

12 prof.  
14 Tesis  
1. ...  
C. ...  
61 (4)

**UNIVERSIDAD MOTOLINIA**

---

**"Estudio de las Relaciones entre  
Estructura Química y Acción Coa-  
gulante del Tetrametilenglicol, Bu-  
tanodiol 1,3 Y n-Butilamina."**

**T E S I S**

Que para obtener el título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

**MARGARITA**

**URUCHURTU**

**MARRÓQUIN**

---

México, D. F.

1957



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.

Con cariño a mis padres y hermanos.

Al Sr. Dr. Armando Nava Rivera por su acertada dirección.

A la Sra. Q. B. P. Elona Lozano H. por su valiosa ayuda.

Hago patente mi agradecimiento a los "Laboratorios Madon's Pharmaceutical de Méjico" por haber permitido que se realizara el presente trabajo en sus Laboratorios de Investigación.

- I.- Introducción.
- II.- Métodos Empleados.
- III.- Resultados Experimentales.
- IV.- Interpretación y Discusión de Datos.
- V.- Conclusiones.
- VI.- Sumario.
- VII.- Bibliografía.

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

En 1951, Nava R. A., Lozano E., Comesaña F. y Galimberti J. - (14), reportaron a la Asociación Mexicana de Estudios de Farmacología y Terapéutica las propiedades coagulantes y antihemorrágicas del n-Butanol. Los estudios farmacológicos demuestran que el n-Butanol desciende el tiempo de coagulación y de protrombina tanto más cuanto más elevados se encuentran. Además, el n-Butanol neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina y del dicumarol, y desciende el tiempo de coagulación y de protrombina en perros en los que previamente se había elevado con heparina ó dicumarol.

Los estudios farmacodinámicos demuestran que el efecto coagulante y antihemorrágico del n-Butanol se debe principalmente a -- que potencializa la acción de la trombina y neutraliza las anti--trombinas.

Este mecanismo de acción es de importancia ya que sólo coagula la sangre en los sitios sangrantes, lugares en donde se forma la trombina, y queda así descartado que el n-Butanol coagula la -- sangre intravascular produciendo trombosis, efecto que anularía -- su manejo terapéutico.

El estudio farmacodinámico hizo posible el éxito del n-Butanol en la clínica. En 1952, Nava R. A., Lozano E. y Comesaña F. - (15), estudiaron este nuevo antihemorrágico en los humanos. Dicho estudio reveló la gran utilidad del n-Butanol en el control -- de las hemorragias, principalmente hemorragias internas, hematemesis, hemoptisis, hematurias, menorragias, metrorragias y hemo--rragias durante actos quirúrgicos.

A partir de estos estudios se ha extendido el empleo del n-Butanol en tal forma, que en numerosos centros hospitalarios y -- clínicos el n-Butanol se emplea sistemáticamente en todos los casos de hemorragias tanto médicas como quirúrgicas.

Día a día se suman nuevos estudios sobre el n-Butanol: En -- 1955, Nava R. A., Tamés A., Lozano E. y Comesaña F. (16), estudia ron la acción del n-Butanol sobre el tiempo de tolerancia a la -- heparina, concluyendo que el n-Butanol respeta los valores fisiol -- gicos en tal forma, que en los perros hipersensibles a la hepa -- rina con hipocoagulabilidad sanguínea, el n-Butanol desciende sig -- nificativamente los tiempos de coagulación, de protrombina y de -- tolerancia a la heparina, produciendo hipercocoagulabilidad y faci -- litando la hemostasia. Por el contrario, en los perros hiposensi -- bles a la heparina con hipercocoagulabilidad sanguínea que se mani -- festó por tiempos de tolerancia a la heparina cortos, la acción -- del n-Butanol fué mucho menos significativa, produciendo ligeros -- descensos en los tiempos de tolerancia a la heparina. Los hechos anteriores permiten concluir que el n-Butanol es un agente coagu -- lante y antihemorrágico sin riesgo de trombosis, ya que respeta -- los valores fisiológicos.

La sencillez de la molécula de n-Butanol hace fácil el estu -- dio de relación entre su acción coagulante (antihemorrágica) y su estructura química.

En el presente trabajo se estudian las relaciones entre la -- acción coagulante y la función alcohólica (-OH); primero: sustitui -- yendo la función alcohólica por un grupo amino con objeto de sa -- bor si esta sustitución hace desaparecer la acción coagulante co -- mo teóricamente suponemos; segundo: investigar si existe una rela

ción entre la acción coagulante y el número de grupos -OH, (para lo cual se estudiaron dos dialcoholes: el Butanodiol 1,3 y el Tetrametilenglicol) y tercero: conocer las variaciones entre la acción coagulante y la distancia interatómica de las dos funciones alcoholícas, el Tetrametilenglicol con las dos funciones alcoholícas en los extremos de la cadena, y el Butanodiol 1,3 con las mismas dos funciones pero más próximas solamente con -CH<sub>2</sub>- entre ellas. (Ver el Cuadro No. 1)

Como el n-Butanol solamente es soluble del 7.9% al 8% en agua, nos pareció interesante tratar de encontrar algún alcohol semejante farmacológicamente al n-Butanol, pero soluble en agua. Esta propiedad nos permitirá dar mayor concentración en menor volumen de solución. El Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3 que estudiamos en el presente trabajo, son solubles en agua.

Dentro de la complejidad de los procesos de coagulación, es necesario conocer las diferentes acciones del Tetrametilenglicol, Butanodiol 1,3 y n-Butilamina sobre el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina, el tiempo de tolerancia a la heparina y el grado de neutralización de la heparina, ya que al modificar la constitución química, se modificará la acción sobre dichos tiempos, pero no en forma uniforme, como se podrá apreciar en los datos experimentales.

---



## M E T O D O S   E M P L E A D O S .

Los experimentos se realizaron en 56 perros cuyo peso varió entre 9 y 20 kilos. Se les anestesió con pentobarbital sódico en forma de Nembutal Abbott, 25 mg. por kilogramo de peso. Durante los experimentos se mantuvo a los animales sobre un cojín eléctrico a temperatura constante.

La sangre se obtuvo por punción de alguna vena de las patas, en su mayor parte de la vena de una pata posterior, utilizando agujas y jeringas secas de 10 cm<sup>3</sup>. Se extrajeron 6 cm<sup>3</sup>. de sangre venosa vertiendo 1 cm<sup>3</sup>. en un tubo de ensaye de 10 cm. de largo y 9 mm. de diámetro para medir el tiempo de coagulación; los 5 cm<sup>3</sup>. restantes, se mezclaron con la solución de oxalato de sodio para medir el tiempo de protrombina y el tiempo de tolerancia a la heparina.

### TIEMPO DE COAGULACION.

El tiempo de coagulación se midió de acuerdo con el método de Hayem Sabrazés y Bürker (4,5,6,7 y 8) modificado por Lee y White (1,2,3), utilizando tubos de ensaye 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 - - cm<sup>3</sup>. de una solución 0.1 M de oxalato de sodio para cada cm<sup>3</sup>. de sangre. La solución de cloruro de calcio empleada fué 0.02 M y la tromboplastina se preparó de acuerdo con las indicaciones de la Casa Difco de Detroit. Se tomaron 3 valores; las cifras que -

TABLA I

SUSTANCIA	FÓRMULA CONDENSADA	FÓRMULA DESARROLLADA	PESO MOLE- CULAR	PUNTO DE FUSIÓN	PUNTO DE EBULLI- CIÓN	SOLUBILIDAD	SINÓNIMOS	DENSIDAD
tetrametilen glicol	$C_4 H_{10} O_2$	$CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ $\boxed{OH}$ $\boxed{OH}$	90.12	15°c	230°c	soluble en agua, alcohol, éter y otros	1,4 hidroxibutano  1,4 butanodiol	1.020
butanodiol 1,3	$C_4 H_{10} O_2$	$CH_3 - CH - CH_2 - CH_2$ $\boxed{OH}$ $\boxed{OH}$	90.12	—	204°c	soluble en agua, alcohol, éter y otros	3 butilén glicol  2 metil trimetilén glicol	1.025
n - butanol	$C_4 H_{10} O$	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ $\boxed{OH}$	74.12	89.2°c	117.71°c	soluble 7.9 veces en agua, alcohol, éter y otros α	alcohol n-butílico  propil carbinol	0.80
n - butilamina	$C_4 H_{11} N$	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2$ $\boxed{NH_2}$	73.19	50.5°c	77.8°c	soluble en agua, alcohol, éter, y otros	aminobutano	.7401

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 obtuvieron 4 cm<sup>3</sup>. de sangre por punción de una de las venas de las patas anteriores ó posteriores; se separó el plasma por centrifugación y se decantó; se colocaron 0.5 cm<sup>3</sup>. de plasma oxalatado en cada uno de los cuatro tubos de hemolisis empleados. Al tubo I se le agregó 0.1 cm<sup>3</sup>. de suero fisiológico - (NaCl al 8:1000). Al tubo II se le agregó 0.1 cm<sup>3</sup>. de solución de heparina conteniendo 2 U. por cm<sup>3</sup>. (En 0.1 cm<sup>3</sup>. habrá 0.2 U.). Al tubo III se le agregó 0.1 cm<sup>3</sup>. de solución de heparina conteniendo 4 U. por cm<sup>3</sup>. (En 0.1 cm<sup>3</sup>. habrá 0.4 U.). Al tubo IV se le agregó 0.1 cm<sup>3</sup>. de solución de heparina conteniendo 6 U. por cm<sup>3</sup>. (En 0.1 cm<sup>3</sup>. habrá 0.6 U.). Los tubos se colocaron en un baño a temperatura constante de 37°C. Se agregó 0.5 cm<sup>3</sup>. de una solución M/40 de CaCl<sub>2</sub>. El tiempo de tolerancia a la heparina se midió con un cronómetro y fué el lapso comprendido entre el momento mismo de la recalcificación y la aparición de las primeras trabéculas de fibrina en el plasma.

