



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL ACIDO ACETILSALICILICO DESARROLLO DE UNA PRUEBA FARMACOLOGICA IN VIVO EN EL RATON

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A N
LETICIA BENITA GUZMAN FRANCO
LETICIA ANGELES MALAGON VERA
MEXICO, D. F. 1979



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.

CLAS TESIS 1979
ABG U. T. 161
FICHA _____
PROC _____

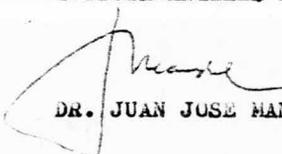


JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
VOCAL	PROF. CONSUELO HIDALGO MONDRAGON
SECRETARIO	PROF. JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER
1er. SUPLENTE	PROF. ELVIRA ZAVALA SANCHEZ
2do. SUPLENTE	PROF. GRISELDA SILVA LEAL

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA
FACULTAD DE MEDICINA DE LA
U . N . A . M .

SUSTENTANTES: LETICIA BENITA GUZMAN FRANCO
LETICIA ANGELES MALAGON VERA

ASESOR DEL TEMA: 
DR. JUAN JOSE MANDOKI WETZNER

SUPERVISORES TECNICOS: Q.F.B. ELVIRA ZAVALA SANCHEZ
Q.F.B. GRISELDA SILVA LEAL



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DEPARTAMENTO DE PASANTES Y EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

13 de septiembre de 1979.

SR. DIRECTOR DE LA FACULTAD DE QUIMICA
P R E S E N T E .

Me permito certificar a usted en
calidad de Director del trabajo de Tesis Mancomunada presentada
por:

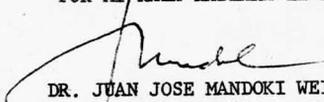
LETICIA BENITA GUZMAN FRANCO
LETICIA ANGELES MALAGON VERA

Pasante de: la Carrera de QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO.

Cuyo Título es: EL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL ACIDO ACETILSALICI
LICO DESARROLLO DE UNA PRUEBA FARMACOLOGICA IN
VIVO, EN EL RATON.

Que el trabajo fue realizado en
su totalidad por ambas sustentantes bajo mi dirección.

A T E N T A M E N T E .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"


DR. JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER
Investigador de Tiempo Completo
Depto. de Farmacología
Facultad de Medicina, U.N.A.M.

A MIS PADRES:

Sr. Manuel Guzmán Navarrete
Sra. Ma. de Jesús Franco de Guzmán

Gracias doy a quienes con su ejemplo y educación inculcaron en mí - sus esperanzas, carácter y principios, que me han llevado a la satisfacción de un anhelo y a aspirar metas superiores.

Su Hija.

A MIS HERMANAS:

Laura Sofía Ma. Eugenia
Ma. del Carmen.

Deseando que mi trabajo sirva
de estímulo a la confianza --
propia en el logro de sus an-
helos.

A el Dr. JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER.

Agradezco a:

Q.F.B. ELVIRA ZAVALA SANCHEZ

Q.F.B. GRISELDA SILVA LEAL

Sin cuya valiosa ayuda este
trabajo no hubiera podido -
realizarse.

Y especialmente para tí

Por último, y de manera no menos
especial doy gracias a todos --
aquellos que se han portado bien
conmigo y a los que espero haber
correspondido.

Para todos aquellos que me han -
hecho sonreír.

Gracias.

I N D I C E

	PAGINA.
INTRODUCCION	1
MATERIAL	4
METODO	8
RESULTADOS	28
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA	66

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

La incidencia cada día mayor de accidentes tromboembólicos, tanto es -
pontáneos como consecutivos a la administración de estrogénos empleados en
anticonceptivos orales o en el tratamiento del cáncer prostático, y la gra-
vedad de estos accidentes, constituye un estímulo importante para la inves-
tigación de fármacos que pueden ser útiles en la prevención de tales acci-
dentes.

El ácido acetilsalicílico se ha utilizado como agente analgésico, anti-
inflamatorio y antipirético desde finales del siglo pasado, pero a partir -
de 1943 han ido apareciendo numerosas publicaciones que muestran diversas -
acciones del ácido acetilsalicílico sobre los procesos de coagulación, he-
mostasis y trombosis.

El ácido acetilsalicílico produce desórdenes en el sistema hemostático
Numerosos estudios han demostrado que el ácido acetilsalicílico en dosis -
relativamente pequeñas produce un alargamiento en el tiempo de sangrado en-
hombres normales, (Blatrix, 1963; Quick, 1966; Weiss y Colaboradores, 1968)
en mujeres normales (Mielke y Colaboradores, 1969), en hemofílicos, (Beau-
mont y Colaboradores, 1955) y en pacientes con severas deficiencias en el -
factor VIII y IX, (Kaneshiro, 1969).

También se ha observado que los salicilatos actúan sobre diversos fac-
tores de la coagulación sanguínea.

La concentración de fibrinógeno, (factor I), en el plasma disminuye en
proporción al logaritmo de la dosis administrada, (Hamburger, 1946).

Diversas publicaciones que han aparecido señalan que altas dosis de --
ácido acetilsalicílico producen hipoprotrombinemia en la rata, (Link y Cola-
boradores, 1943; Shapiro, 1944; Field, 1945), en el Conejo, (Rapoport y Co-
laboradores, 1943), y en el hombre normal, (Rapoport y Colaboradores 1943;-

Clausen y Jager, 1946), que puede prevenerse administrando vitamina K.

En otros estudios se demostró que el ácido acetilsalicílico administrado en dosis terapéuticas prolonga el tiempo de protrombina, (Mayer y Howard 1943; Shapiro, 1944) pero éste efecto tiende a desaparecer a pesar de que se continúe la administración del fármaco, (Owen y Bradford, 1946).

En estudios más recientes se ha observado que, además de tener efectos anticoagulantes el ácido acetilsalicílico previene los procesos trombóticos actuando sobre las plaquetas sanguíneas, inhibe la producción de plaquetas en la médula ósea, (Harker, 1974), también tiene un efecto pronunciado inhibidor de la agregación plaquetaria, (Weiss y Aledort, 1967; Evans y Colaboradores, 1968; O'Brien, 1968; Weiss y Colaboradores, 1968; Smith y Willis, 1971; Mustard y Packlam, 1973; Maekawa y Colaboradores, 1974; White 1974 Yamanaka e Isobe, 1974), ya sea que la agregación sea inducida por colágena, (Hirsh y Colaboradores, 1968; Wilner y Colaboradores, 1968), ADF, (Zucker y Peterson, 1968), o adrenalina, (Sano y Colaboradores, 1974).

En base a estos estudios se ha utilizado el ácido acetilsalicílico en la clínica como preventivo de los accidentes tromboembólicos, (Flower, 1974 Fleming y MacNinch 1975). Con este propósito se ha utilizado la dosis de un gramo de ácido acetilsalicílico dos veces a la semana para pacientes con predisposición a la trombosis, (Kardinal y Colaboradores, 1975). Pero se desconocen las dosis y frecuencia de administración óptimas del ácido acetilsalicílico como agente antitrombótico, (MacKenzie, 1977).

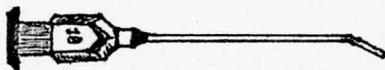
El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo experimental en animales pequeños de laboratorio (ratones) que permita observar después de tratamientos breves con ácido acetilsalicílico un claro efecto anticoagulante.

M A T E R I A L

1.- R ratones machos de la colonia del bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, de la cepa de origen - CD₁, con un peso corporal comprendido entre 20 y 30 gramos. Estos ratones viven y se alimentan bajo condiciones uniformes. La alimentación de los ratones consiste en una dieta comercial, (Purina, Laboratory Chow), compuesta de: proteínas 23%, grasa 5%, carbohidratos 44% fibra cruda 6% y humedad 9%, además beben agua de la llave que se les proporciona en bebederos. Esta alimentación es ad - libitum.

2.- Dos jeringas hipodérmicas de 1 ml. para tuberculina tipo largo de vidrio una de las cuales se utiliza para la administración de la solución acuosa de ácido acetilsalicílico por vía oral a los ratones del lote correspondiente y la otra para la administración de agua destilada empleada como disolvente, también por vía oral.

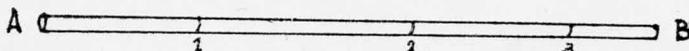
3.- Dos agujas hipodérmicas de calibre 18 a las que se les ha limado la punta para dejarlas sin bisel, como se muestra en la figura, estas agujas se utilizan para la administración por vía oral.



4.- Una navaja de rasurar para efectuar el corte en la cola del ratón para obtener la muestra de sangre.

5.- Tubos capilares de diámetro interior de 1.3 mm y 75 mm de largo - a los que se les hacen tres marcas transversales con lápiz graso a una distancia de 2 cm. 4.5 cm. y 6.5 cm. a partir de uno de los extremos del capi

lar (extremo A), y que se denominarán marca 1, 2 y 3 respectivamente.



6.- Un vaso de precipitado de 300 ml. con agua caliente a 50°C donde se introduce la cola del ratón con objeto de producir vasodilatación y poder obtener la muestra de sangre.

Dos vasos de precipitado de 50 ml; uno para preparar las soluciones -- acuosas de ácido acetilsalicílico y el otro para el agua destilada que se utiliza como solución testigo.

Un baño maría de agua hirviendo a 92°C para mantener las soluciones a temperatura constante, para facilitar la disolución del ácido acetilsalicílico.

7.- Una probeta graduada de 100 ml. para medir los volúmenes requeridos de agua.

8.- Un cronómetro con una sensibilidad de $1/5$ de segundo para medir el tiempo de coagulación.

9.- Tres termómetros con límites de 10°C a 100°C , los cuales se utilizan de la siguiente forma: uno se utiliza para controlar la temperatura del agua donde se introduce la cola del ratón a una temperatura de 50°C , otro se emplea para controlar la temperatura del agua del baño maría a 50°C , y el último sirve para medir la temperatura ambiente.

10.- Una balanza analítica con una sensibilidad de 0.1 mg. para pesar las sustancias que se van a utilizar en cada experimento.

11.- Una balanza granataria con una sensibilidad de 1 gramo para pesar los ratones que se utilizan en cada experimento.

12.- Una parrilla eléctrica con agitador magnético, para mantener el baño caliente y a la vez agitar las soluciones de ácido acetilsalicílico.

13.- Aparato para determinar el tiempo de coagulación.

Descripción:

El aparato para determinar el tiempo de coagulación diseñado por Mando ki y Rubio, (apuntes no publicados), esta formado por un prisma de madera de base traingular formada por un triángulo equilátero, las dimensiones se señalan en la Figura No. 1 este prisma está fijo a una base de madera que pueda girar sobre uno de los vértices sólidos del prisma, (Figura No. 2), con ello se puede apoyar una u otra de las caras adyacentes al eje de rotación, quedará así inclinada en uno u otro sentido formando cada vez un ángulo de 60° con el plano horizontal, (Figura No. 2 - A). En la cara opuesta perpendicular al eje de rotación tiene una canaladura a todo lo largo en su parte media y de profundidad suficiente para sostener el capilar que tiene la sangre para medir el tiempo de coagulación.

