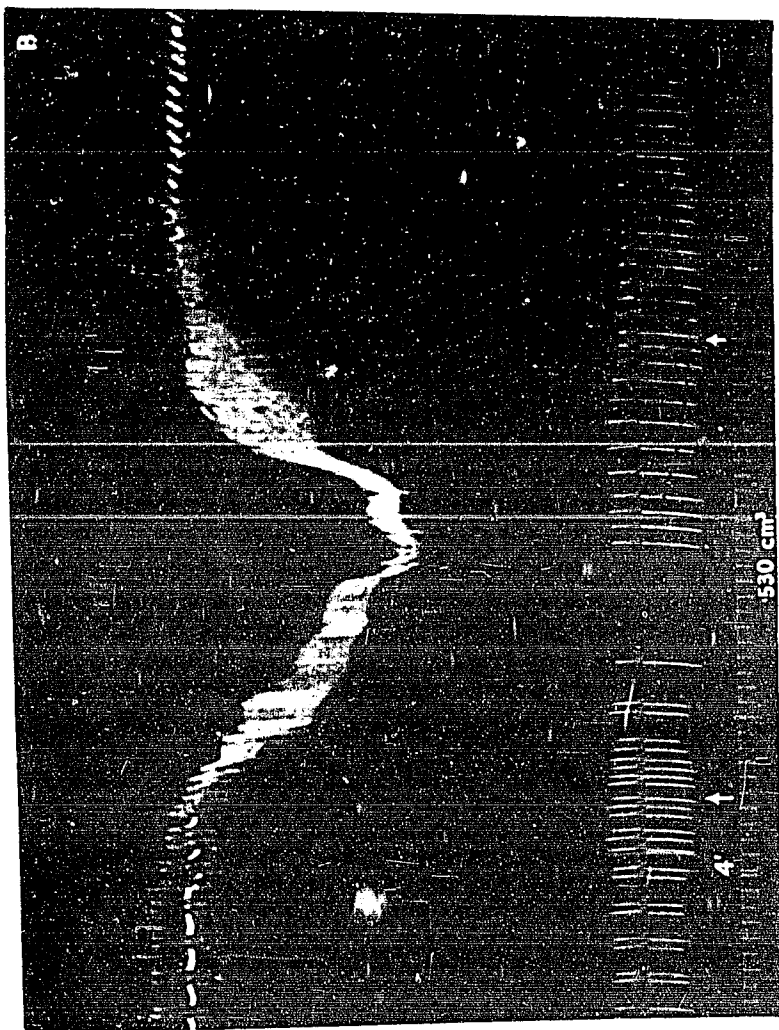
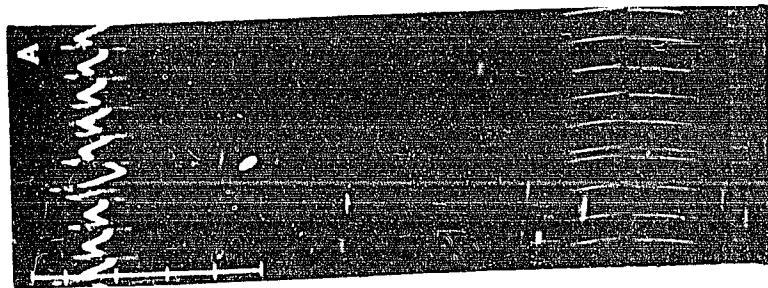
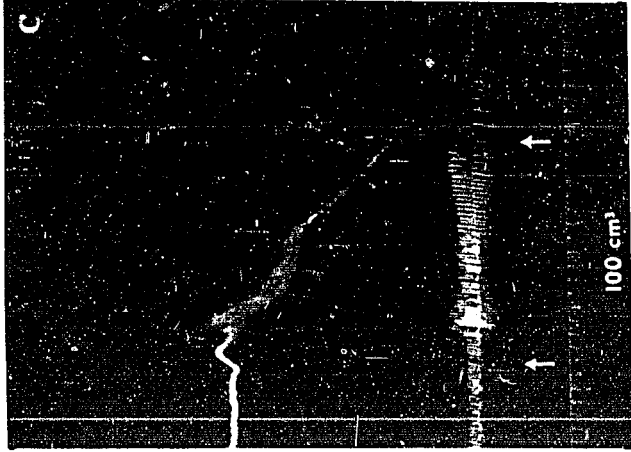
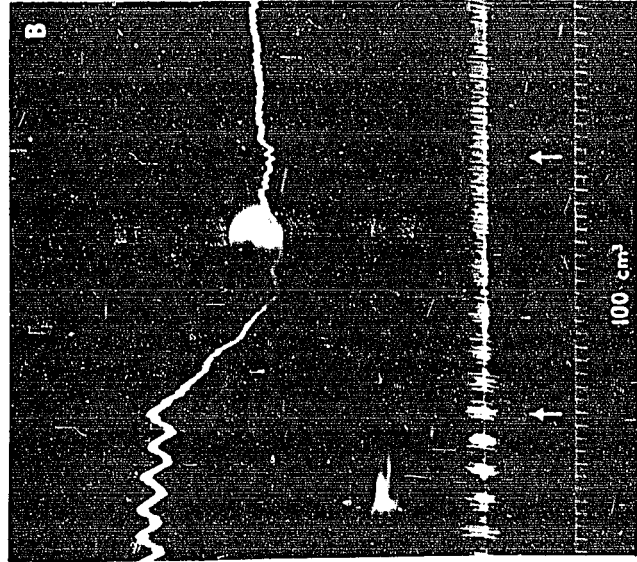
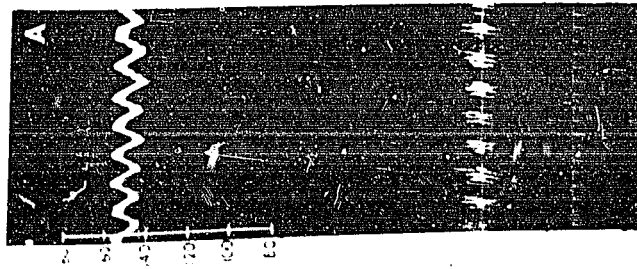
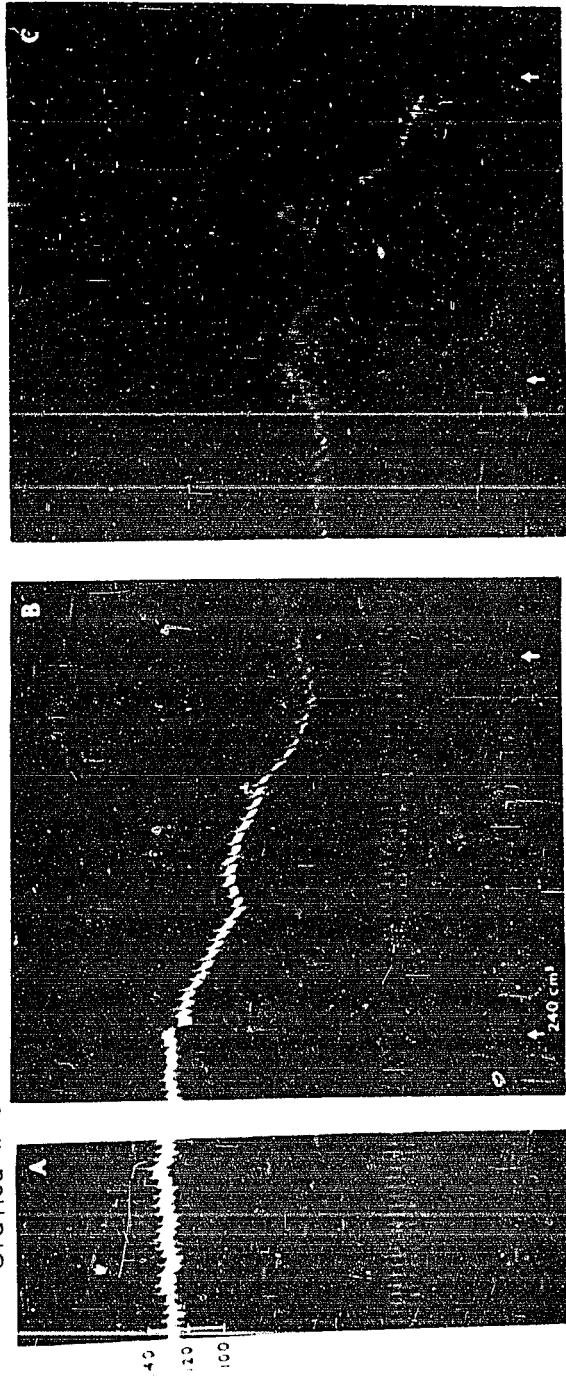


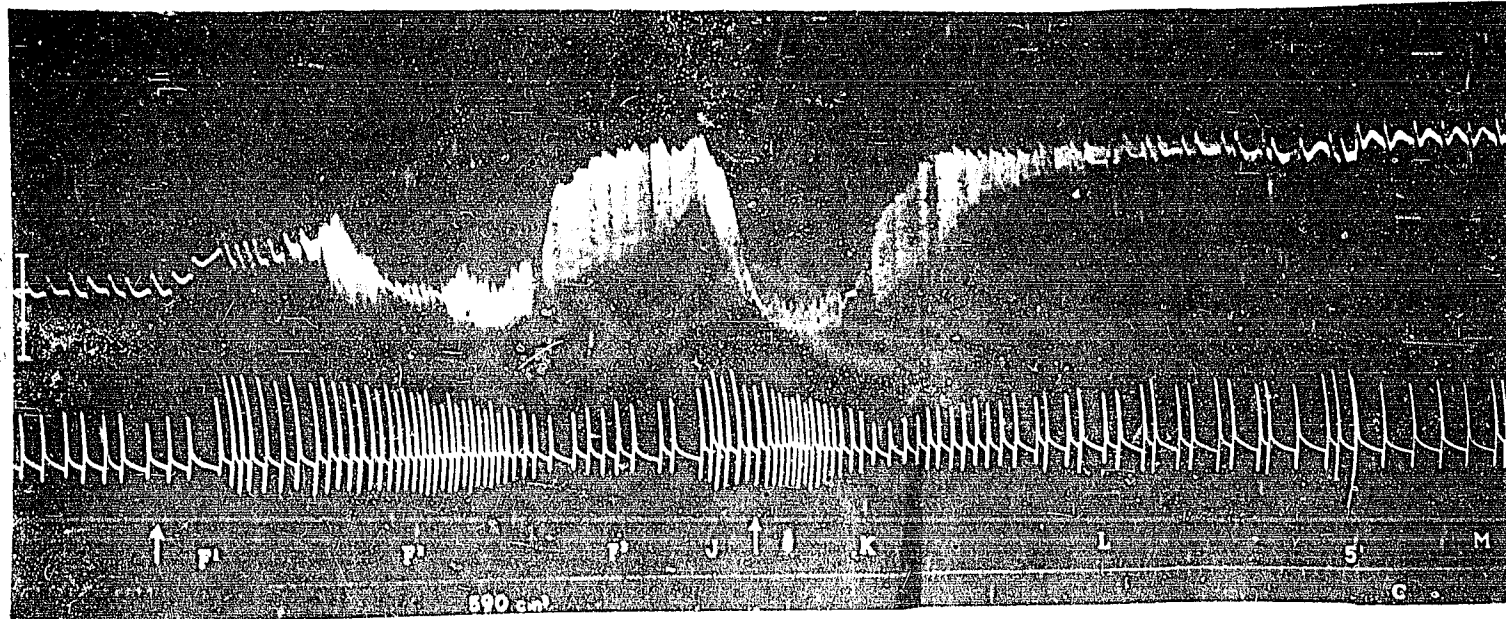