#### SOLUCION DE TETRAMETILENGLICOL EMPLEADA.

El tetrametilenglicol se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>., 0.3 cm<sup>3</sup>., 0.5 cm<sup>3</sup>. y 0.8 cm<sup>3</sup>. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada y estéril.

SOLUCION DE BUTANODIOL 1,3 EMPLEADA.

El Butanodiol 1,3 se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>., 0.5 cm<sup>3</sup>. y 0.8 cm<sup>3</sup>. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada y estéril.

SOLUCION DE n-BUTILAMINA EMPLEADA.

La n-butilamina se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>., 0.5 cm<sup>3</sup>. y 0.8 cm<sup>3</sup>. por kilogramo de peso, de una solución al 8% en agua destilada y estéril neutralizada con HCl 0.1 N hasta ajustar un pH entre 6 y 7.

SOLUCION DE HEPARINA EMPLEADA.

La heparina empleada para elevar los tiempos de coagulación, fué la solución inyectable de heparina de la Casa Abbott en frascos ampula de 10 cm<sup>3</sup>. que contienen 1,000 U.I. de heparina sódica por cada cm<sup>3</sup>. Se inyectó por vía endovenosa a las dosis de 100 U. y 50 U. por kilogramo de peso, según se indica en los resultados experimentales.

---

## RESULTADOS EXPERIMENTALES.

### Acción de las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg., 0.3 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso de Tetrametilenglicol sobre el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

Las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg., 0.3 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de Tetrametilenglicol en solución al 8% administradas por vía endovenosa, produjeron descenso del tiempo de coagulación. Este descenso fué mayor mientras más alta fué la dosis; así las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y de 0.3 cm<sup>3</sup>./Kg. descendieron solamente de un 15% a un 20% el tiempo de coagulación, y su efecto fué poco sostenido pasando completamente entre las dos y tres horas, como se puede apreciar en las Gráficas Nos. 1 y 2. Las dosis de Tetrametilenglicol de 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. produjeron un descenso del 50% al 60% durando su acción de 3 a 4 horas. A las dos horas persiste aún un descenso del 40% al 50% como se observa en la Gráfica No. 3.

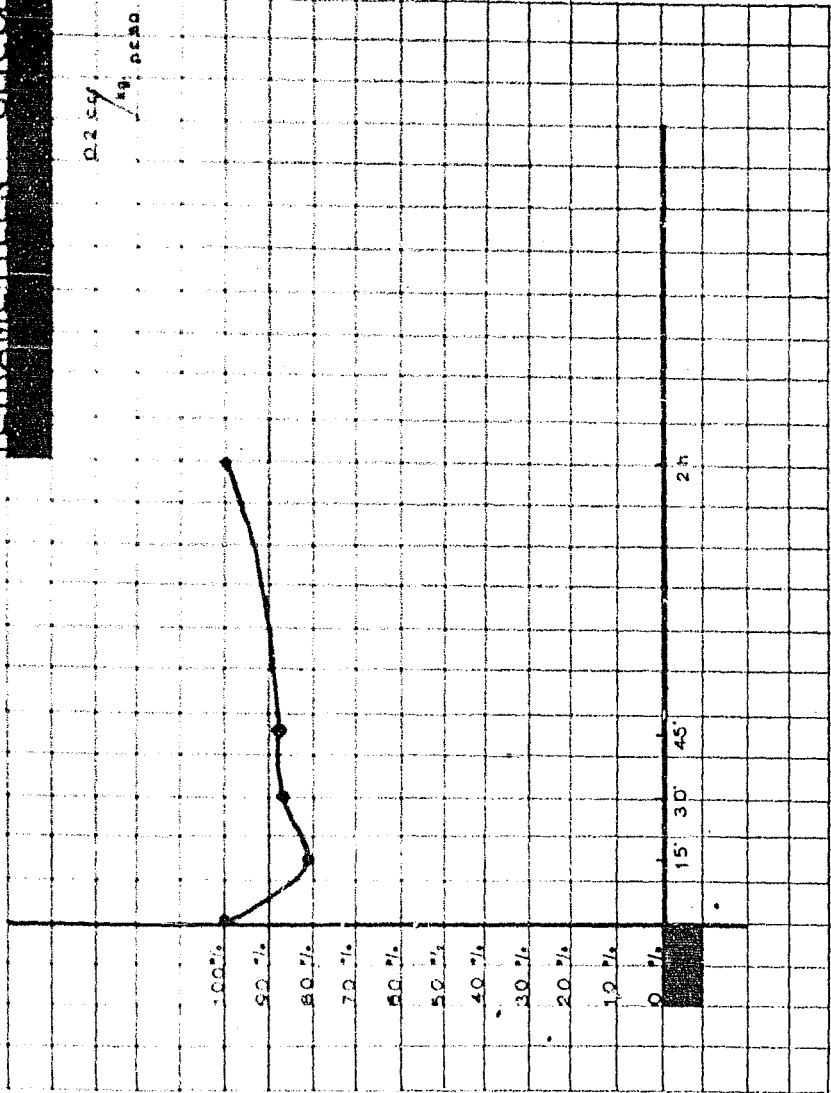
El Tetrametilenglicol descendió los tiempos de protrombina sólo en aquellos perros que presentaban alto el valor control de dicho tiempo y mientras más bajo fué el tiempo de protrombina, menos notable fué la acción del Tetrametilenglicol. Los tiempos de coagulación y de protrombina de cada experimento se citan en la Tabla No. II.

### Acción de las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg., 0.3 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso de Tetrametilenglicol sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