La base de madera contiene dos cojinetes de hule que sirven para amortiguar el choque del prisma con la base cuando se hace cambiar la inclinación del prisma.

M E T O D O

Para medir el tiempo de coagulación se empleó un micrométodo desarrollado por Mandoki y Rubio, el cual consiste en obtener una muestra de 0.025 ml. de sangre directamente en un tubo capilar, la cuál se hace fluir por gravedad. Se mide el tiempo desde que empieza a fluir la sangre dentro del capilar hasta que deje de fluir por haberse coagulado.

Los pasos del método empleado son los siguientes:

- a.- Programación de las administraciones del fármaco y de las determinaciones del tiempo de sangrado.
- b.- Distribución de los animales en diferentes grupos.
- c.- Obtención de las muestras.
- d.- Determinación del tiempo de coagulación.

M E T O D O

- a.- Programación de las administraciones del fármaco y de las determinaciones del tiempo de sangrado.

Antes de iniciar el experimento se hace un programa de la administración del fármaco a cada animal y la hora de sangrado, para que el intervalo entre la administración del fármaco y la determinación del tiempo de coagulación sea igual para todos los animales, para que el estudio de los diferentes grupos esté balanceado con respecto al tiempo.

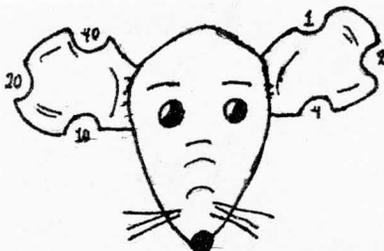
Ejemplo:

LOTE	No. DE RATON	TIEMPO DE ADMINISTRACION	TIEMPO DE SANGRADO
I	27	10:00 Hrs.	10:45 Hrs.
II	17	10:10 Hrs.	10:55 Hrs.
III	16	10:20 Hrs.	11:05 Hrs.
IV	11	10:30 Hrs.	11:15 Hrs.
V	37	10:40 Hrs.	11:25 Hrs.
V	22	10:50 Hrs.	11:35 Hrs.
IV	21	11:00 Hrs.	11:45 Hrs.
III	7	11:10 Hrs.	11:55 Hrs.
II	0	11:20 Hrs.	12:05 Hrs.
I	46	11:30 Hrs.	12:15 Hrs.
I	32	11:40 Hrs.	12:25 Hrs.
II	31	11:50 Hrs.	12:35 Hrs.
III	23	12:00 Hrs.	12:45 Hrs.
IV	13	12:10 Hrs.	12:55 Hrs.
V	12	12:20 Hrs.	13:05 Hrs.
V	3	12:30 Hrs.	13:15 Hrs.
IV	2	12:40 Hrs.	13:25 Hrs.
III	36	12:50 Hrs.	13:35 Hrs.
II	26	13:00 Hrs.	13:45 Hrs.
I	25	13:10 Hrs.	13:55 Hrs.
I	15	13:20 Hrs.	14:05 Hrs.
II	10	13:30 Hrs.	14:15 Hrs.
III	45	13:40 Hrs.	14:25 Hrs.
IV	24	13:50 Hrs.	14:35 Hrs.
V	20	14:00 Hrs.	14:45 Hrs.

La persona que administra el fármaco es diferente a la persona que sangra al animal ya que hay superposición de los tiempos de administración y -sangrado. La dos personas ignoran a que grupo pertenece cada animal (experimento ciego). Se requieren por tanto un mínimo de tres personas para reali-zar estos experimentos; la primera persona introduce al principio del expe-rimento en algunos casos al azar un animal adicional, para evitar que las -otras dos personas puedan aún inconscientemente reconstruir la distribu ---ción y saber a que grupo pertenece cada animal, o sea que se toman todas las medidas necesarias para que el experimento sea efectivamente ciego.

b.- Distribución de los animales en diferentes grupos.

Se escogen ratones machos, se pesan y se marcan de la siguiente mane--ra: con una pinza sacabocado se hacen marcas en diferentes partes del borde libre de la oreja, de acuerdo con la siguiente clave. Se numeran progresiva-mente.



El esquema representa las orejas de un ratón visto de frente, cada --muesca representa un número (el indicado en el esquema); la suma de los nú-meros que representan las muescas nos da el número del ratón; así por ejem-plo el número del ratón representado en el esquema es el 77. Una vez que -los animales han sido pesados y marcados, se procede a ordenarlos en orden

decreciente de pesos para después distribuirlos en lotes; esto se hace siguiendo el método descrito a continuación.

Para un experimento con n grupo de ratones, se distribuyen primero los n ratones de mayor peso en orden decreciente de pesos del lote I al lote n ; los n ratones siguientes son asignados en orden de peso decreciente en sentido inverso, empezando por el lote n y terminando en el lote I. Este procedimiento se repite cuantas veces sea necesario, invirtiendo cada vez el orden de asignación, hasta que los ratones hayan sido distribuidos totalmente. En esta forma se obtienen lotes homogéneos con respecto al peso.

Este ejemplo ilustra el procedimiento de lotificar.

No. DE RATON	PESO DEL RATON EN GRAMOS
27	42
17	41
16	41
11	49
37	39
22	39
21	39
7	39
0	39
46	38
32	38
31	38
23	38
13	38
12	38

No. de RATON	PESO DEL RATON EN GRAMOS
3	38
2	38
36	37
26	37
25	37
15	37
10	37
45	36
24	36
20	36

LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV	LOTE V
27 - 42	17 - 14	16 - 41	11 - 39	37 - 39
46 - 38	0 - 39	7 - 39	21 - 39	22 - 39
32 - 38	31 - 38	23 - 38	13 - 38	12 - 38
25 - 37	26 - 37	36 - 37	2 - 38	3 - 38
15 - 37	10 - 37	45 - 36	24 - 36	20 - 36

LOTE I	LOTE II	LOTE III	LOTE IV	LOTE V
Y = 192	Y = 192	Y = 191	Y = 190	Y = 190
n = 5	n = 5	n = 5	n = 5	n = 5
$\bar{Y} = 39.4$	$\bar{Y} = 38.4$	$\bar{Y} = 38.2$	$\bar{Y} = 38$	$\bar{Y} = 38$
$\frac{S}{Y} = 0.39$	$\frac{S}{Y} = 0.75$	$\frac{S}{Y} = 0.86$	$\frac{S}{Y} = 0.55$	$\frac{S}{Y} = 0.55$

El peso de los ratones se expresa en gramos. Los tratamientos corresponden a cada lote son asignados al azar. Cuando el experimento es repetido los tratamientos se asignan en orden diferente, pero siempre al azar. Los ratones que reciben diferente tratamiento deben colocarse en diferentes jaulas.

c.- Obtención de las muestras.

Para administrar el fármaco lo primero que se hace es inmovilizar al ratón de la siguiente manera:

Se coloca al ratón sobre una rejilla de alambre apoyándolo sobre sus patas delanteras; se sujeta al ratón haciendo un pliegue con la piel del dorso con el fin de inmovilizarlo y evitar que muerda. Así puede administrarse el fármaco o el vehículo por vía oral, como se muestra en las figuras No. 3 y 4.

Para tomar la muestra de sangre se inmoviliza al ratón de la misma manera, una vez inmovil el ratón se le sumerge la cola en un baño de agua caliente a 45°C para dilatar las venas y que fluya la sangre más rápidamente y no se coagule al tomar la muestra, (Figura No. 5). Después de calentar la cola del ratón se le saca del agua y se seca, (Figura No. 6), se corta el extremo terminal de la cola con una navaja de rasurar filosa sobre una superficie de vidrio, (Figura No. 7), y se coloca el extremo A del tubo capilar en contacto con la superficie sangrante de la cola. Se llena por gravedad el capilar hasta la marca 2; esto permite tomar un volumen constante de 25 microlitros, (Figura No. 8).

d.- Determinación del tiempo de coagulación.

Una vez de terminada tomar la muestra de sangre se acciona el cronómetro para medir el tiempo de coagulación.

Se coloca el capilar en posición horizontal sobre el prisma de madera y se fija con plastilina, (Figura No. 9), se acciona el cronómetro, (Figura No. 10), se gira el prisma de madera hasta que una de sus bases este apoyada en posición horizontal, con esto el capilar queda inclinado formando un ángulo de 60° con el plano horizontal, (Figuras No. 11 y 12), como consecuencia de esto la sangre contenida en el capilar desciende por gravedad. En el momento que la sangre llega a la marca 3 se gira el prisma en sentido contrario de manera que queda apoyado sobre la otra cara, con esto el tubo-capilar queda inclinado en sentido contrario formando otra vez un ángulo de 60° con el plano horizontal, la sangre ahora fluye en sentido contrario y al llegar a la marca 1, se vuelve a invertir el flujo de la sangre en sentido contrario. En esta forma se mantiene la sangre dentro del tubo capilar fluyendo constantemente hasta que al coagularse, la sangre, el flujo cesa y se para el cronómetro.