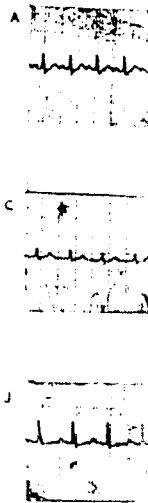
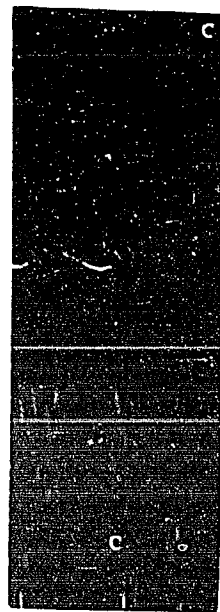
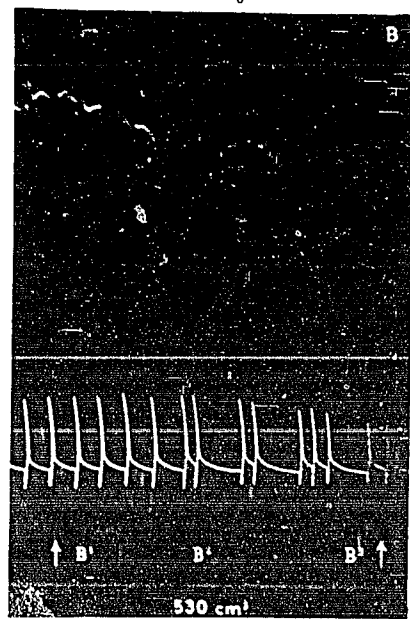
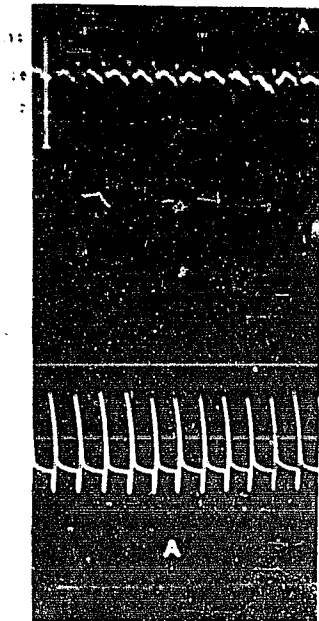
Gráfico N° 2

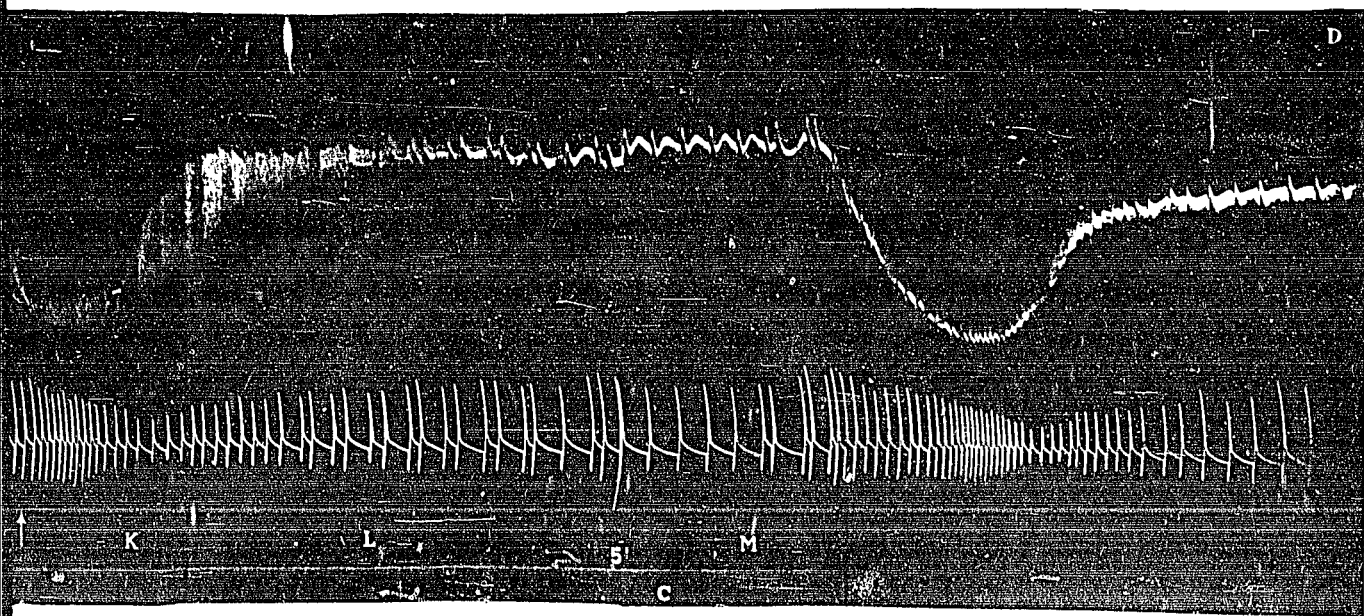
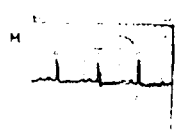
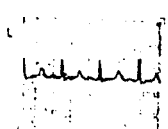