Como se puede apreciar en la Tabla No. II, las dosis de 0.2 -

# TETRAMETILEN GLICOLI

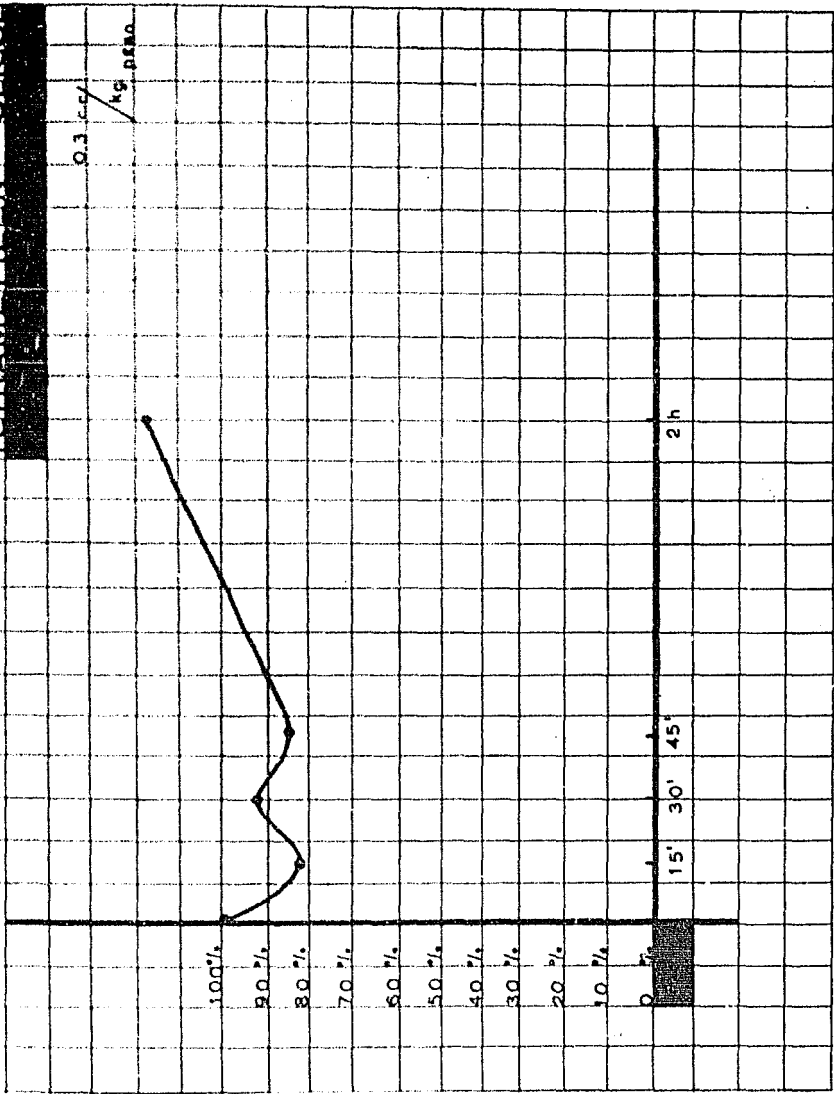
0.2 cc  
100 mg. cc. 100



GRAFICA I

TETRAMETILEN GLICOL

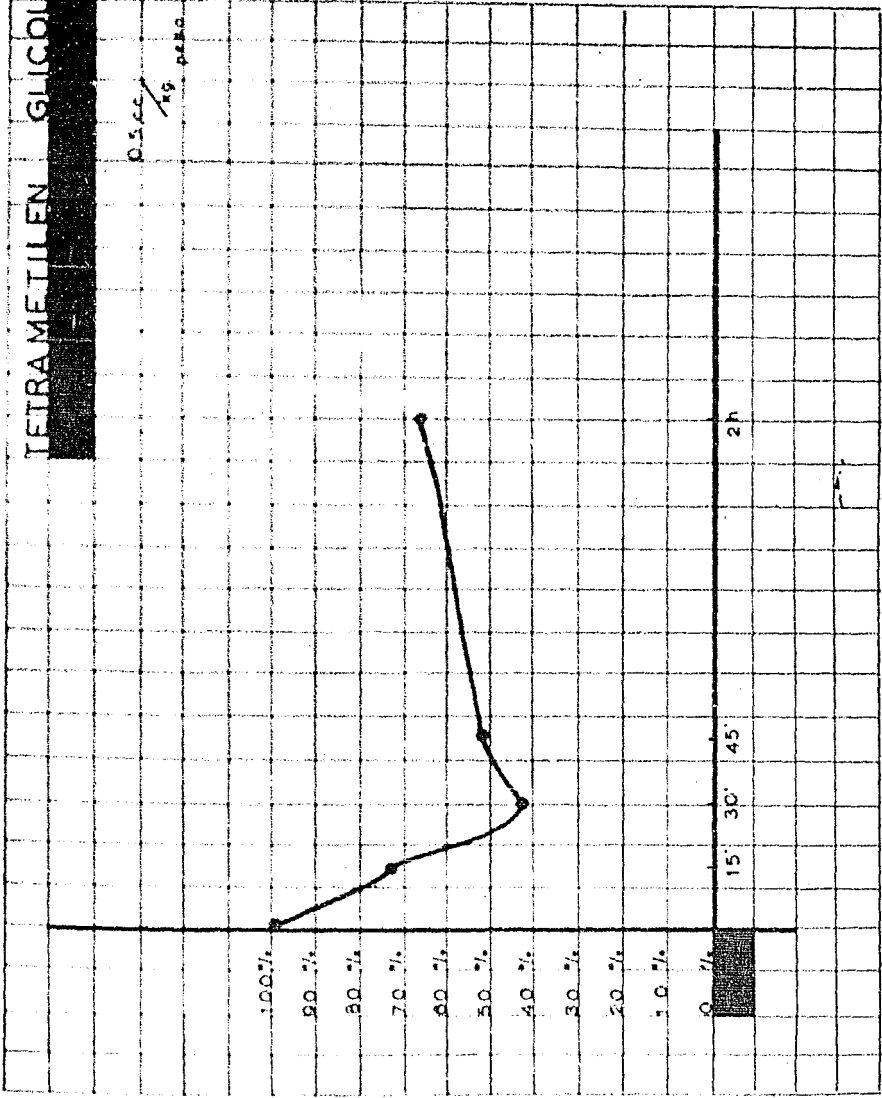
0.3 cc  
KC BRNO



GRAFICA 2

TETRAMETILEN GLICOLI

0.5cc  
1%  
p.p.m.



GRAFICA 3



TABLA II

TETRAMETILEN GLICOL		TIEMPOS DE															
EXPERIMENTO	DOSIS	COAGULACION					PROTROMBINA					TOLERANCIA A LA HEPARINA					
		CONTROL	15'	30'	45'	2 HS.	CONTROL	15'	30'	45'	2 HS.	T	CONTROL	15'	30'	45'	2 HS.
6	0.2 Cm <sup>3</sup> /Kg	9'	9'30"	10'45"	8'05"	9'	9.3"	11.3"	11.3"	11.3"	9.3"	I	1'40"	58"	1'05"	55"	1'
												II	1'55"	1'15"	1'15"	1'30"	1'45"
												III	2'20"	2'	2'10"	1'55"	3'45"
												IV	3'55"	3'50"	2'20"	2'05"	4'05"
7	"	13'	10'	10'	5'55"	6'55"	17.3"	17.3"	21"	15.3"	15.3"	I	58"	1'45"	50"	1'30"	45"
												II	1'20"	2'35"	50"	1'30"	50"
												III	1'55"	3'50"	1'15"	1'45"	1'
												IV	2'30"	4'35"	6'20"	2'10"	1'15"
8	"	12'	6'40"	9'25"	7'06"	9'50"	14"	11.6"	11"	10.3"	10.3"	I	1'45"	30"	1'45"	45"	1'25"
												II	3'11"	1'30"	2'45"	1'40"	2'
												III	4'	1'45"	3'30"	1'40"	2'10"
												IV	4'50"	2'	3'10"	3'	3'05"
9	"	4'10"	8'36"	2'13"	6'50"	4'15"	9.3"	11"	10.3"	10.6"	9.3"	I	1'25"	1'40"	1'20"	30"	1'35"
												II	2'25"	2'50"	4'15"	49"	4'40"
												III	3'50"	3'	4'15"	50"	5'20"
												IV	4'50"	6'20"	4'20"	1'10"	5'40"
10	"	9'50"	5'50"	8'	7'	8'2"	11.6"	11"	10.6"	10.6"	9"	I	1'25"	1'40"	1'40"	1'25"	1'40"
												II	2'05"	2'05"	3'45"	2'30"	1'55"
												III	4'30"	2'20"	4'55"	3'55"	2'10"
												IV	5'25"	3'25"	5'10"	4'05"	2'35"
11	"	9'18"	6'06"	9'10"	7'	9'28"	11"	11.6"	11"	6"	8"	I	1'35"	30"	1'05"	1'30"	1'
												II	2'20"	50"	2'	2'35"	1'35"
												III	2'35"	1'05"	2'45"	3'20"	2'
												IV	4'30"	1'20"	3'25"	3'50"	3'55"
M	"	9'28"	7'44"	8'10"	8'14"	9'14"	12.8"	12.4"	12.6"	10.7"	10.2"	I	60"	50"	1'7"	48"	1'48"
												II	0'6"	3'18"	3'36"	2'18"	3'12"
U	"	7'27"	6'20"	8"	5'24"	8'17"	2.4"	2.3"	4.1"	2.9"	2.6"	I	48"	36"	12"	18"	18"
												IV	48"	1'24"	1'36"	1'6"	1'24"
12	0.3 Cm <sup>3</sup> /Kg	9'15"	2'52"	5'30"	7'30"	5'35"	10"	10"	10.3"	9.6"	9"	I	1'05"	30"	1'04"	30"	40"
												II	1'40"	1'10"	1'55"	40"	2'05"
												III	2'25"	1'20"	3'10"	50"	3'20"
												IV	3'10"	1'25"	3'38"	1'	4'50"
13	"	7'	5'	4'	7'25"	7'15"	11.3"	9.8"	11.5"	11.5"	7.6"	I	1'30"	1'10"	2'10"	48"	55"
												II	1'40"	1'50"	2'20"	1'45"	2'
												III	1'30"	2'10"	3'15"	2'45"	2'25"
												IV	2'	3'05"	4'15"	3'	2'35"
14	"	5'21"	5'30"	5'	4'50"	5'10"	11.6"	10.6"	10.6"	10"	11.6"	I	30"	50"	55"	20"	30"
												II	50"	1'05"	1'	30"	40"
												III	55"	1'25"	1'10"	40"	50"
												IV	1'05"	1'25"	1'45"	50"	1'05"
15	"	5'40"	8'	10'40"	2'35"	5'20"	13.6"	16"	13.6"	18"	16"	I	1'45"	45"	1'	50"	40"
												II	3'05"	1'05"	2'15"	40"	1'05"
												III	5'30"	1'15"	3'40"	45"	1'40"
												IV	6'05"	1'30"	4'05"	1'	2'15"
M	"	6'41"	5'12"	6'10"	5'18"	7'17"	14.1"	11.6"	11.4"	12.3"	11"	I	1'3"	47"	1'10"	31"	41"

11	"	9' 18"	6' 06"	9' 40"	7'	9' 28"	11"	11.6"	11"	5"	8"	I 4 2' 20"	II 1' 35"	III 2' 20"	IV 2' 35"
M		9' 28"	7' 44"	9' 10"	8' 14"	9' 14"	12.8"	12.4"	12.6"	10.7"	10.2"	I 4 2' 20"	II 1' 35"	III 2' 20"	IV 2' 35"
$\sigma$		7.27	6.20	8"	5.24"	8' 17"	2.4"	2.3"	4.1"	2.9"	2.6"	I 4.8"	II 3.8"	III 1.2"	IV 1.8"
12	$\frac{0.3 \text{ cm}^3}{\text{kg}}$	9' 15"	2' 52"	5' 30"	7' 30"	5' 35"	10"	10"	10.3"	9.6"	9"	I 1' 05"	II 1' 40"	III 2' 25"	IV 3' 10"
13	"	7'	5'	4'	7' 25"	7' 15"	11.3"	9.8"	11.6"	11.5"	7.6"	I 1' 30"	II 1' 40"	III 1' 40"	IV 2' 3' 05"
14	"	5' 21"	5' 30"	5'	4' 50"	5' 10"	11.6"	10.6"	10.6"	10"	11.6"	I 1' 30"	II 1' 50"	III 1' 25"	IV 1' 05"
15	"	5' 40"	8'	10' 40"	2' 35"	5' 20"	13.6"	16"	13.6"	18"	16"	I 1' 45"	II 3' 05"	III 5' 30"	IV 6' 05"
M		6' 41"	5' 12"	6' 10"	5' 18"	7' 17"	14.1"	11.6"	11.4"	12.3"	11"	I 1' 3"	II 3' 5"	III 1' 7"	IV 1' 20"
$\sigma$		1' 32"	4' 53"	2' 53"	2' 21"	4' 44"	3.3"	1.5"	1.3"	3.9"	3.7"	I 7"	II 4"	III 38"	IV 1' 20"
16	$\frac{0.5 \text{ cm}^3}{\text{kg}}$	5' 15"	3'	3' 30"	2' 5"	3"	13"	12.6"	13"	12"	12.6"	I 35"	II 45"	III 50"	IV 55"
5	"	6' 8"	3' 26"	3' 30"	4' 45"	3' 30"	11"	11"	14"	11"	10"	I 30"	II 35"	III 45"	IV 60"
4	"	9' 50"	9'	2' 58"	4' 45"	3' 30"	13.5"	15.3"	20"	16"	14.5"	I 1' 15"	II 1' 30"	III 2' 30"	IV 4' 15"
M		6' 54"	5' 07"	3' 4"	3' 39"	4' 37"	12.5"	12.9"	15"	13"	12"	I 4.9"	II 2' 1"	III 1' 25"	IV 2' 30"
$\sigma$		2' 17"	5.2"	2.2"	1' 20"	2' 53"	8"	2.2"	2"	2.8"	3"	I 2.5"	II 1.9"	III 1.0"	IV 2' 30"

$\text{cm}^3$ . y  $0.3 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . descienden los tiempos de tolerancia a la heparina en la mayoría de los experimentos. Las dosis de  $0.5 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . de Tetrametilenglicol descienden menos el tiempo de tolerancia a la heparina que las dosis menores, y en algunos tubos aumenta dicho tiempo. Este efecto fué más notable a los 30 minutos — después de su administración. Ninguna de las dosis de  $0.2 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ .,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . y  $0.5 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . descendieron el tiempo de tolerancia a la heparina uniformemente durante las primeras horas de su administración. En algunos casos aumentó el tiempo en unos tubos mientras en otros lo disminuyó. Estos datos se pueden observar en la Tabla No. II.