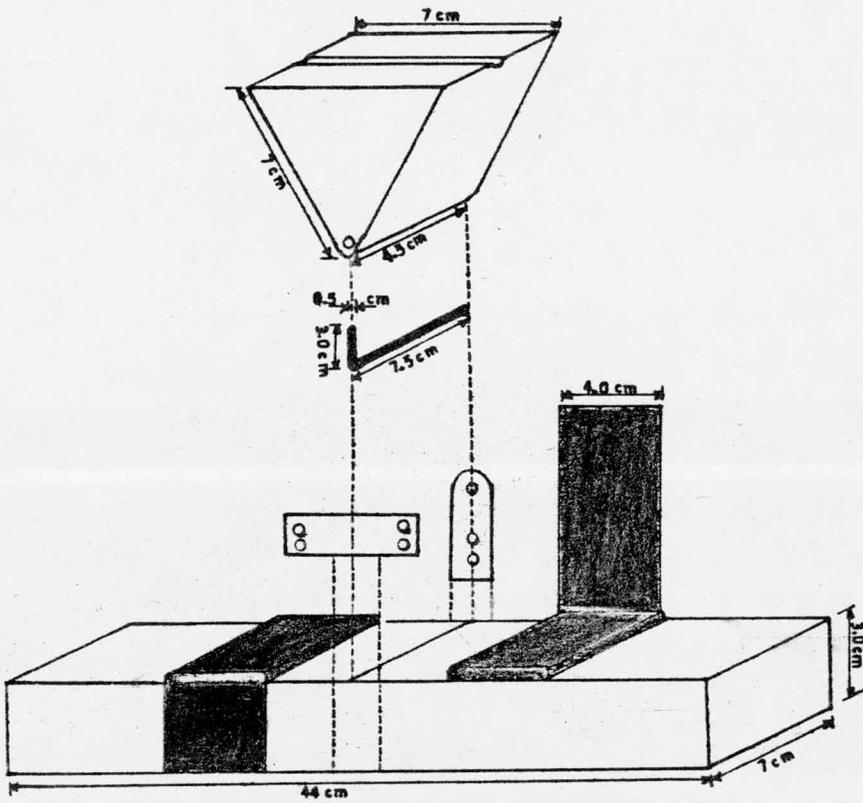


FIGURA No 1

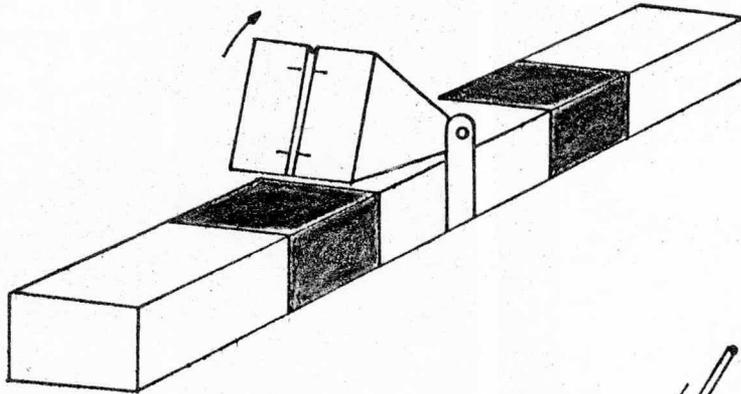


FIGURA No 2
APARATO PARA MEDIR EL
TIEMPO DE COAGULACION

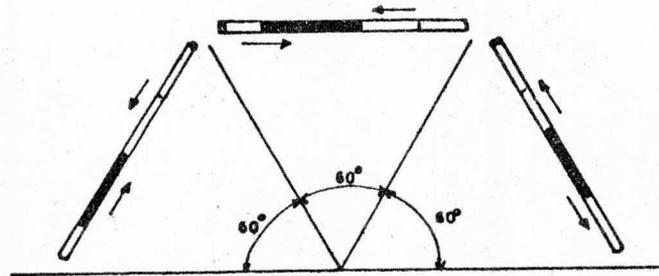


FIGURA No 2A
MOVIMIENTO DE LA SANGRE
DENTRO DEL TU30 CAPILAR

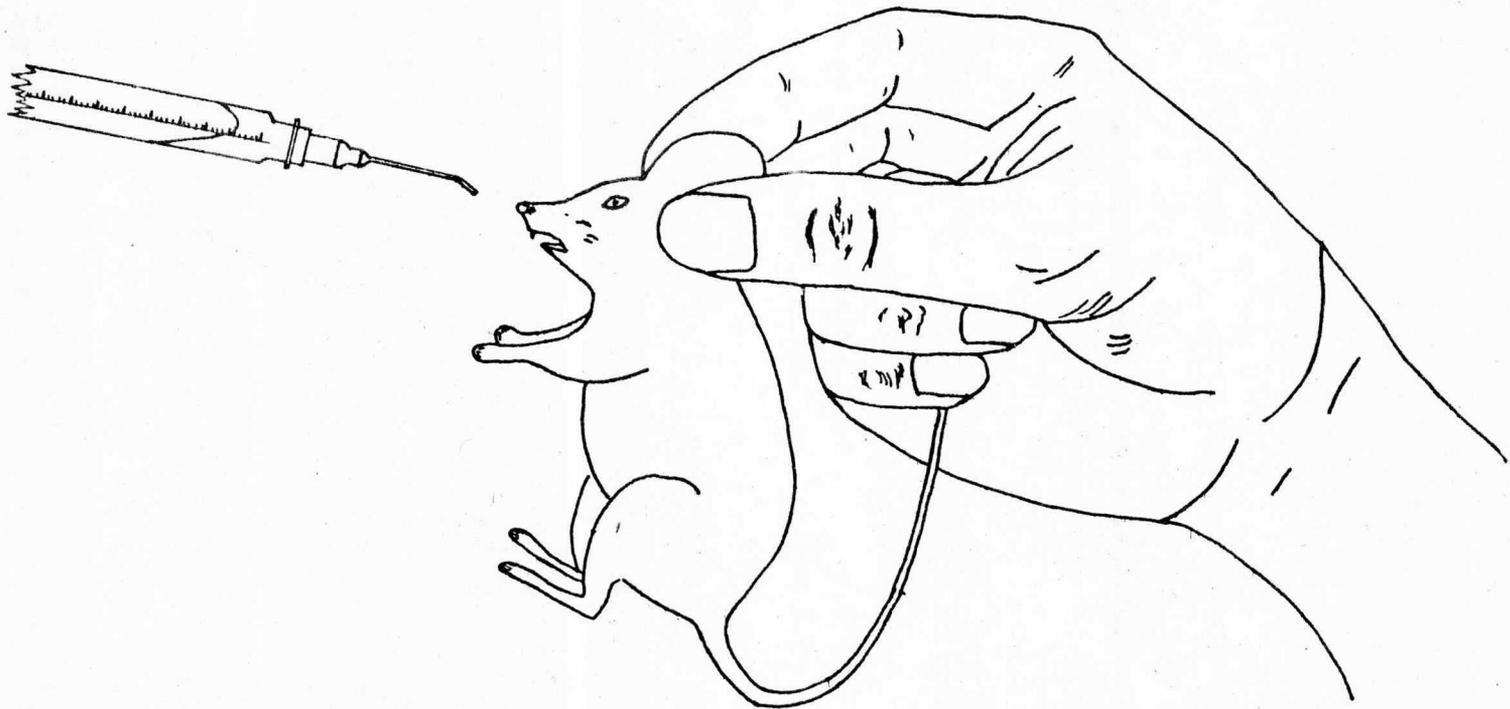


FIGURA No 3

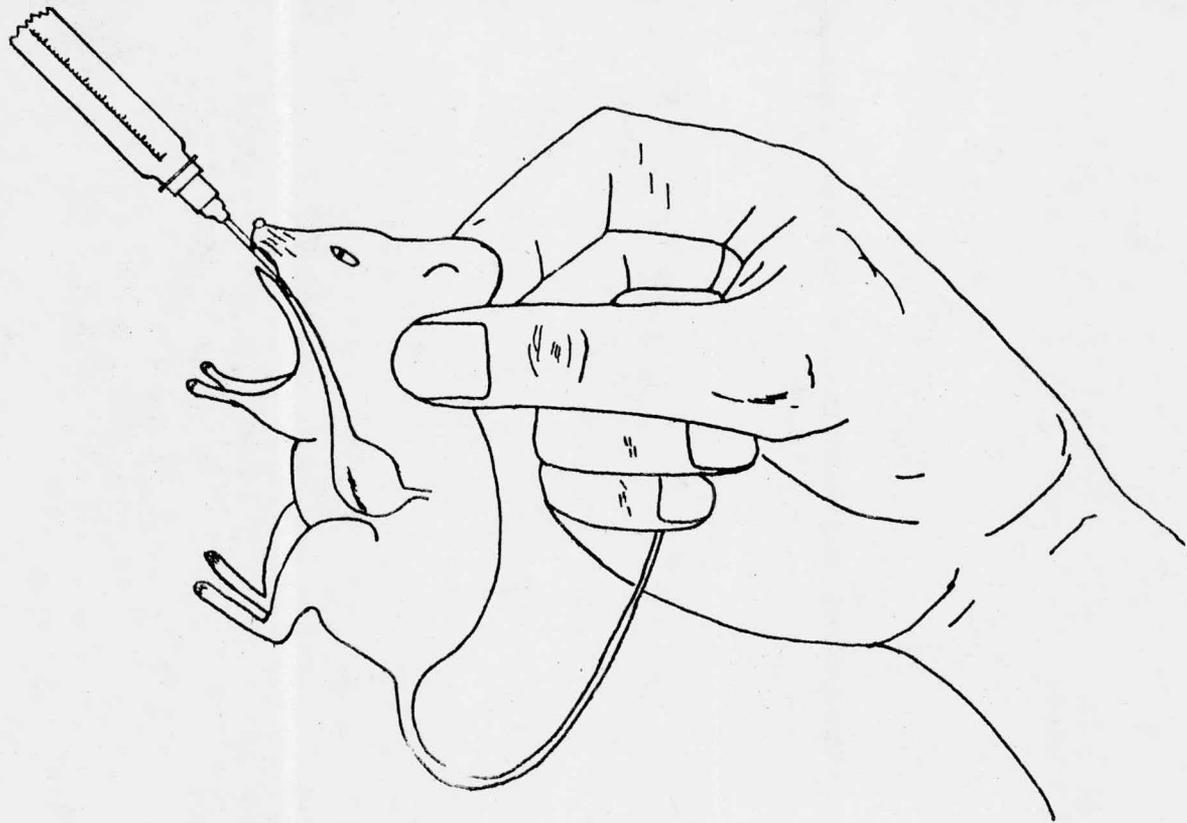


FIGURA No 4

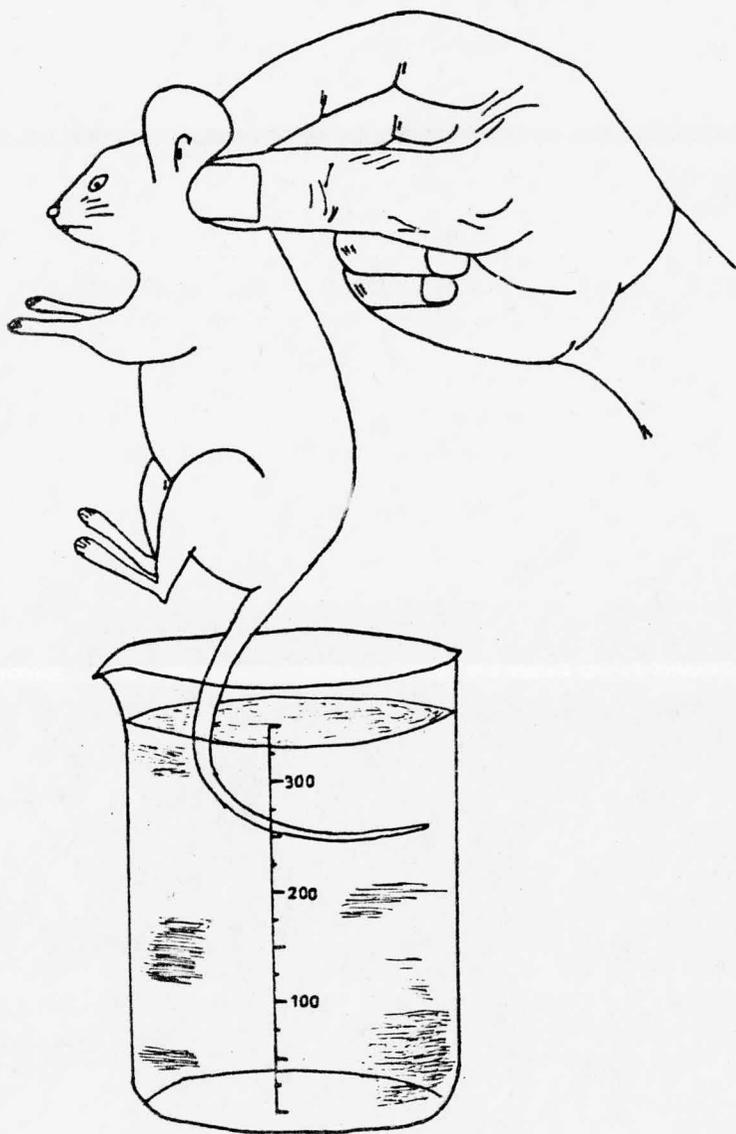


FIGURA No 5

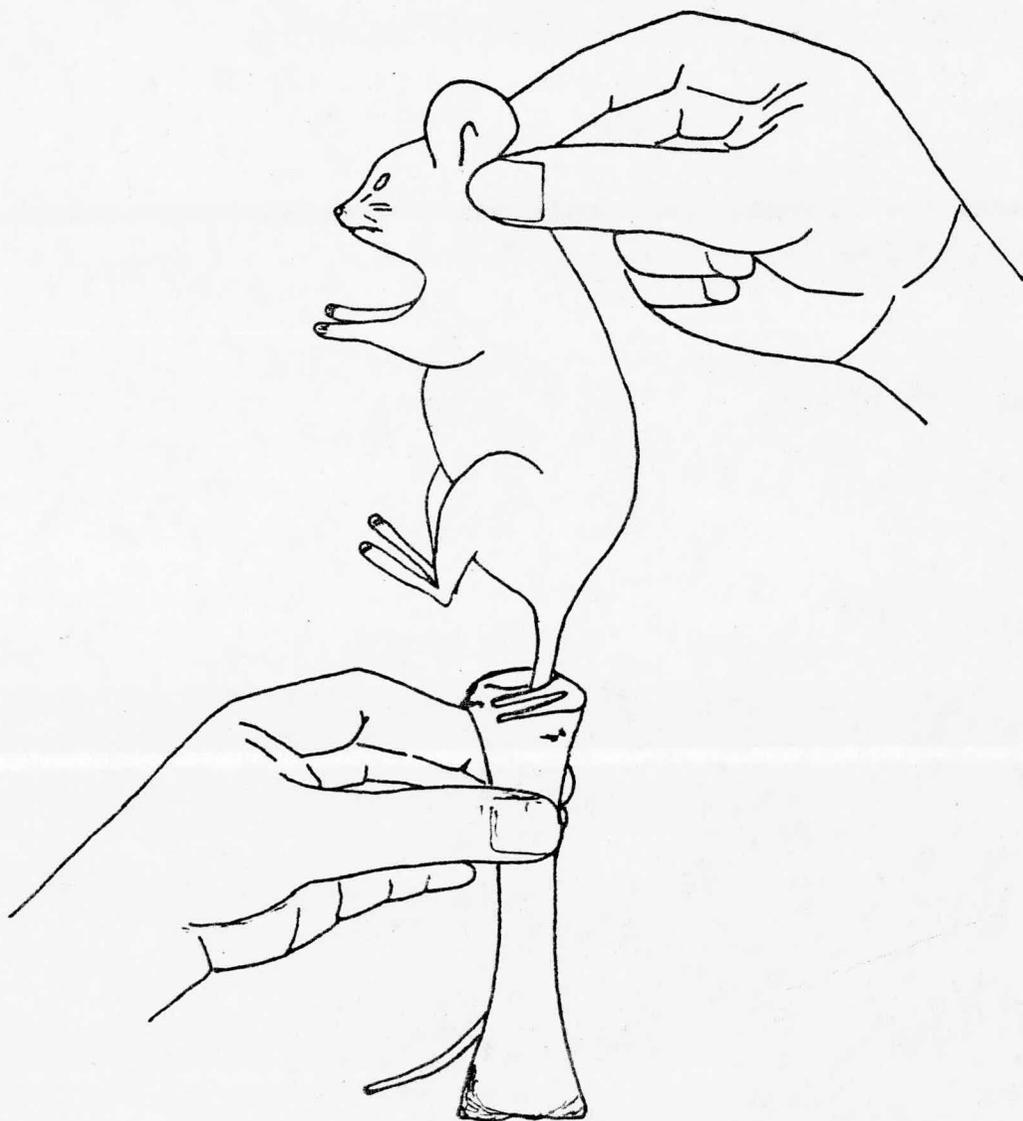


FIGURA No 6

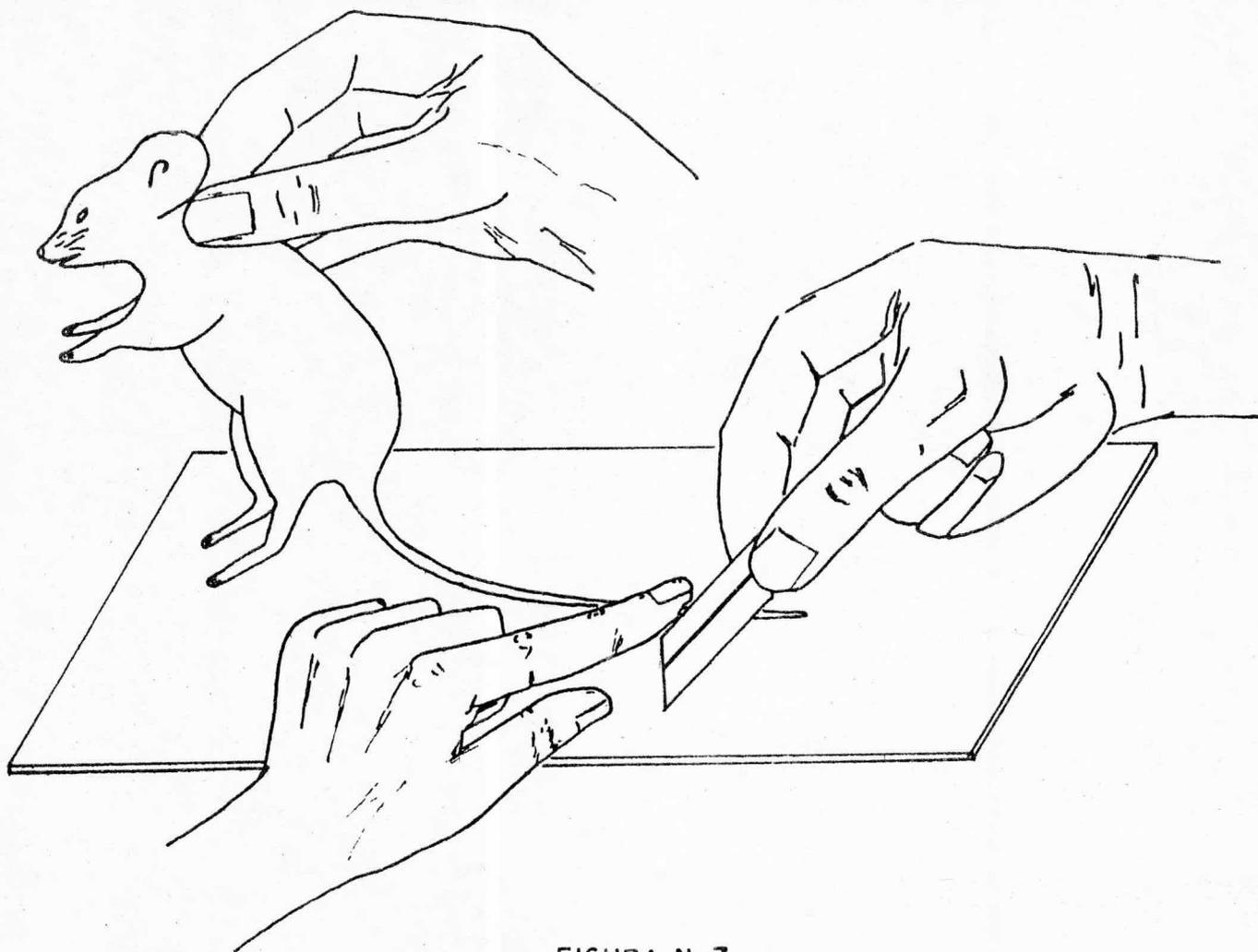


FIGURA No 7

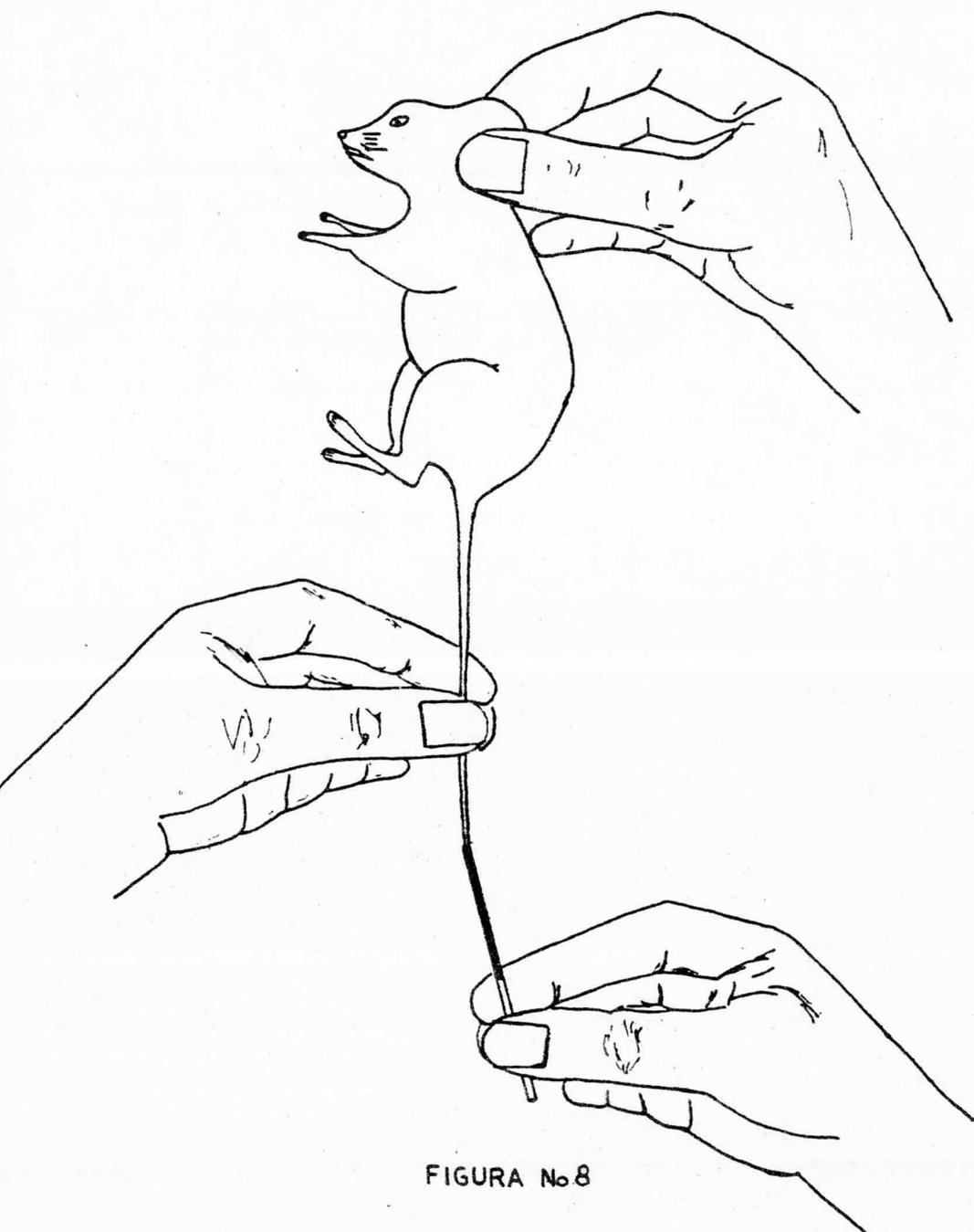


FIGURA No 8

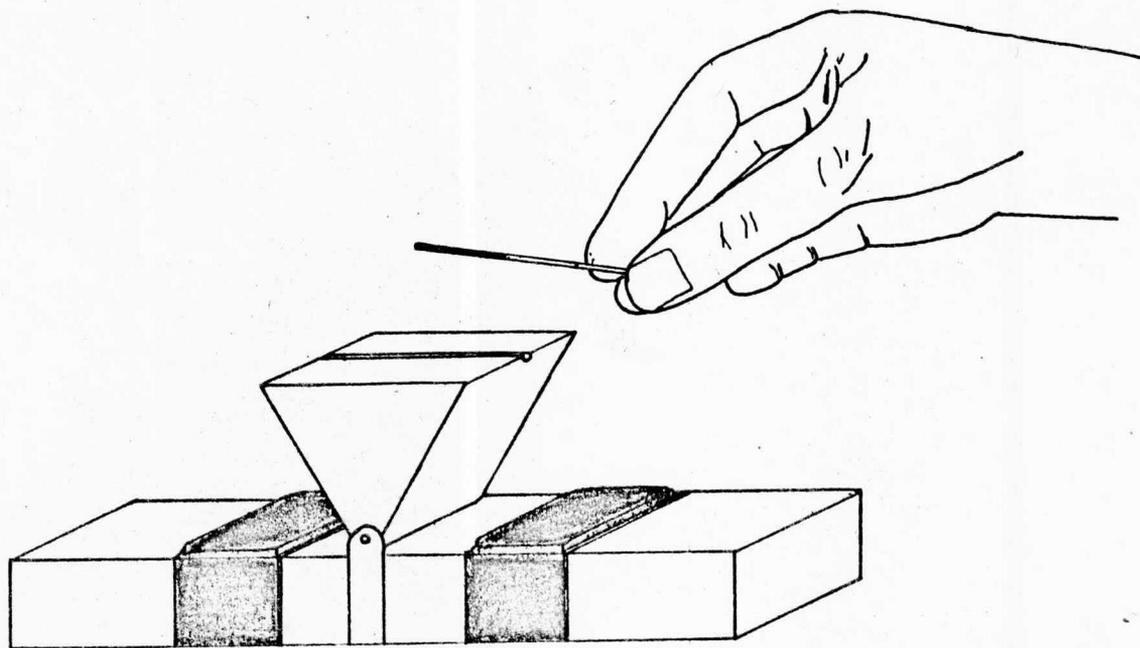


FIGURA No 9

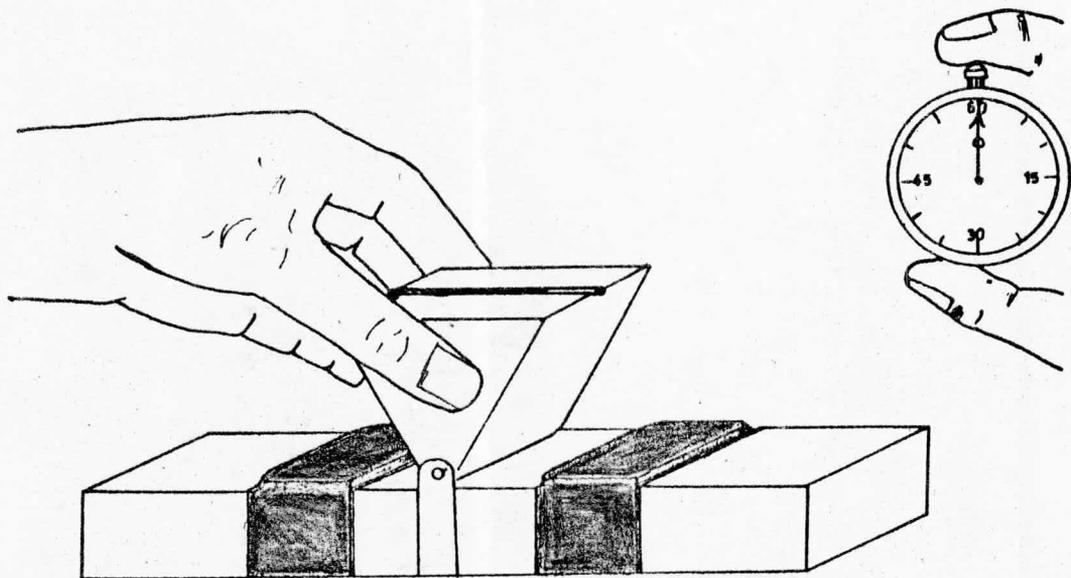


FIGURA N.º 10

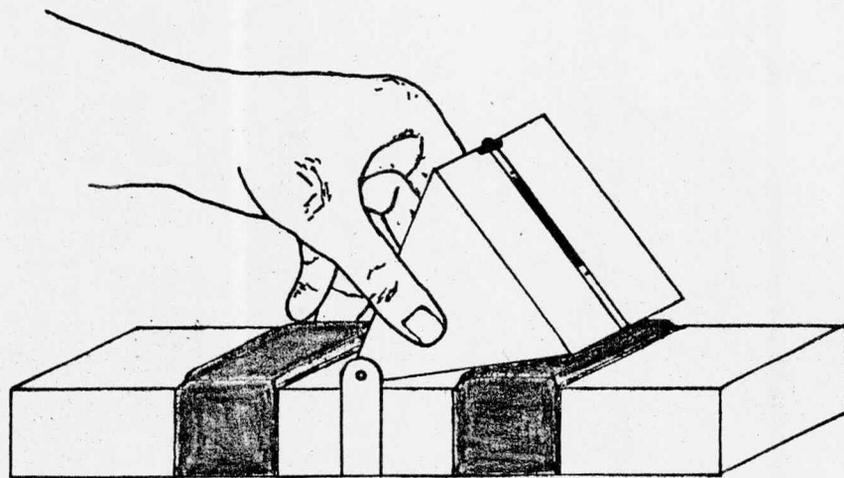


FIGURA No II

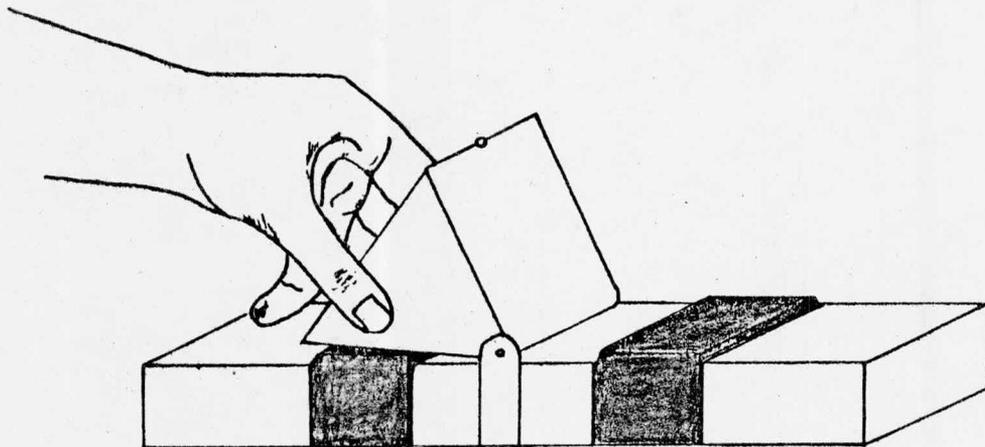


FIGURA No 12

R E S U L T A D O S

En 23 experimentos, en que se utilizaron 410 animales se estudió el efecto del ácido acetilsalicílico sobre el tiempo de coagulación en el ratón. Se varió la duración del tratamiento y se usaron también diferentes dosis de ácido acetilsalicílico.

En el primer experimento se estudió el efecto del ácido acetilsalicílico 30 minutos después de su administración. La dosis fué de 84 mg/100 g de peso corporal.

Se utilizaron 12 ratones, (6 tratados y 6 testigos), murió un ratón del grupo testigo.

En la Tabla I se observan los resultados obtenidos, cinco animales del grupo tratado tuvieron tiempos de coagulación mayores del tiempo máximo medido (360 segundos), el tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor de 328 seg. (n=6), y el tiempo de coagulación promedio del grupo testigo fué de 145 ± 14 seg. (n=5).