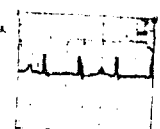
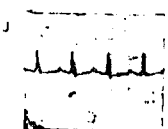
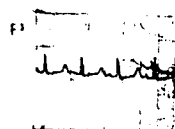
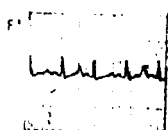
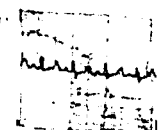
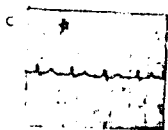
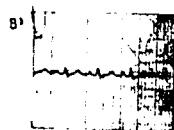
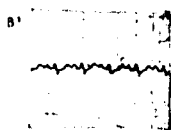
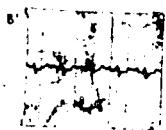
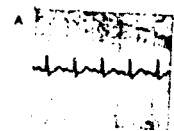
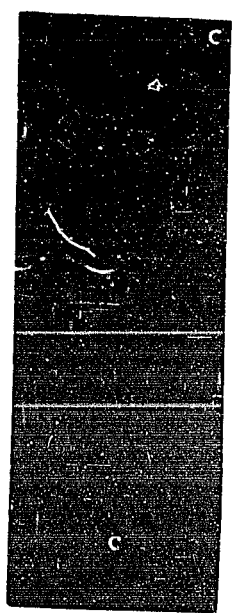
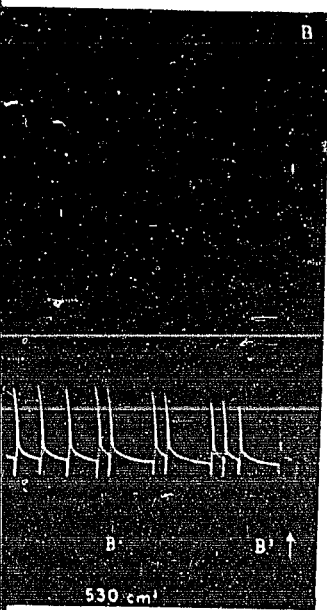


Gráfica N° 3



Gráfica N° 4





Gráfica Nº 5

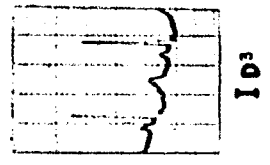
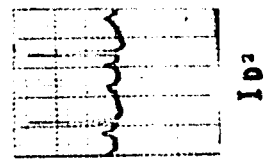
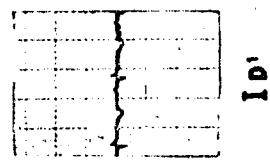
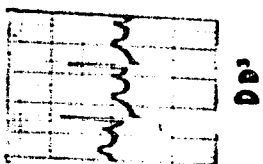
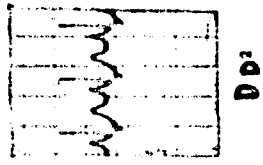
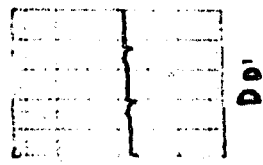
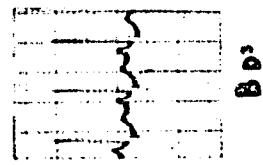
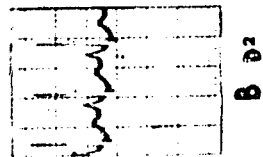
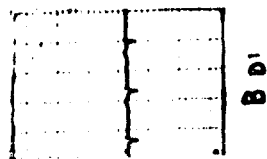


Gráfico Nº 6