Acción de las dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . de peso de Tetrametilenglicol sobre el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

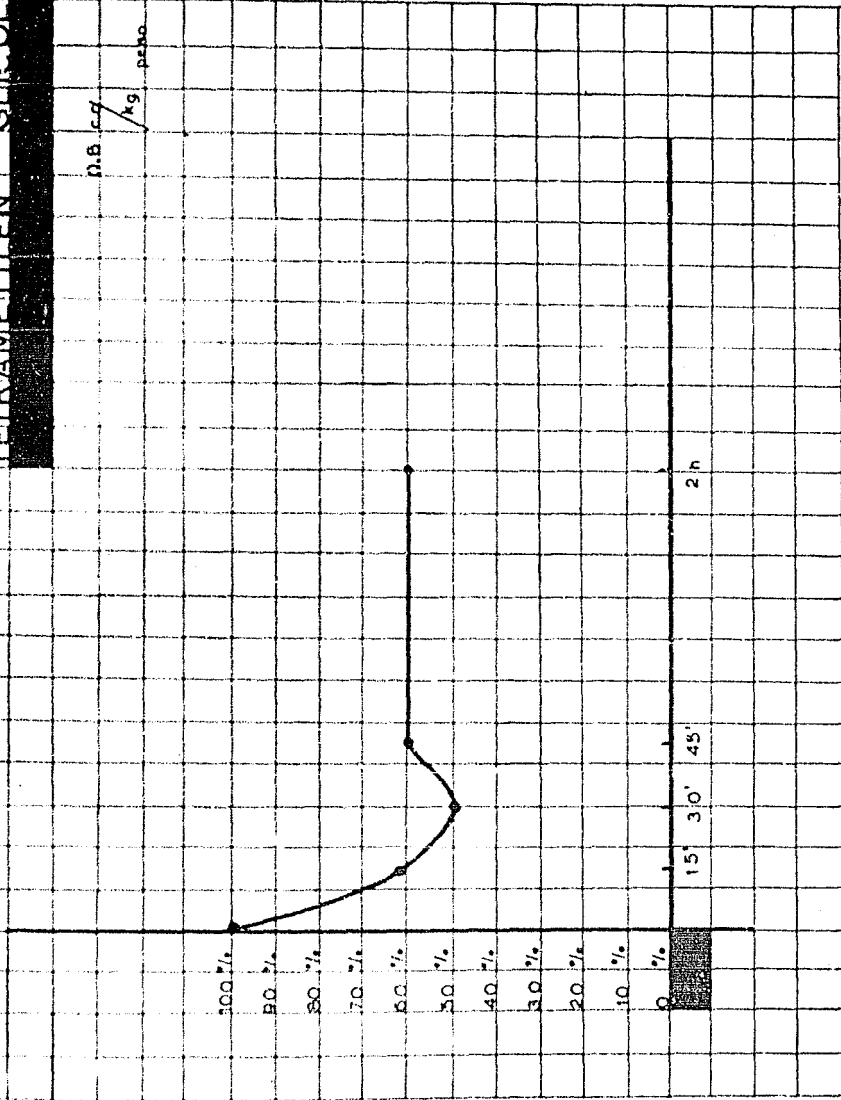
La dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . de Tetrametilenglicol en solución — al 5%, administrada por vía endovenosa, produjo un descenso del — tiempo de coagulación hasta del 50% al 60%. Este efecto se prolongó por varias horas, como se aprecia en la Gráfica No. 4. Los datos experimentales se anotan en la Tabla No. III. Esta dosis — de Tetrametilenglicol produjo un descenso máximo del tiempo de — coagulación y de protrombina entre los 15 y 32 minutos. Su efecto fué más uniforme y duradero en comparación con las dosis menores.

Acción del Tetrametilenglicol a la dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

Las dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg}$ . de Tetrametilenglicol por adminis-

TETRAMETILEN GLICOL

D.B. c.g.  
kg psbo



GRAFICA 4



tracción endovenosa produjeron un descenso del tiempo de tolerancia a la heparina en los cuatro tubos de dicha prueba, como se aprecia en la Tabla No. III.

Acción de las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de Butanodiol 1,3 sobre el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

Las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de Butanodiol 1,3 en solución al 8% administradas por vía endovenosa, produjeron descenso del tiempo de coagulación. Este varía entre el 75% y 80% por debajo de las cifras controles, como se aprecia en la Gráfica No. 5 y en la No. 6. El efecto se prolongó por más de 3 horas. A las 2 horas aún persistía descendiendo el tiempo de coagulación de un 60% a 70%. El tiempo de protrombina disminuyó ligeramente y el efecto fué más notable mientras más alto fué dicho tiempo. Los datos de cada uno de los experimentos se anotan en la Tabla No. IV.

Acción de la dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de Butanodiol 1,3 sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

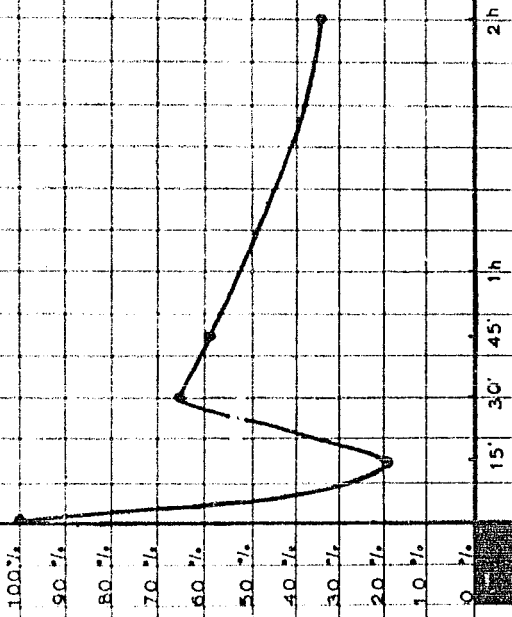
Las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.3 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso de Butanodiol 1,3 al 8% administradas por vía endovenosa, produjeron en algunos experimentos descenso y en otros ascenso del tiempo de tolerancia a la heparina, como se muestra en la Tabla No. IV.

Acción de la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso de Butanodiol 1,3 sobre el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

Las dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso de Butanodiol 1,3 adminis-