Como en este experimento solo uno de los grupos presentó valores truncados, (> 360 segundos), se utilizó para valorar la significación estadística de los datos la prueba de Mann - Whitney.

La diferencia en los tiempos de coagulación entre los dos grupos según la prueba de Mann - Witney fue muy significativa estadísticamente ($P < 0.005$).

En los siguientes experimentos se alargó el tiempo transcurrido entre la administración del ácido acetilsalicílico y la medida del tiempo de coagulación. También se modificó la dosis administrada.

En nueve experimentos se estudió el efecto del ácido acetilsalicílico 45 minutos después de sus administración. La dosis en ocho experimentos --

fué de 60 mg/100 g de peso corporal y en uno fue de 80 mg/100 g de peso corporal; el grupo testigo recibió agua, (5 ml/100 g de peso corporal).

En todos estos experimentos se utilizaron 12 ratones, (6 tratados y 6 testigos). Sólo murieron en el experimento No. 6 un animal del grupo tratado, y en el experimento No. 7 dos animales del grupo tratado.

En el experimento No. 2, (véase tabla II), el tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 148 ± 4.7 seg. (n=6), y el del grupo testigo fue de 208 ± 49 seg. (n=6). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue por tanto menor en un 29% al del grupo testigo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, ($P > 0.7$ en la prueba de t de Student - Fisher, y $P > 0.5$ en la prueba de Mann - Whitney).