BUTANODIOL 13

0.2 sec.  
/kg peso



GRAFICA 5

0.5 %  
1.2 %  
P. 130

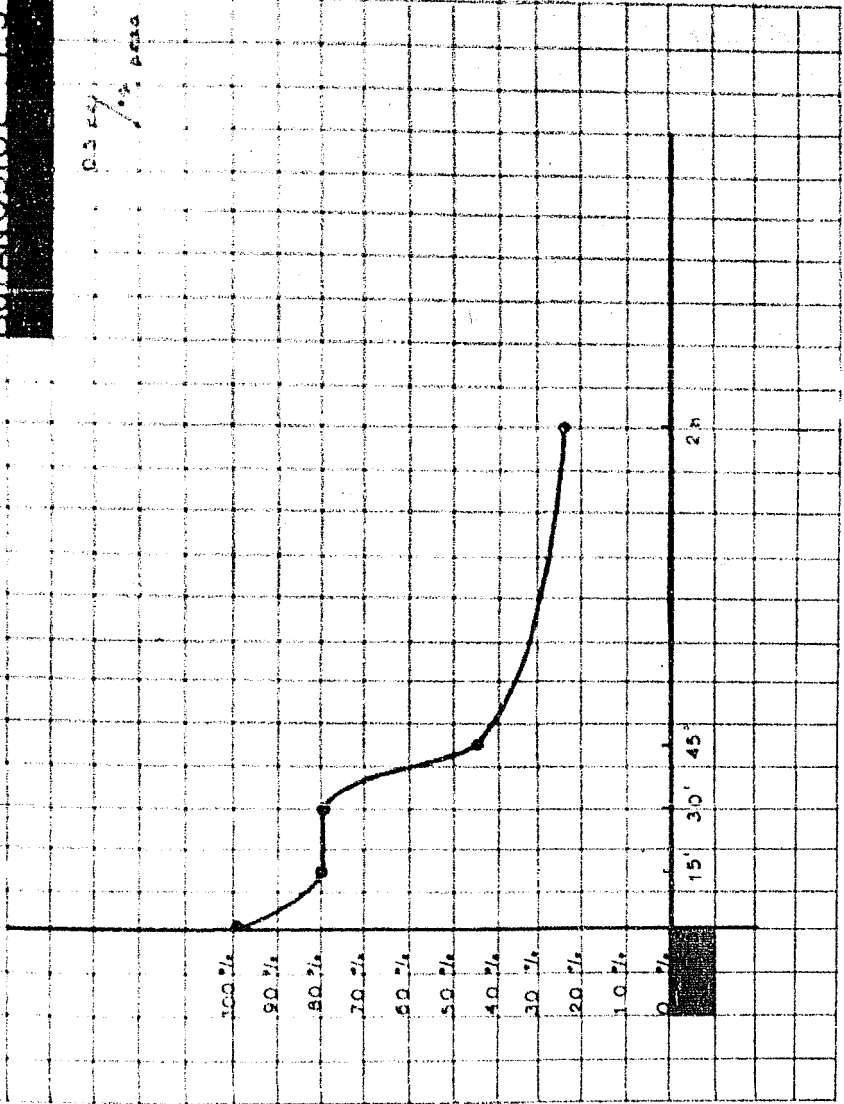




TABLA IV

BUTANODIOL		TIEMPOS DE														
1,3		ERAGOLACION				PROTROMBINA				TOLERANCIA A LA HEPARINA						
EXPERIMENTO	DOSES	CONTROL	15	30	45	1 HR	CONTROL	15	30	45	1 HR	CONTROL	15	30	45	1 HR
43	0.2 Cm <sup>3</sup>	6'	1'30"	8'55"	3'	2'05"	16'	16'	13'	12'	16'	30"	40"	48"	1'	38"
44	"	7'30"	2'25"	4'	6'	3'25"	15'	16'	16'	19'	17'	40"	40"	30"	30"	23"
45	"	4'	3'	5'	6'	3'50"	15'	16.6'	15'	14'	14'	40"	25"	25"	45"	35"
M	"	8'52"	1'31"	5'41"	5'	5'	16.0'	16.6'	14.6'	16.6'	15.3'	30"	35"	38"	50"	32"
G	"	2.4"	1'5"	2'8"	1.44"	1.25"	1.9"	1.7"	1.5"	2.3"	1.6"	1.38"	1.43"	1.38"	1.81"	1.7"
47	0.5 Cm <sup>3</sup>	3'	3'15"	6'	6'35"	6'	14.3'	13.3'	13'	13.3'	13.3'	40"	40"	35"	40"	2.9"
48	"	10'	12'	15'	5'55"	6'	14.3'	13'	12"	14"	13'	1'	1'	43"	45"	30"
49	"	7'20"	7'20"	3'	2'10"	6'	13"	13.3"	12'	12.6"	12.6"	1'18"	1'25"	55"	1'08"	1'
M	"	10'8"	8'11"	8'	4'40"	6'	10.1'	13.4"	12.4"	3.3"	12.9"	1'08"	1'10"	1'30"	1'10"	1'10"
G	"	3'6"	3'20"	6'14"	1'43"	-	4.2"	7"	7"	7"	7"	1'15"	1'10"	1'45"	1'15"	1'25"
												1'20"	1'20"	2'	1'20"	1'40"
												1'30"	48"	53"	38"	42"
												1'18"	1'17"	1'30"	1'12"	1'8"
												1'10"	30"	40"	40"	16"
												7"	8"	28"	4"	23"

tradas por vía endovenosa, produjeron descenso del tiempo de coagulación, como se aprecia en la Gráfica No. 7, y del tiempo de protrombina. Su acción se presentó entre los 15 y 30 minutos y comenzó a pasar entre las dos horas y dos horas y media. En la Tabla V se proporcionan los datos de cada uno de los experimentos.

Acción de la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso de Butanodiol 1,3 sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

Las dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso de Butanodiol 1,3 producen un aumento en el tiempo de tolerancia a la heparina de los 15 a los 45 minutos, para retornar a las cifras controles aproximadamente a las dos horas o dos horas y media después de su administración. Este aumento es notable en los cuatro tubos de la prueba como se aprecia en la Tabla No. V.

Acción de la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso de Butilamina sobre el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina.

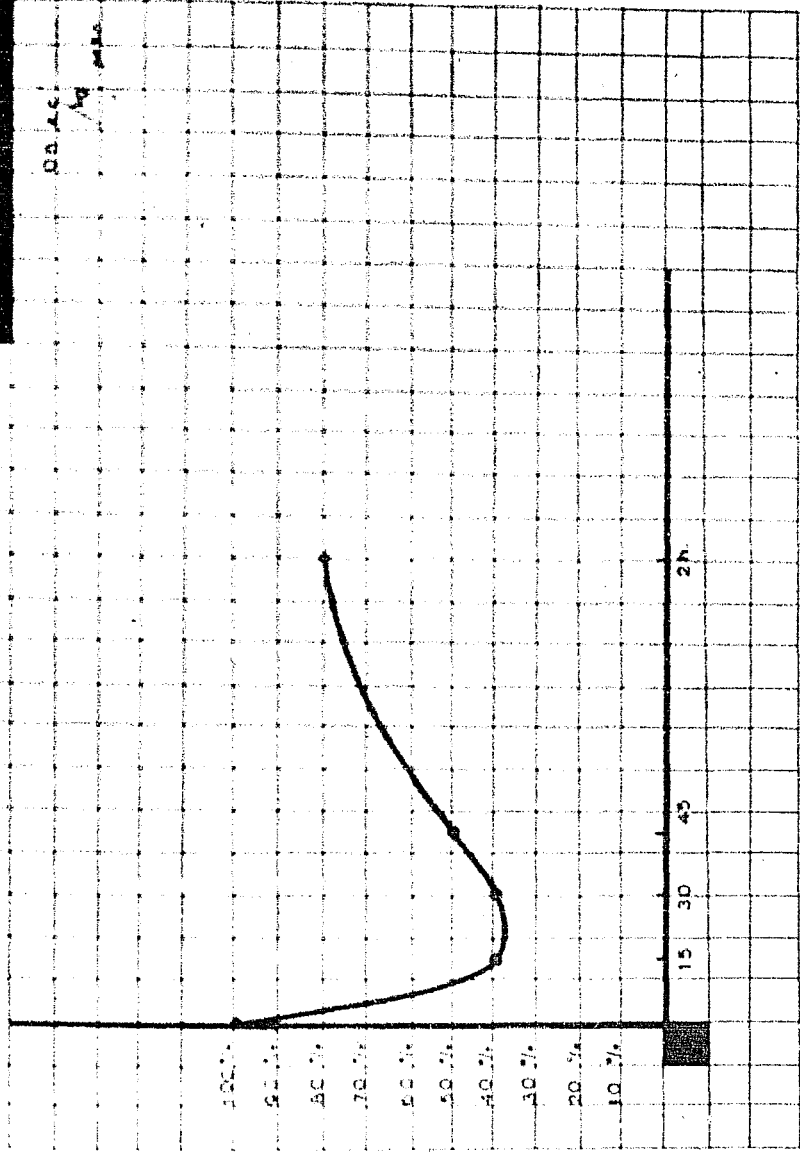
La Butilamina administrada por vía endovenosa en solución al 8% a la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso no produjo variación del tiempo de coagulación ni del tiempo de protrombina, como se puede apreciar en la Gráfica No. 8 y en la Tabla No. VI.

Acción de la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso de Butilamina sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

La Butilamina a la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso por vía endovenosa, produjo en uno, de tres experimentos, disminución del tiempo de tolerancia a la heparina. En los otros dos, por el con-

# BUTANODIOLO 1.3

00.4.6

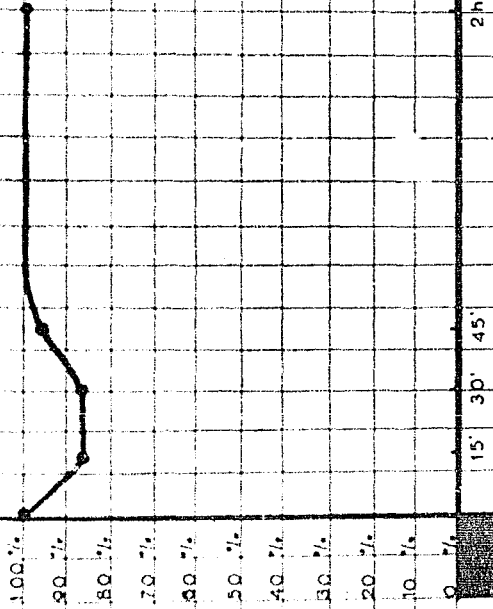


GRAFICA 7



# n-BUTILAMINA

0.8.59  
Kg. peso



GRAFICA 8



trario, aumentó el tiempo de tolerancia a la heparina, como se puede apreciar en la Tabla No. VI.

Acción de las dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de Tetrametilenglicol sobre el tiempo de coagulación, tiempo de protrombina y tiempo de tolerancia a la heparina administrados con  $100 \text{ U./Kg.}$  de heparina.

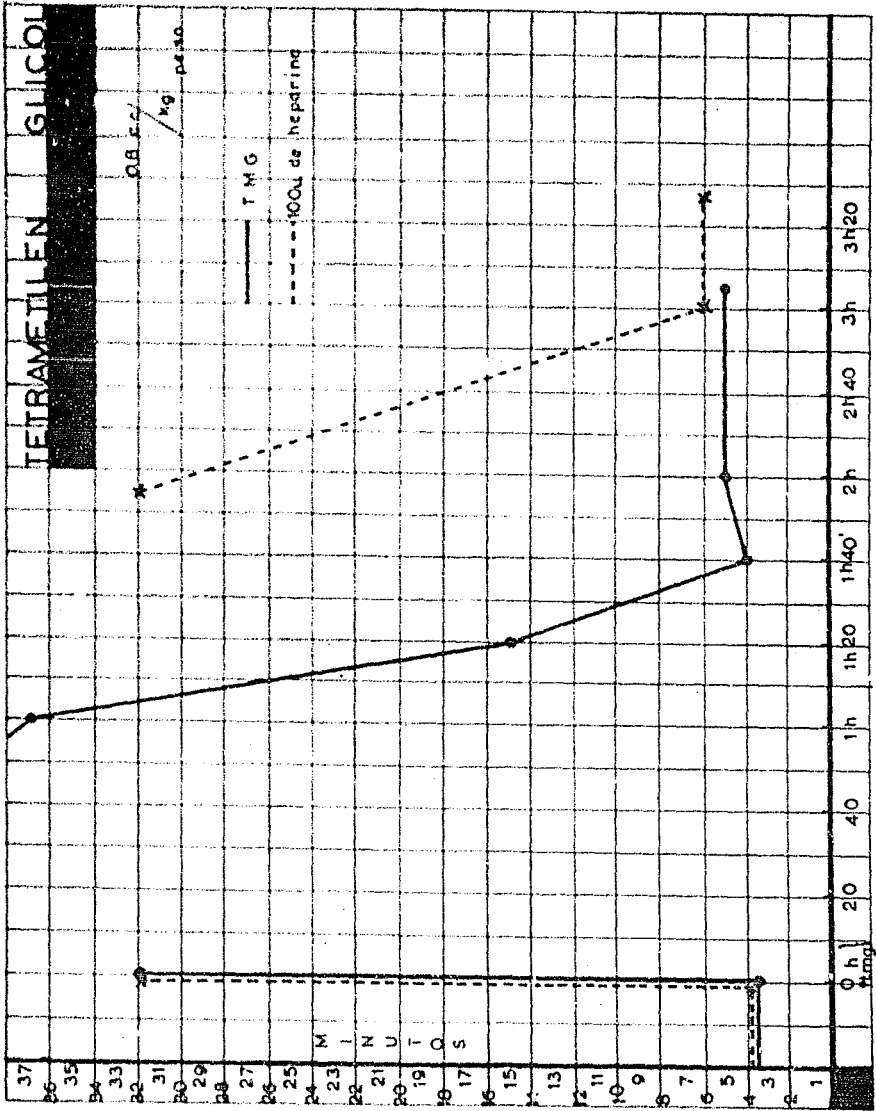
La administración de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de peso de Tetrametilenglicol junto con  $100 \text{ U.I./Kg.}$  de heparina acorta la acción anticoagulante de la heparina. La acción es menos prolongada cuando se administran los dos fármacos que cuando se administra la heparina sólo, como se puede apreciar en las Tablas VII y VIII y en la Gráfica No. 9, en la que se muestra que el efecto anticoagulante de la heparina dura aproximadamente 2 horas y en cambio, cuando las  $100 \text{ U.I.}$  de heparina se administran con  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de peso de tetrametilenglicol, el efecto de la heparina sólo dura una hora.