En el experimento No. 3, (véase Tabla III), un animal del grupo tratado y dos del grupo testigo tuvieron tiempos de coagulación mayores del tiempo máximo medido, (540 segundos). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor de 168 seg. (n=6), y el tiempo de coagulación del grupo testigo fue mayor al del grupo tratado, siendo mayor de 205 seg. (n=6). Como en este experimento hubo valores truncados, (> 540 segundos), en ambos grupos, se utilizó la prueba de Halperin que es una extensión de la prueba de Mann - Whitney para datos en que ambos grupos presentan valores truncados.

La diferencia en los tiempos de coagulación entre los dos grupos, de acuerdo con la prueba de Halperin no fué estadísticamente significativa, ($P > 0.05$).

En el experimento No. 4, (véase Tabla IV), se observó un valor truncado en el grupo tratado; el tiempo de coagulación de este grupo fue mayor -

de 122 seg. (n=6), y el tiempo de coagulación promedio del grupo testigo - fue de 115 ± 16 seg. (n=6). Con la prueba de Mann - Whitney, la diferencia en los tiempos de coagulación entre ambos grupos no fue estadísticamente-- significativa, ($P > 0.2$).

En el experimento No. 5, (véase Tabla V), hubo un valor truncado en - el grupo que recibió el ácido acetilsalicílico. El tiempo de coagulación - del grupo tratado fue mayor de 217 seg. (n=6), y el del grupo testigo fué - de 150 ± 16 seg. (n=6). De acuerdo a la prueba de Mann - Whitney esta diferencia no fue estadísticamente significativa, ($P > 0.1$).