El tiempo de protrombina, cuando se administran juntos el tetrametilenglicol y la heparina, casi no se modifica.

El tiempo de tolerancia a la heparina se eleva a los 15 minutos después de la administración de Tetrametilenglicol junto con heparina, para luego descender por debajo de las cifras controles y en dos horas regresar a las cifras normales.

Acción de la dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de Butanodiol 1,3 y  $100 \text{ U./Kg.}$  de heparina sobre el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de tolerancia a la heparina.

El Butanodiol 1,3 a la dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  acorta el efecto anticoagulante de  $100 \text{ U.I./Kg.}$  de heparina. Esta concentración --



GRÁFICA 9



TABLA VII

TETRAMETILEN GLICOL		TIEMPOS DE															
		COAGULACION					PROTROMBINA					TOLERANCIA A LA HEPARINA					
EXPERIMENTO	CCSIS	CONTROL	15	30	45	2 HS	CONTROL	15	30	45	2 HS	I CONTROL	15	30	45	2 HS	
35	0.8 Cm <sup>3</sup> + 100 U HEP 1%	14'	No Coagulo	No Coagulo	4'	13'	11"	12"	10"	10"	8"	I	1' 25"	1' 45"	2' 40"	32"	1' 45"
												II	1' 50"	1' 15"	2' 38"	30"	2"
												III	4' 15"	3' 30"	3' 10"	42"	2' 08"
												IV	4' 35"	4' 50"	3' 28"	88"	2' 40"
37	-	3' 50"	"	"	55"	5'	9"	9"	6.9"	7"	7.6"	I	48"	1'	1' 20"	30"	30"
												II	52"	2' 30"	1' 40"	48"	48"
												III	50"	2' 40"	1' 48"	90"	80"
												IV	1'	3'	1' 30"	1'	98"
38	-	14'	-	-	40'	15'	12.5"	12.6"	13"	12"	12"	I	1' 30"	2' 10"	1' 35"	1' 48"	1' 35"
												II	1' 50"	2' 20"	2'	1' 50"	1' 50"
												III	1' 55"	2' 25"	2' 10"	2'	1' 55"
												IV	2' 10"	2' 30"	2' 15"	2' 10"	2' 15"
39	-	8'	-	-	20'	9'	11"	12.3'	12.6"	12"	12"	I	53"	1'	30"	30"	30"
												II	1' 20"	2' 30"	1' 32"	45"	38"
												III	1' 40"	3' 15"	1' 38"	35"	40"
												IV	2' 25"	4' 50"	2' 10"	1' 10"	48"
40	-	5'	-	35'	2'	6'	10"	11"	11"	10.6"	10"	I	1' 10"	2'	35"	1'	1' 09"
												II	1' 25"	2' 05"	40"	1' 05"	1' 10"
												III	1' 30"	2' 10"	45"	1' 10"	1' 15"
												IV	1' 45"	2' 15"	50"	1' 15"	1' 20"
M		9' 50"	-	-	14' 16"	9' 36"	10.5"	11.3"	11.1"	10.3"	9.9"	I	4.8"	4.8"	8.4"	42"	30"
												IV	1' 42"	1' 36"	1' 26"	8.4"	8.6"
5		4' 40"	-	-	2'	3' 32"	1.5"	1.5"	.17"	2.3"	2.6"	I	2.4"	1.8"	1.8"	1.8"	1.8"
												IV	3.6"	4.2"	4.2"	1.8"	1.8"

T A B L A VIII

HEPARINA		TIEMPOS DE															
		COAGULACION				PROTROMBINA				TOLERANCIA A LA NEPRILICA							
EXPERIMENTO	DOSES	CONTROL	15'	30'	45'	2 HS	CONTROL	15'	30'	45'	2 HS	T	CONTROL	15'	30'	45'	2 HS
35	1000 / Kg	14'	No Coagulo	No Coagulo	No Coagulo	No Coagulo	11'	12"	12"	12"	11"	I	1' 25"	2' 30"	2' 20"	2'	2'
												II	1' 50"	3' 05"	3'	2' 55"	2' 10"
												III	4' 25"	5' 40"	5' 20"	5'	2' 15"
												IV	4' 35"	4' 05"	3' 30"	3' 25"	2' 20"
37	-	2' 50"	-	-	-	-	9"	8.5"	9"	9"	9"	I	45"	2' 10"	2'	1' 55"	1' 55"
												II	50"	2' 25"	2' 35"	2' 40"	2' 35"
												III	55"	1' 55"	2'	2' 10"	2' 15"
												IV	1'	1' 55"	2' 10"	2' 15"	2' 50"
38	-	14'	-	-	-	-	12.5"	12.5"	12.6"	13"	12"	I	1' 10"	2' 10"	2' 20"	2' 25"	2' 30"
												II	1' 20"	1' 55"	2'	2' 10"	2' 15"
												III	1' 55"	1' 45"	1' 50"	2'	2' 10"
												IV	2' 10"	1' 55"	1' 45"	1' 50"	2'
39	-	8'	-	-	40'	25'	11"	12"	12"	12"	12"	I	55"	1' 05"	2'	2' 10"	2' 15"
												II	1' 20"	1'	1' 10"	1' 15"	1' 25"
												III	1' 40"	2'	2' 5'	2' 40"	2' 15"
												IV	2' 25"	30"	1'	1' 20"	1' 35"
40	-	5'	-	-	No Coagulo	No Coagulo	10"	11"	10"	10"	10"	I	1' 10"	2'	2' 25"	2' 30"	2' 25"
												II	1' 25"	1' 15"	1' 20"	1' 35"	1' 45"
												III	1' 30"	1' 35"	1' 45"	1' 55"	2'
												IV	1' 45"	1' 20"	1' 35"	1' 40"	1' 50"
M	-	9' 50"	-	-	-	-	10.5"	10.2"	11.2"	10.2"	10.8"	I	48"	2'	2' 15"	2' 10"	2' 10"
												IV	1' 40"	3' 30"	2'	4' 2"	4'
σ	-	4' 40"	-	-	-	-	1.5"	1.2"	1.6"	2"	1.7"	I	24"	1' 30"	1'	1'	1' 5"
												IV	36"	1' 12"	46"	2'	1'

de heparina produce un efecto anticoagulante que dura más de dos horas y media y cuando se administra junto con  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de Butanodiol 1,3, el efecto sólo dura de 30 minutos a 45 minutos, como se muestra en las Tablas Nos. IX y X. En la Gráfica No. 10 y en la No. 11 se aprecia cómo el efecto del Butanodiol 1,3 fué tan intenso que no sólo acortó el tiempo de acción de la heparina, si no produjo un descenso del tiempo de coagulación por debajo de -- las cifras controles.

Cuando se administran juntos la heparina y el Butanodiol - 1,3, casi no se modifica el tiempo de protrombina. El tiempo de tolerancia a la heparina disminuye en casi todos los experimentos, aunque en algunos tubos de esta prueba hubo un ascenso que no duró más de 15 minutos. (Tabla IX).

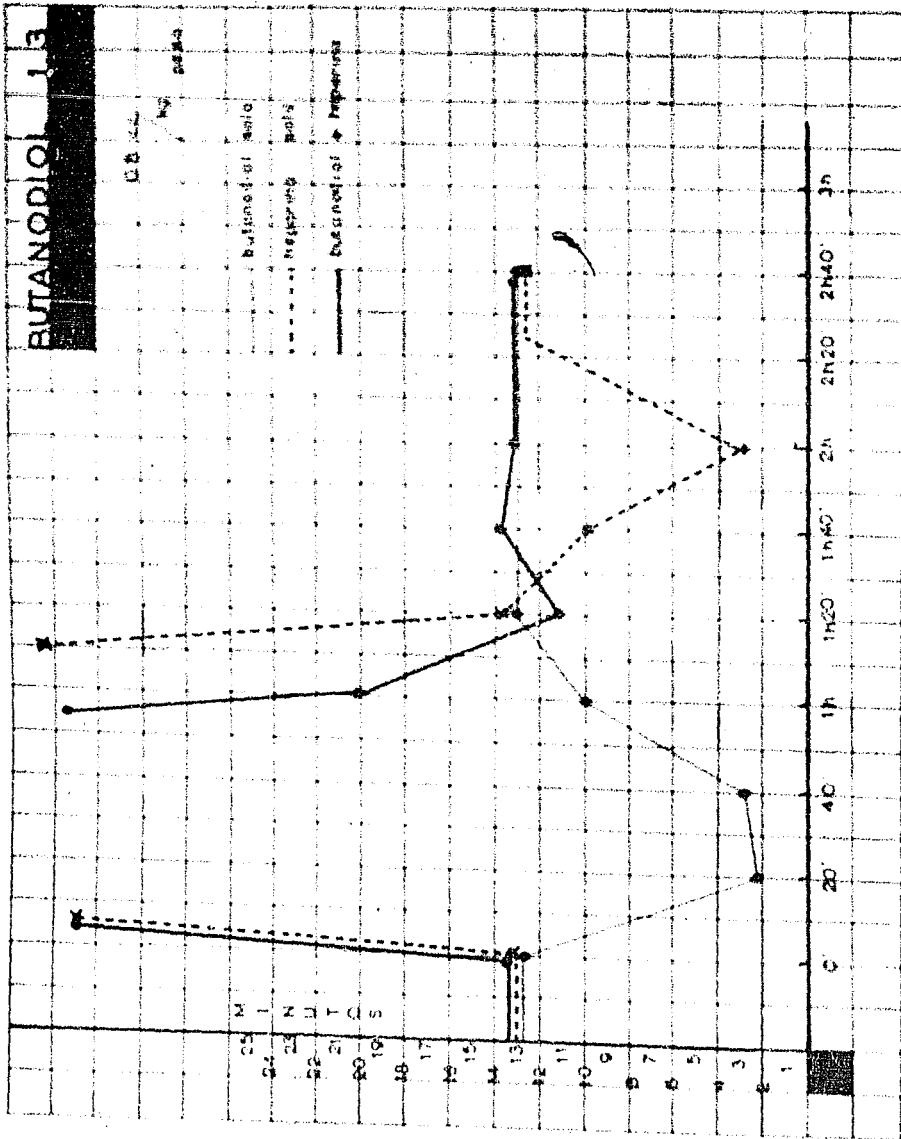
Acción de la dosis de  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de peso de Butilamina y 100 U.I./Kg. de heparina sobre el tiempo de coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de tolerancia a la heparina.