En el experimento No. 6, (véase Tabla VI), ambos grupos presentaron - un valor truncado cada uno. Los tiempos de coagulación del grupo tratado - fueron menores a los del grupo testigo. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor de 143 seg. (n=5) y el del grupo testigo fue mayor de -- 196 seg. (n=6). La diferencia en los tiempos de coagulación entre ambos -- grupos de acuerdo con la prueba de Halperin no fue estadísticamente significativa ($P > 0.05$).

En el experimento No. 7, (véase Tabla VII), el tiempo de coagulación - del grupo tratado fué de 137 ± 27 seg. (n=4), y el del grupo testigo fue - de 156 ± 70 seg. (n=6) se observó que el tiempo de coagulación promedio -- del grupo tratado fue menor en un 12% al del grupo testigo.

Según la prueba de t de Student - Fisher la diferencia no fue estadísticamente significativa, ($P > 0.5$).

En el experimento No. 8, (véase Tabla VIII), el tiempo de coagulación del grupo tratado fué de 151 ± 11 seg. (n=6), y el del grupo testigo fue - de 193 ± 17 seg. (n=6). El tiempo de coagulación promedio del grupo trata-

do fue menor en un 22% al del grupo testigo. Esta diferencia no fué estadísticamente significativa con la prueba de t de Student - Fisher, ($P > 0.05$) pero con la prueba de Mann - Whitney si lo fué, ($P < 0.025$).

En el experimento No. 9, (véase Tabla IX), el tiempo de coagulación--máximo medido fué de 540 segundos. Hubo tres valores truncados en el grupo tratado y un valor truncado en el grupo testigo. El tiempo de coagulación--del grupo tratado fue mayor de 256 seg. (n=6), y el del grupo testigo fue mayor de 116 seg. (n=6). Esta diferencia fué estadísticamente significativa con la prueba de Halperin, ($P < 0.05$).

En el experimento No. 10, (véase Tabla X), la dosis se aumentó a 80 mg/100 g. de peso corporal. En el grupo tratado hubo dos valores truncados y en el grupo testigo hubo un valor truncado, (valores mayores de 300 segundos). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor de 203 seg. (n=6), y el del grupo testigo fue mayor de 182 seg. (n=6). La diferencia--en los tiempos de coagulación entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa con la prueba de Mann - Whitney, ($P > 0.5$).

En los experimentos No. 11 y 12 el tiempo entre la administración del fármaco y la medida del tiempo de coagulación se alargó a 60 minutos, también se aumentó la dosis de ácido acetilsalicílico a 84 mg/100 g de peso corporal.

En ambos experimentos se utilizaron 12 ratones, (6 tratados y 6 testigos), en el experimento No. 12 murieron dos ratones del grupo tratado y un ratón del grupo testigo.

La tabla XI muestra los resultados obtenidos en el experimento No. 11 El tiempo de coagulación en el grupo tratado fué de 188 ± 37 seg. (n=6), y

el del grupo testigo fue de 173 ± 10 seg. ($n=6$). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 8% al del grupo testigo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ni con la prueba de 6 de Student -- Fisher, ($P > 0.1$), ni con la prueba de Mann - Whitney, ($P > 0.05$).

Los resultados del experimento No. 12 se observan en la Tabla XII. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor de 218 seg. ($n=4$), en este grupo se presentó un valor truncado, (mayor de 360 segundos), y el tiempo de coagulación del grupo testigo fue de 139 ± 11 seg. ($n=5$). La diferencia en los tiempos de coagulación entre ambos grupos fue estadísticamente significativa solo con la prueba de Smirnov, ($P = 0.025$). Esta prueba toma en cuenta tanto diferencias en tendencia central como en la dispersión de los valores.

En el experimento No. 13 se prolongó el tiempo entre la administración del fármaco y la medida del tiempo de coagulación a 75 minutos. La dosis de ácido acetilsalicílico fué de 60 mg/100 g de peso corporal. Como se muestra en la Tabla XIII, el tiempo de coagulación del grupo tratado fué de 181 ± 10 seg. ($n=6$), y el del grupo testigo fue de 156 ± 11 seg. ($n=6$), el tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 16% al del grupo testigo. La diferencia no fue estadísticamente significativa con la prueba de t de Student - Fisher, ($P > 0.10$), pero con la prueba de Smirnov se observaron diferencias estadísticamente significativas, ($P = 0.05$).

En cinco experimentos se midió el tiempo de coagulación 24 horas después de iniciado el tratamiento, la dosis total del ácido acetilsalicílico administrada fué de 84 mg/100 g de peso corporal. La dosis total se dividió en dos tomas; la primera toma se administró entre las 9 y las 11 horas de la mañana y la segunda, seis horas después. El grupo testigo recibió volú-

menes iguales de agua. En los cinco experimentos el ácido acetilsalicílico provocó la muerte de aproximadamente el 40% de los animales tratados dentro de las 24 horas de iniciado el tratamiento. En los ratones vivos, se midió el tiempo de coagulación.

En el experimento No. 14 se utilizaron 25 ratones, (16 tratados y 9 testigos), murieron 9 ratones del grupo tratado. Como se observa en la Tabla XIV, los tiempos de coagulación promedio fueron 202 ± 9.7 seg. ($n=7$), en el grupo tratado y el del grupo testigo fue de 133 ± 1.9 seg. ($n=9$). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 44% al del grupo testigo; esta diferencia fue muy significativa estadísticamente, ($P < 0.00005$ con la prueba de t de Student - Fisher). La fuerza del efecto (r_{pb}^2) fué también muy grande 0.82.

En el experimento No. 15 se utilizaron 31 ratones, 20 en el grupo tratado y 11 en el grupo testigo. Murieron 13 ratones tratados y un testigo. Los tiempos de coagulación promedio pueden observarse en la Tabla XV; fueron 203 ± 1.6 seg. ($n=7$), en el grupo tratado y 147 ± 5.4 seg. ($n=10$), en el grupo testigo, o sea fue mayor en un 39% en el grupo tratado. La diferencia fue muy significativa estadísticamente, ($P = 0.00005$ con la prueba de t de Student - Fisher). La fuerza del efecto fue de gran magnitud, ($r_{pb}^2 = 0.89$).

El experimento No. 16 comprendió 26 ratones, 9 testigos y 17 tratados de los cuales murieron 12. Los resultados se muestran en la Tabla XVI. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 167 ± 20 seg. ($n=5$), y el del grupo testigo fue de 157 ± 20 seg. ($n=9$). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 6% al del grupo testigo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa con la prueba de t de Student

Fisher, ($P = 0.7$). La fuerza del efecto fue de 0.008.

En el experimento No. 17 se utilizaron 25 ratones, 16 tratados y 9 -- testigos sobrevivieron 8 ratones del grupo testigo y 6 ratones del grupo -- tratado. Los resultados se observan en la Tabla XVII. El tiempo de coagula-- ción del grupo tratado fue de 231 ± 17 seg. ($n=6$), y 184 ± 12 seg. ($n=8$), -- el del grupo testigo. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 26% al del grupo testigo. La diferencia fue estadísticamente signifi-- cativa tanto con la prueba de t de Student - Fisher, ($P < 0.05$), como con la prueba de Mann - Whitney, ($P < 0.025$). La fuerza del efecto (r^2_{pb}) -- fue de 0.30.

En el experimento No. 18 se incluyeron 10 ratones en el grupo testigo y 20 ratones en el grupo tratado, de los cuales murieron tres. Como puede-- observarse en la Tabla XVIII, el tiempo de coagulación del grupo tratado -- fue de 212 ± 18 seg. ($n=17$), y el del grupo testigo fue de 131 ± 7.4 Seg.-- ($n=10$). El tiempo de coagulación del grupo tratado fue mayor en un 61% al-- del grupo testigo.

Esta diferencia fue estadísticamente significativa, ($P < 0.002$ con-- las pruebas de t de Student - Fisher y Mann - Whitney). La fuerza del efec-- to (r^2_{pb}) fue de 0.39.

En cinco experimentos se administró el tratamiento durante dos días, -- la dosis total repartida en dos días fue de 140 mg/100 g de peso corporal. La dosis diaria se dividió en dos tomas; la primera toma se administró en-- tre las 9 y las 11 horas de la mañana y la segunda seis horas después. El-- grupo testigo recibió un volúmen igual de agua, (10 ml/100 g de peso cor-- poral). En los cinco experimentos el ácido acetilsalicílico provocó la -- muerte de aproximadamente el 45% de los animales tratados. En los ratones--

que seguían vivos a las 48 horas de iniciado el tratamiento se midió el tiempo de coagulación.

De los 20 ratones del experimento No. 19, (10 tratados y 10 testigos) murieron dos ratones del grupo tratado. Como puede observarse en la Tabla XIX. Los animales que recibieron ácido acetilsalicílico presentaron un tiempo de coagulación de 248 ± 35 seg. ($n=8$), que fue mayor en un 34% al del grupo testigo, 184 ± 13 seg. ($n=10$). En este experimento la diferencia en los tiempos de coagulación promedio entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa, ($P > 0.10$ con la prueba de t de Student - Fisher y $P > 0.05$ con la prueba de Mann - Whitney). La fuerza del efecto (r^2_{pb}) fue de 0.15.

El experimento No. 20 comprendió 20 ratones, (10 tratados y 10 testigos), de los cuales murieron tres ratones del grupo tratado y un ratón del grupo testigo. La Tabla XX muestra los resultados obtenidos. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 359 ± 45 seg. ($n=7$), que fue mayor en un 50% al del grupo testigo 240 ± 11 seg. ($n=9$). La diferencia fue estadísticamente significativa tanto con la prueba de t de Student - Fisher, ($P < 0.05$), como con la prueba de Mann - Whitney, ($P < 0.025$). La fuerza del efecto (r^2_{pb}) fue de 0.34.

De los 20 ratones del experimento No. 21, (10 tratados y 10 testigos) murió un animal de cada grupo. En la Tabla XXI se muestran los resultados obtenidos. El tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 303 ± 15 seg. ($n=9$) y fue mayor en un 21% al del grupo testigo que tuvo un valor de 250 ± 12 seg. ($n=0$); esta diferencia fue estadísticamente significativa, ($P < 0.02$ con la prueba de t de Student Fisher y $P < 0.025$ con la prueba de Mann - Whitney). La fuerza del efecto (r^2_{pb}) fue de 0.32.

En el experimento No. 22 se utilizaron 24 animales, (8 testigos y 16-tratados), murieron tres ratones del grupo tratado y un ratón del grupo --testigo. La Tabla XXII muestra que el tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 213 ± 20 seg. (n=13), y el del grupo testigo fue de 158 ± 16 -seg. (n=7). El tiempo de coagulación promedio del grupo tratado fue mayor-en un 35% al del grupo testigo. Esta diferencia fue estadísticamente signi-ficativa con la prueba de Mann - Whitney, ($P < 0.005$), pero con la prueba-de t de Student - Fisher no fue significativa, ($P > 0.05$). La fuerza del -efecto (r^2_{pb}) fue igual a 0.16.

En el experimento No. 23 se utilizaron 32 ratones, (11 testigos y 21-tratados). De los ratones tratados sobrevivieron 17. En la Tabla XXIII se-muestra que el tiempo de coagulación del grupo tratado fue de 186 ± 13 ---seg. (n=17), y el del grupo testigo fue de 162 ± 10 seg. (n=11). El tiem-po de coagulación promedio del grupo tratado fue mayor en un 15% al del --grupo testigo. Esta diferencia no fué estadísticamente significativa, ---($P > 0.10$ con las pruebas de t de Student - Fisher y Mann - Whitney). La -fuerza del efecto (r^2_{pb}) fue de 0.07.

TABLA I

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_p	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 30 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	2 r pb
ACIDO ACETILSALICILICO.	84 mg	6	6	19 \pm 1.4	328 #	+126	Mann-Whitney	<0.005	-
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	5	19 \pm 0.72	145 \pm 14	-	-	-	-

5 valores mayores de 360 segundos

TABLA II

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n ₁	n ₂	PESO CORPORAL EN g ± e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	2 r pb
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	18 ± 0.37	148 ± 4.7	- 29	Mann-Whitney	> 0.5	—
							† DE STUDENT-FISHER	> 0.7	
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	6	18 ± 0.52	208 ± 49	—	—	—	—

TABLA III

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRATIVA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n ₁	n ₂	PESO CORPORAL EN g ± e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r ² _{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	20 + 0.92	168 *	-18	HALPERIN	> 0.05	—
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	20 ± 0.98	205 **	—	—	—	—

* 1 valor mayor de 540 segundos.

** 2 valores mayores de 540 segundos.

TABLA IV

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_f	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg	6	6	21 ± 0.37	122 #	+ 6	MANN-WHITNEY	> 0.2	—
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	21 ± 0.33	115 ± 16	—	—	—	—

1 valor mayor de 540 segundos.

TABLA V

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n ₁	n ₂	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r ² _{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	21 \pm 0.43	217 [#]	+ 45	MANN-WHITNEY	> 0.1	—
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	21 \pm 0.49	150 \pm 16	—	—	—	—

1 valor mayor de 540 segundos.

TABLA VI

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	5	22 ± 0.54	143 [#]	- 37	HALPERIN	> 0.05	—
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	22 ± 0.56	196 ^{##}	—	—	—	—

[#] | valor mayor de 540 segundos.

^{##} | valor mayor de 540 segundos.

TABLA VII.

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r_2 pb
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	4	23 ± 1.3	137 ± 27	- 12	t DE STUDENT FISHER.	> 0.5	—
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	6	25 ± 1.0	156 ± 70	—	—	—	—

TABLA VIII.

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	20 \pm 0.23	151 \pm 11	- 22	MANN-WHITNEY	< 0.025	—
							† DE STUDENT-FISHER	> 0.05	
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	20 \pm 0.49	153 \pm 17	—	—	—	—

TABLA IX

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN $g \pm e. s. m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	21 + 0.24	256 [#]	+ 121	HALPERIN.	< 0.05	—
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	6	21 + 0.45	116 ^{##}	—	—	—	—

[#] 3 valores mayores de 540 segundos.

^{##} 1 valor mayor de 540 segundos.

TABLA X

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_f	PESO CORPORAL EN g \pm s.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 45 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	80 mg.	6	6	19 \pm 0.5	203 [#]	+ 12	MANN-WHITNEY	> 0.5	—
DISOLVENTE — (AGUA)	5 ml.	6	6	20 \pm 0.5	182 ^{##}	—	—	—	—

[#] 2 valores mayores de 300 segundos.

^{##} 1 valor mayor de 300 segundos.

TABLA XI

TRATAMIENTO	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_f	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 60 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	84 mg.	6	6	25 ± 1.1	188 ± 37	+ 8	† DE STUDENT FISHER.	> 0.1	—
							MANN-WHITNEY	> 0.05	
DISOLVENTE-- (AGUA)	5 ml.	6	6	24 ± 0.43	173 ± 10	—	—	—	—

TABLA XII

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADO POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_p	PESO CORPORAL EN $g \pm e. s. m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 60 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2_{pb}
ACIDO ACETILSALICILICO.	84 mg.	6	4	21 ± 0.48	218 [#]	+ 56	SMIRNOV	= 0.025	—
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	5	22 ± 0.67	139 ± 11	—	—	—	—

| valor mayor de 360 segundos.

TABLA XIII

TRATAMIENTO.	DOSIS ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 75 MINUTOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICILICO.	60 mg.	6	6	21 \pm 0.80	181 \pm 10	+ 16	† DE STUDENT FISHER.	> 0.10	—
							SMIRNOV.	= 0.05	
DISOLVENTE— (AGUA)	5 ml.	6	6	21 \pm 0.80	156 \pm 11	—	—	—	—

TABLA XIV

TRATAMIENTO.	DOSIS * ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e. s. m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	84 mg.	16	7	27 \pm 0.81	202 + 9.7	+ 44	t DE STUDENT FISHER.	<0.00005	0.82
DISOLVENTE- (AGUA)	10 ml.	9	9	25 \pm 1.2	133 \pm 1.9	-	-	-	-

* dividida en dos tomas.

TABLA XV

TRATAMIENTO.	DOSIS* ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n ₁	n ₂	PESO CORPORAL EN g ± e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r ² pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	84 mg.	20	7	21 ± 0.31	203 ± 1.6	+ 39	† DE STUDENT FISHER.	<0.00005	0.89
DISOLVENTE- (AGUA)	10 ml.	11	10	20 ± 0.48	147 ± 5.4	—	—	—	—

* divida en dos tomas.

TABLA XVI

TRATAMIENTO.	DOSIS* ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m.$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	84 mg.	17	5	24 ± 0.9	167 ± 20	+ 6	t DE STUDENT FISHER.	> 0.7	0.008
DISOLVENTE- (AGUA)	10 ml.	9	9	21 ± 1.0	157 ± 20	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XVII

TRATAMIENTO.	DOSIS* ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	84 mg.	16	8	24 \pm 0.5	231 \pm 17	+ 28	† DE STUDENT FISHER.	<0.05	0.30
							MANN-WHITNEY.	<0.025	—
DISOLVENTE— (AGUA)	10 ml.	9	8	24 \pm 1.3	184 \pm 12	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XVIII

TRATAMIENTO.	DOSIS * ADMINISTRADA POR 100 g. DE PESO CORPORAL	n_i	n_f	PESO CORPORAL EN $g \pm e.s.m$	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 24 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	84 mg.	20	17	19 ± 0.3	212 ± 18	+ 61	† DE STUDENT FISHER	<0.002	0.39
							MANN-WHITNEY	<0.002	—
DISOLVENTE- (AGUA)	10 ml.	10	10	20 ± 0.5	131 ± 7.4	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XIX

TRATAMIENTO.	DOSIS DIARIA ADMINISTRADA DURANTE DOS DIAS POR 100g. DE PESO COR- PORAL.*	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e. s. m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 48 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA.	P	χ^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	70 mg.	10	8	31 \pm 1.2	248 \pm 35	+ 34	† DE STUDENT FISHER.	> 0.10	0.15
							MANN-WHITNEY	> 0.05	—
DISOLVENTE— (AGUA)	10 ml.	10	10	31 \pm 1.0	184 \pm 13	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XX

TRATAMIENTO.	DOSIS DIARIA ADMINISTRADA DURANTE DOS DIAS POR 100 g. DE PESO CORPORAL.*	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 48 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	70 mg.	10	7	31 \pm 1.9	359 \pm 48	+ 80	DE STUDENT FISHER.	< 0.05	0.34
							MANN-WHITNEY	< 0.025	—
DISOLVENTE— (AGUA)	10 ml.	10	9	29 \pm 1.4	240 \pm 11	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XXI

TRATAMIENTO.	DOSIS DIARIA ADMINISTRADA DURANTE DOS DIAS POR 100g. DE PESO COR- PORAL.*	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 48 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	70 mg.	10	9	36 \pm 1.3	303 \pm 15	+ 21	† DE STUDENT FISHER.	<0.02	0.32
							MANN-WHITNEY.	<0.025	—
DISOLUVLE— (AGUA)	10 ml.	10	9	34 \pm 1.1	250 \pm 12	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XXII

TRATAMIENTO,	DOSIS DIARIA ADMINISTRADA DURANTE DOS DIAS POR 100g. DE PESO COR- PORAL.	n_1	n_2	PESO CORPORAL EN g \pm e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 48 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	r^2 pb
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	70 mg.	16	13	21 \pm 1.1	213 \pm 20	+ 35	† DE STUDENT FISHER	> 0.05	0.16
							MANN-WHITNEY	< 0.005	—
DISOLVENTE-- (AGUA)	10 ml.	8	7	21 \pm 1.1	158 \pm 18	—	—	—	—

* dividido en dos tomas

TABLA XXIII

TRATAMIENTO	DOSIS DIARIA ADMINISTRADA DURANTE DOS DIAS POR 100g. DE PESO COR- PORAL.*	n ₁	n ₂	PESO CORPORAL EN g ± e.s.m.	TIEMPO DE COAGULACION EN SEGUNDOS 48 HORAS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO	DIFERENCIA EN PORCIENTO.	PRUEBA ESTADISTICA APLICADA.	P	z _{pb}
ACIDO ACETILSALICI- LICO.	70 mg.	21	17	26 ± 0.58	186 ± 13	+ 15	† DE STUDENT FISHER.	> 0.10	0.07
							MANN-WHITNEY.	> 0.10	—
DISOLVENTE- (AGUA)	10 ml.	11	11	26 ± 0.64	162 ± 10	—	—	—	—

* dividida en dos tomas.

TABLA XXIV

RESUMEN DE LAS TABLAS

Experimento No.	Tratamiento A/B *	Dosis administrada por 100g. de peso corporal A/B	ni A/B	nf A/B	Peso corporal en $g \pm e.s.m.$ A/B	Tiempo transcurrido despues de iniciado el tratamiento.	Tiempo de coagulacion en segundos.	Diferencia en porcentaje.	Prueba estadistica aplicada.	P	r ² pb
1	A/B	84 mg./5 ml.	6/6	6/5	$19 \pm 1.4 / 19 \pm 0.72$	30 MINUTOS.	$328 / 145 \pm 14$	+ 126	MANN-WHITNEY.	< 0.005	—
2	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$18 \pm 0.37 / 18 \pm 0.52$	45 MINUTOS.	$148 \pm 4.7 / 208 \pm 49$	- 29	MANN-WHITNEY. T DE STUDENT FISHER.	> 0.5 > 0.7	— —
3	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$20 \pm 0.92 / 20 \pm 0.98$	45 MINUTOS.	$168 / 205$	- 18	HALPERIN.	> 0.05	—
4	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$21 \pm 0.37 / 21 \pm 0.33$	45 MINUTOS.	$122 / 115 \pm 16$	+ 6	MANN-WHITNEY	> 0.2	—
5	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$21 \pm 0.43 / 21 \pm 0.49$	45 MINUTOS.	$217 / 150 \pm 16$	+ 45	MANN-WHITNEY	> 0.1	—
6	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	5/6	$22 \pm 0.54 / 22 \pm 0.56$	45 MINUTOS.	$143 / 196$	- 37	HALPERIN.	> 0.05	—
7	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	4/6	$23 \pm 1.3 / 25 \pm 1.0$	45 MINUTOS.	$137 \pm 27 / 156 \pm 70$	- 12	T DE STUDENT FISHER.	> 0.5	—
8	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$20 \pm 0.23 / 20 \pm 0.49$	45 MINUTOS.	$151 \pm 11 / 193 \pm 17$	- 22	MANN-WHITNEY T DE STUDENT FISHER	< 0.025 > 0.05	—
9	A/B	60 mg./5 ml.	6/6	6/6	$21 \pm 0.24 / 21 \pm 0.45$	45 MINUTOS.	$256 / 116$	+ 121	HALPERIN.	< 0.05	—
10	A/B	80 mg./5 ml.	6/6	6/6	$19 \pm 0.5 / 20 \pm 0.5$	45 MINUTOS.	$203 / 182$	+ 12	MANN-WHITNEY	> 0.5	—
11	A/B	84 mg./5 ml.	6/6	6/6	$25 \pm 1.1 / 24 \pm 0.43$	60 MINUTOS.	$188 \pm 37 / 173 \pm 10$	+ 8	T DE STUDENT FISHER MANN-WHITNEY.	> 0.1 > 0.5	—