La Butilamina acortó el tiempo de la acción anticoagulante de la heparina cuando ambos fármacos se administraron juntos, como se aprecia en las Tablas XI y XII. Esta acción es menor que -- la del Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3. La acción anti- - coagulante de la heparina dura de 1 hora a hora y media cuando se administra sola. Cuando se administra la heparina junto con la - Butilamina, el efecto anticoagulante dura aproximadamente lo mismo, como se aprecia en la Gráfica No. 12.

---



# BUTANODIOL 1,3



GRAFICA II

TABLA IX

BUTANODIOL		TIEMPOS DE			CORRECCION		CORRECCION		CORRECCION	
3		PROTROMBINA			PROTROMBINA		PROTROMBINA		PROTROMBINA	
TEMPERATURA	COAGULACION	TEMPERATURA	COAGULACION	TEMPERATURA	COAGULACION	TEMPERATURA	COAGULACION	TEMPERATURA	COAGULACION	TEMPERATURA
24	11 20"	11 20"	6 35"	11 17"	6 6"	10 10"	10 10"	11 20"	6 35"	11 17"
31	13 30"	20 13"	13 17"	9 17"	9 17"	12 13 8"	12 13 8"	13 30"	13 30"	13 30"
32	15 10"	20 11"	10 10"	14 17"	12 13 8"	13 30"	13 30"	15 10"	15 10"	15 10"
33	12 30"	20 15 10"	12 10"	10 10"	10 10"	13 30"	13 30"	12 30"	12 30"	12 30"
34	11 20"	13 12 10"	10 15 15"	15 15"	15 15"	13 30"	13 30"	11 20"	11 20"	11 20"
M	12 12"	15 20"	11 24"	12 6"	12 12 4"	12 4"	12 4"	12 12"	12 12"	12 12"
σ	1 1 1"	6 30"	2 5 1"	2 5 1"	2 5 1"	2 8"	2 8"	1 1 1"	1 1 1"	1 1 1"

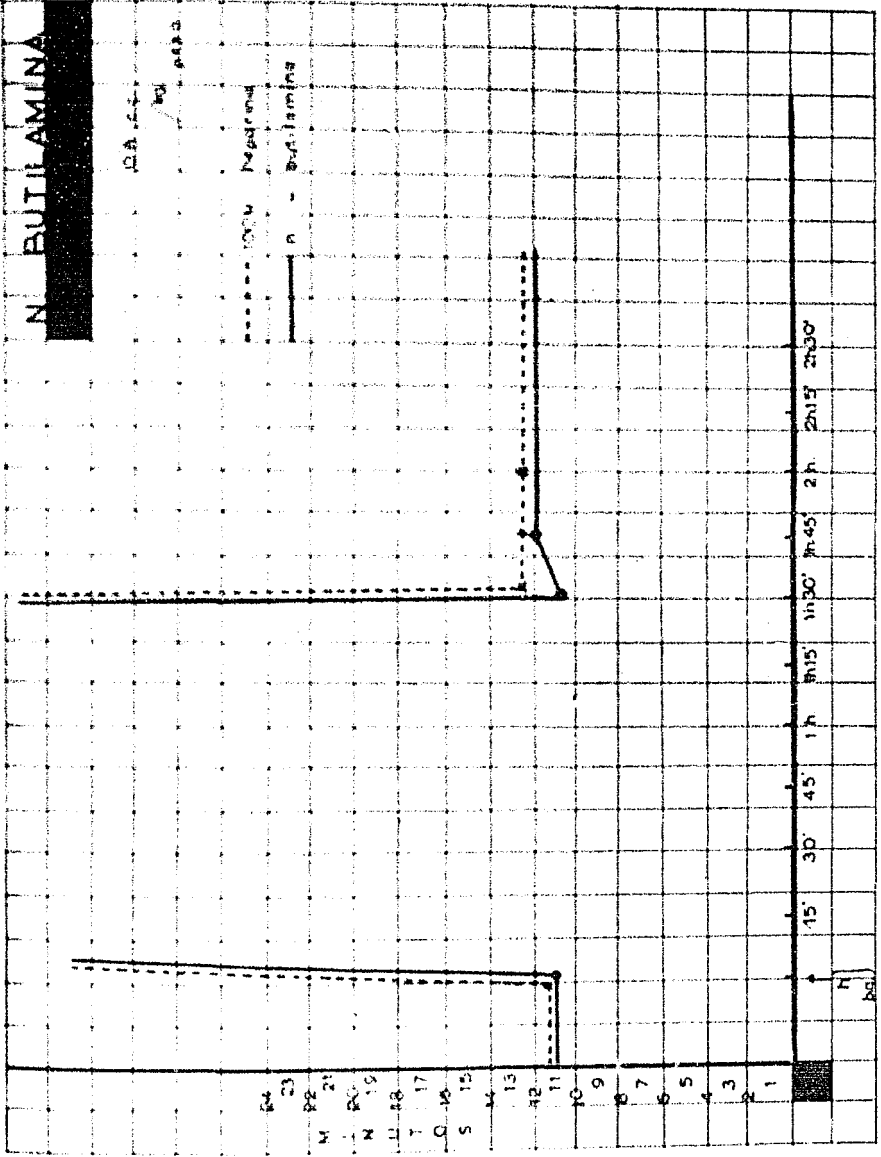
TABLA X

HEPARINA	COBULACION				TIEMPOS DE PROYOMBINA				COEFICIENTE A LA HEPARINA				
	CONCENTRACION	TEMPERATURA	TIEMPO	TIEMPO	CONCENTRACION	TEMPERATURA	TIEMPO	TIEMPO	CONCENTRACION	TEMPERATURA	TIEMPO	TIEMPO	
24	5.45	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
31	130	-	-	-	15	12	13	12	10	10	10	10	10
32	15	-	-	-	13	12	11	10	10	10	10	10	10
33	1230	-	-	-	10	12	11	10	10	10	10	10	10
34	120	-	-	-	17	12	11	12	15	15	15	15	15
M	12	-	-	-	12.6	12	12.5	12	12	12	12	12	12
6	-	-	-	-	2.5	1	2	2	2	2	2	2	2

# N. BUTILAMINA

DA 21  
 1943

100% Negativa  
 n - Butilamina



GRAFICA 12





TABLA XII.

HEPARINA		COAGULACION					TIEMPOS DE PROTROMBINA					TOLERANCIA A LA HEPARINA								
EXPERIMENTO	DOSE	15'	30'	45'	1.00'	2.00'	3.00'	15'	30'	45'	1.00'	2.00'	3.00'	15'	30'	45'	1.00'	2.00'	3.00'	
28	100 U / kg	11.7"	No Coagula	No Coagula	No Coagula	12.20"	10"	12"	11"	10"	11"	10"	10"	I	35'	25'	50'	40'	40'	25'
54	"	14"	"	"	"	M <sub>a</sub>	11"	12"	11.5"	11.5"	11"	11"	11"	II	30'	35'	35'	40'	30'	30'
55	"	6.50"	"	"	"	Coagula	9"	12"	11.5"	10"	11"	9"	9"	III	40'	30'	30'	40'	30'	30'
M	106"	-	-	-	-	-	10"	12"	11"	10.4"	11"	10.1"	10.1"	IV	30'	30'	30'	30'	30'	30'
σ	2.68"	-	-	-	-	-	1"	-	5"	7"	-	1"	1"	IV	34'	10"	38'	8"	10"	42"

P I E D E G R A F I C A S :

Gráficas Nos.: 1, 2, 3 y 4:

Abcissas: Tiempo en minutos y horas después de la administración de Tetrametilenglicol.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en porciento por debajo de las cifras controles.

Gráficas Nos.: 5, 6 y 7:

Abcissas: Tiempo en minutos y horas después de la administración de Butanodiol 1,3.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en porciento por debajo de las cifras controles.

Gráfica No. 8:

Abcissas: Tiempo en minutos y horas después de la administración de n-Butilamina.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en porciento por debajo de las cifras controles.

Gráfica No. 9:

Neutralización de la heparina con Tetrametilenglicol.

Abcissas: Tiempo en minutos y horas.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en minutos.

Gráficas Nos. 10 y 11:

Neutralización de la heparina con Butanodiol 1,3.

Abcissas: Tiempo en minutos y horas.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en minutos.

Gráfica No. 12:

Neutralización de la heparina con n-Butilamina.

Abcissas: Tiempo en minutos y horas.

Ordenadas: Tiempo de coagulación en minutos.

## INTERPRETACION Y DISCUSION DE DATOS.

El estudio entre la estructura química y la acción farmacológica reviste especial interés, ya que a través de él nos es posible conocer qué función de la molécula es esencial para la acción farmacológica y cómo influyen los radicales químicos sobre la acción específica del fármaco. Este estudio es sencillo en el n-Butanol y sustancias semejantes ya que al sustituir sus funciones químicas, la sencillez de sus moléculas nos permite conocer las relaciones entre su acción coagulante (antihemorrágica) y su constitución química.

Los datos experimentales demuestran en forma evidente que la función alcohólica (-OH) es primordial para la acción coagulante del n-Butanol ya que la Butilamina no posee acción coagulante. Es pues la función -OH la que le dá acción coagulante a la cadena de cuatro carbonos. (Radical n-Butílico).

Por otra parte, dos grupos -OH no hacen aumentar la acción coagulante, por el contrario, esta acción disminuye ya que ni el Tetrametilenglicol ni el Butanodiol 1,3 son más activos que el n-Butanol. La acción de este último dura de 2 a 3 horas, y col. (17) mientras que la acción coagulante del Tetrametilenglicol pasa entre las 3 y 4 horas y la del Butanodiol 1,3 entre las 2 y 2 horas y media. Respecto al tiempo para su acción máxima después de su administración, no hay una gran diferencia entre el n-Butanol, el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1, 3.

Si bien los dialcoholes (Tetrametilenglicol y Butanodiol 1,3) son menos activos que el monoalcohol (n-Butanol), la distancia en

tre las funciones -OH hace variar la acción coagulante. El Tetra metilenglicol que tiene sus funciones -OH en los extremos de la -  
cadena  $\begin{array}{cccc} \text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 \\ | & & & | \\ \text{OH} & & & \text{OH} \end{array}$  posee acción coagulante más uniforme y es  
más activo que ~~el~~ Butanodiol 1,3 que tiene más próximas sus fun-  
ciones -OH.  ~~$\begin{array}{cccc} \text{CH} & -\text{CH} & -\text{CH} & -\text{CH}_3 \\ | & & & | \\ \text{OH} & & & \text{OH} \end{array}$~~

Es importante tener en cuenta que para la interpretación de estos datos se han empleado soluciones al 8% de los alcoholes en estudio. Si bien la solubilidad es un límite para el n-Butanol - puesto que su máxima solubilidad es del 8% en agua, para el Tetra metilenglicol y Butanodiol 1,3 no lo es, puesto que son completamente solubles en agua. De aquí que sólo para hacer comparativo el estudio de los dialcoholes con el n-Butanol hemos empleado en la presente tesis todas las sustancias en solución al 8%, pero po demos aumentar la acción al aumentar la concentración de Tetrametilenglicol y Butanodiol 1,3. Sin embargo, las conclusiones de los datos experimentales se han tomado en igualdad de concentraciones.

El tiempo de coagulación es un dato burdo de los eventos de la coagulación, ya que incluye la actividad de las sustancias tan to pro como anticoagulantes de la sangre. Con esta base no podemos determinar si una sustancia que desciende el tiempo de coagulación también descienda el tiempo de protrombina y el tiempo de tolerancia a la heparina o neutralice la heparina ó antitrombinas. Así es como los alcoholes estudiados descienden el tiempo de coagulación, pero sin embargo, son diferentes sus acciones sobre el tiempo de protrombina, el tiempo de tolerancia a la heparina y la neutralización de la heparina. Y aún más, la Butilamina, que casi

no altera el tiempo de coagulación ni el de protrombina, sí modifica el tiempo de tolerancia a la heparina y acorta el efecto anticoagulante de la heparina, como se aprecia en las Tablas XI y XII.

Tanto el Tetrametilenglicol como el Butanodiol 1,3 y el n-Butanol, descienden el tiempo de coagulación en igualdad de concentraciones; sin embargo, el descenso del tiempo de coagulación que produce el n-Butanol (17), es más uniforme. El Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3 producen durante el tiempo de su acción, descenso del tiempo de coagulación, pero no uniforme, sino con ascensos y descensos, siempre por debajo de las cifras controlen. Ahora bien, comparando el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3, el efecto del primero es más uniforme que el del Butanodiol 1,3. La Butilamina produce un ligero y corto descenso del tiempo de coagulación. (Véase la Gráfica No. 12).

Sobre el tiempo de protrombina, el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3 producen mayor descenso mientras más alto sea este tiempo, y al igual que sobre el tiempo de coagulación, la acción del Tetrametilenglicol es más uniforme que la del Butanodiol 1,3. La Butilamina no produjo a las dosis de 0.2 cm<sup>3</sup>./Kg. y 0.5 cm<sup>3</sup>./Kg. de peso, ninguna variación del tiempo de protrombina.

Los resultados experimentales sobre el tiempo de tolerancia a la heparina no permiten dar una conclusión concreta, ya que el estudio comparativo entre los diferentes animales estudiados deja ver la falta de homogeneidad en esta acción.

Nava R. A., Tamés A., Lozano E. y Comesaña F., han reporta-

do anteriormente (16) que el n-Butanol produce descenso del tiempo de tolerancia a la heparina más significativamente mientras más alta sea la tolerancia de los animales en experimentación. - El Tetrametilenglicol produjo, a la dosis de  $0.5 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$ , en algunos tubos de la prueba, disminución, y en otros, aumento del tiempo de tolerancia a la heparina, mientras que las dosis de  $0.2 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  y  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de peso produjeron un descenso de dicho tiempo en todos los tubos de la prueba. Lo mismo aconteció con el Butanodiol 1,3, pues las dosis de  $0.2 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  y  $0.3 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  produjeron en algunos experimentos aumento y en otros descenso del tiempo de tolerancia a la heparina, mientras que las dosis de  $0.5 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  produjeron un aumento de dicho tiempo, efecto que dura de 15 a 45 minutos. (Véase la Tabla No. V.)

La Butilamina, a su vez, también produjo en algunos experimentos aumento y en otros disminución del tiempo de tolerancia a la heparina.

Por lo dicho anteriormente, hasta el momento no es posible valorar estos resultados experimentales y dar una conclusión; es necesario un estudio farmacológico y bioquímico adicional para poder explicar este tipo de acción sobre el tiempo de tolerancia a la heparina.

Se ha reportado ya anteriormente (17), que el n-Butanol neutraliza la acción de la heparina y que  $0.3 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  neutraliza 5,000 U.I./Kg. de heparina in vivo. El Tetrametilenglicol acorta el tiempo de acción anticoagulante de la heparina y para 100-U.I. de heparina fué necesario emplear  $0.8 \text{ cm}^3/\text{Kg.}$  de peso. El

Butanodiol también acorta el tiempo de acción anticoagulante de la heparina. Comparativamente el Tetrametilenglicol neutraliza más eficazmente la heparina, pero hay que hacer notar que ni el Tetrametilenglicol ni el Butanodiol 1,3 neutralizan la heparina cuando se administran de 15 a 30 minutos después de administrada esta última. Para acortar la acción anticoagulante de la heparina, es necesario administrar los alcoholes a la vez, ó inmediatamente después. La Butilamina también acorta el tiempo de acción anticoagulante de la heparina, aunque es menos activa respecto a esta acción que el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3; sin embargo, es de llamar la atención que si bien la Butilamina no modifica el tiempo de coagulación ni el de protrombina, sí acorta la acción anticoagulante de la heparina, aunque menos significativamente que el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3.

---



## CONCLUSIONES Y SUMARIO .

1.- Se estudió en 56 experimentos la acción del Tetrametilenglicol y Butanodiol 1,3 sobre el tiempo de coagulación, tiempos de protrombina y de tolerancia a la heparina y neutralización de la heparina.

2.- El Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3 descienden el tiempo de coagulación y el tiempo de protrombina; su acción sobre el tiempo de tolerancia a la heparina es incierta.

3.- El Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3 a la dosis de 0.8 cm<sup>3</sup>/Kg. de peso, acortaron el efecto anticoagulante de 100 → U.I./Kg. de heparina.

4.- Se demuestra que la acción coagulante del n-Butanol y alcoholes semejantes depende de la función alcohólica -OH, ya que -- la Butilamina no desciende ni el tiempo de coagulación ni el tiempo de protrombina.

5.- El n-Butanol (con una función -OH) es más activo como coagulante que el Tetrametilenglicol y el Butanodiol 1,3, (con dos -- funciones -OH) y de éstos a su vez, es más activo el que posee las funciones -OH más separadas o sea el Tetrametilenglicol, cuya acción es más uniforme.

6.- Se hace ver la necesidad de continuar estos estudios para saber el por qué de las acciones del Tetrametilenglicol, del Butanodiol 1,3 y de la Butilamina sobre el tiempo de tolerancia a la heparina y acortamiento de la acción de la heparina, ya que la Butilamina que no modifica el tiempo de coagulación ni de protrombina sí acorta la acción de la heparina.

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

- 1.- Lee & White Am. J. M. Sc. 145, 435, 1913.
  - 2.- Kolmer J. A. Método de Laboratorio Clínico 4a. Ed. 1948 - - Pág. 106.
  - 3.- Aggeler y Lucia Hemorrhagic Disords. The University of Chicago Press 1949.
  - 4.- Mayer G. Compt. Rend. Acad. de Sc. 123, 894, 1896.
  - 5.- Sabrazés J. Folio Hematol. 1, 394, 1904.
  - 6.- Bürker K. Arch. J. D. Ges Physiol 118, 452, 1907.
  - 7.- Bürker K. Arch. J. D. Ges Physiol 149, 318, 1913.
  - 8.- Bürker K. Arch. J. D. Ges Physiol 102, 55, 1904.
  - 9.- Quick A. J. Am. J. Physiol 149, 211, 1948.
  - 10.- Quick A. J. Lancet 1, 379, 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 R. A., Lozano E., Comesaña F. y Galimberti J. En prensa.
  - 15.- Nava R. A., Lozano E. y Comesaña F. En prensa.
  - 16.- Nava R. A., Truñó A., Lozano E. y Comesaña F. En prensa.
  - 17.- Nava R. A. Lozano E., Comesaña F. y Galimberti J. En prensa
  - 18.- J. P. Soulier y A. G. Le Bolloch. Presse Medicale 58, 1031, 1950 y Sang. 22, 122, 1951.
-