Experimento No.	Tratamiento A/B *	Dosis administrada por 100g de peso corporal A/B	ni A/B	nf A/B	Peso corporal en g ± e.s.m A/B	Tiempo transcurrido despues de iniciado el tratamiento	Tiempo de coagulacion en segundos.	Diferencia en porcentaje.	Prueba estadistica aplicada.	P	r ² pb
12	A/B	84 mg/5 ml.	6/6	1/5	21±0.48/22±0.67	60 MINUTOS.	218/139 ± 11	+ 56	SMIRNOV	=0.025	—
13	A/B	60 mg/5 ml.	6/6	6/6	21±0.80/21 ± 0.80	75 MINUTOS.	181+10/156 ± 11	+ 16	† DE STUDENT FISHER.	> 0.10	—
									SMIRNOV.	=0.05	
14	A/B	84 mg/10 ml. **	16/9	7/9	27±0.81/25 ± 1.2	24 HORAS.	202±9.7/133±1.9	+ 44	† DE STUDENT FISHER.	<0.00005	0.82
15	A/B	84 mg/10 ml. **	20/11	7/10	21±0.31/20±0.48	24 HORAS.	203±1.6/147±5.4	+ 39	† DE STUDENT FISHER.	<0.00005	0.89
16	A/B	84 mg/10 ml. **	17/9	5/9	24±0.9/21±1.0	24 HORAS.	167±20/157±20	+ 6	† DE STUDENT FISHER.	>0.7	0.008
17	A/B	84 mg/10 ml. **	16/9	6/8	24±0.5/24 ± 1.3	24 HORAS.	231±17/184 ± 12	+ 26	† DE STUDENT FISHER.	< 0.05	0.30
									MANN-WHITNEY.	<0.025	
18	A/B	84 mg/10 ml. **	20/10	17/10	19±0.3/20 ± 0.5	24 HORAS.	212±18/131 ± 7.4	+ 61	† DE STUDENT FISHER.	<0.002	0.39
									MANN-WHITNEY.	<0.002	
19	A/B	70 mg/10 ml. **	10/10	8/10	31±1.2/31 ± 1.0	48 HORAS.	248±35/184 ± 13	+ 34	† DE STUDENT FISHER.	>0.10	0.15
									MANN-WHITNEY.	>0.05	
20	A/B	70 mg/10 ml. **	10/10	7/9	31±1.9/29 ± 1.4	48 HORAS.	359±45/240 ± 11	+ 50	† DE STUDENT FISHER.	<0.05	0.34
									MANN-WHITNEY.	<0.025	
21	A/B	70 mg/10 ml. **	10/10	9/9	36±1.3/34 ± 1.1	48 HORAS.	303±15/250 ± 12	+ 21	† DE STUDENT FISHER.	<0.02	0.82
									MANN-WHITNEY.	<0.025	
22	A/B	70 mg/10 ml. **	16/8	13/7	21 ± 1.1/21 ± 1.1	48 HORAS.	213 ± 20/158 ± 16	+ 35	† DE STUDENT FISHER.	>0.05	0.16
									MANN-WHITNEY.	<0.005	
23	A/B	70 mg/10 ml.	21/11	17/11	26 ± 0.58/26 ± 0.64	48 HORAS.	186 ± 13/162 ± 10	+ 15	† DE STUDENT FISHER.	>0.10	0.07
									MANN-WHITNEY.	>0.10	

* A/B = Acido acetilsalicílico/Disolvente (agua).

** = Dosis dividida en dos tomas.

TABLA XXV

RESUMEN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

TIEMPOS DE COAGULACION

Tiempo transcurrido despues de iniciado el tratamiento.	Tratado < Testigo significativo Experimento No.	Tratado < Testigo no significativo Experimento No.	Tratado > Testigo no significativo Experimento No.	Tratado > Testigo significativo Experimento No.
30 Minutos.				1
45 Minutos.	8	2, 3, 6, 7	4, 5, 10	9
60 Minutos.			11, 12	
75 Minutos.			13	
24 Horas.			16	14, 15, 17, 18
48 Horas.			19, 23	20, 21, 22

C O N C L U S I O N E S

En el presente estudio se desarrolló un modelo farmacológico, in vivo, en el ratón, del efecto anticoagulante del ácido acetilsalicílico.

Algunos experimentos se realizaron poco tiempo, (30 a 75 minutos), después de la administración del fármaco. En otros experimentos el intervalo entre la iniciación del tratamiento y el estudio de su efecto fue más largo (1 y 2 días). Los efectos observados a tiempos breves fueron muy variables de un experimento a otro. En cambio en los experimentos de 1 y 2 días de duración, se observó en los ratones tratados con ácido acetilsalicílico siempre un alargamiento en los tiempos de coagulación sanguínea.

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

- 1.- Al-Mondhry, H., Marcus, A. y Spaet, T.H., (1969). Acetylation of-- human platelets by aspirin. Federation Proc., 28, 576
- 2.- Arkel, Y.S., Schrogie, J. J. y Williams R., (1976). Effect of clo-- nixin and aspirin on platelet aggregation in human volunteers. The Journal of Clinical Pharmacology., 11, 30.
- 3.- Ball, G., Folwood, M., Ireland, D.M. e Yates, P., (1969). Effect-- of some inhibitors of platelet aggregation on platelet nucleotides Biochemical Journal., 114, 669.
- 4.- Barrer, M. J. y Ellison, N., (1977). Platelet function. Anesthesio-- logy. 46, 202.
- 5.- Baumgartner, H. R. y Muggli, R., (1974) Effect of acetylsalicylic-- acid on platelet adhesion to subendothelium and on the formation - of mural platelet thrombi. Platelets. Thrombosis and Inhibitors. Ed. Didisheim, Shimamoto & Yamazaki, F. K. Schttauer Verlag, Stutt-- gart; New York, Pag. 345.
- 6.- Beaumont, J. L. y Willie, A., (1955). Influence sur l' hémotase,- de l' hypertension arteriellen des antivitamin K, de l' héparine- et de l' acide acétyl salicylique. Sang., 26, 880.
- 7.- Bertolani, F., Bonati, B., Lorenzini, R., Bergamini, A. y Mari, -- E., (1953). Salicili, Ipofisi e Cortico-Surrene. Folia Endocr. --- (pisa)., 6, 61.
- 8.- Biggs Rosemary., (1976). Human Blood Coagulation Haemostasis and - Thrombosis. Second Edition. Blackwell Scientific Publications. --- Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, Pag. 185.

- 9.- Blatrix, Ch., (1963). Allongement du temps de saignement. Nouv. - Rev. Franc. Hematol., 3, 346.
- 10.- Boston Collaborative Drug Surveillance Group., (1974), Regular -- aspirin intake and acute myocardial infarction. British Medical - Journal., 1, 440.
- 11.- Breddin, K. y Krzywnek, H. J., (1977) Photometric platelet aggregation. Prog. Biochem. Pharmacol., 14, 339.
- 12.- Clausen, F. W. y Jager, B. V., (1946). The relation of the plasma salicylate leve to the degree of hypoprothrombinemia. J. Lab. Clin. Med. 31, 428.
- 13.- Cohen, L. S., (1976). Clinical pharmacology of acetylsalicylic -- acid. Current Cardiovascular topics Vol. II. Thrombosis, Plate -- lets, anticoagulation and acetylsalicylic acid. Ed. Donoso, E. -- and Haft, J. I. Book Corporation. New York Pag. 166.
- 14.- Collier, H. O. J., (1971). Prostaglandins and Aspirin. Nature., - 232, 17.
- 15.- Conover William J., (1971). Practical Nonparametric Statistics. - Willey International Edition. John Willey & Sons Inc. New York, - London, - Sidney - Toronto.
- 16.- Czuba, L. J., (1969). Platelet Aggregation Inhibitors. Ann. Re -- ports in Med. Chem. Ed. Cain, C. K. Ed. Academic Press. New York- and London 1971, 6, 60.
- 17.- Czuba, L. J., (1971) Antithrombotic Agents. Ann. Reports in Med.- Chem. Ed. Heinzelman, R. V. Ed. Academic Press. New York and Lon- don. 1972, 7, 78.

- 18.- Evans, G., Packham, M. A., Nishizawa. E. E. y Mustard, J. F., --- (1967). The effect of the platelet-collagen reaction and blood -- coagulation on hemostasis. J. Clin. Invest., 46, 1053.
- 19.- Evans, G., Packham, M. A., Nishizawa. E. E., Mustard, J. F. y -- Murphy, E. A., (1968). The effect of acetylsalicylic acid on platelet function. J. Ex. Med., 128, 877.
- 20.- Ferreira, S. H., Moncada, S. & Vane, J. R., (1971). Indomethacin and Aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nature (New Biology)., 231. 235.
- 21.- Field, J. B., (1945). Hypoprothrombinemia induced in suckling rats by feeding 3,3'-methylene bis (4-hydroxycoumarin) and acetylsalicylic acid to their mothers. Am J. Physiol., 143, 238.
- 22.- Fleming, J. S. y MacNintch, J. E., (1973). Antithrombotic Agents. Ann. Reports in Med Chem. Ed. Heinzelman, R. V. Ed. Academic Press New York - London, 1974, 9, 75.
- 23.- Fleming, J. S. y MacNintch, J. E., (1974). Antithrombotic Agents. Ann. Reports in Med. Chem. Ed. Heinzelman, R. V. Ed. Academic --- Press. New York - San Francisco - London, 1975, 10, 99.
- 24.- Flower, R. J., (1974) Pharm. Rev., 26, 33.
- 25.- Freed, M. D., Rosenthal, A. y Fyler, D., (1974). Attempts to reduce arterial thrombosis after cardiac catheterization in children: Use of percutaneous technique and aspirin. Am. Heart Journal, 87-283.
- 26.- Genton, E. y Steele, P. P., (1974). Platelet Suppressant Therapy-

- in cardiac disease. Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Ed. --
Didisheim, Shimamoto & Yamazaki, F. K. Schattauer Verlag, Stutt -
gart. New York, 1974, Pag. 503.
- 27.- Hamburger, F., (1946). Salicylates. Am. J. Med. Sci., 211, 346.
- 28.- Harker, L. A., (1974). In vivo evaluation of antithrombotic therapy
in man. Platelets. Thrombosis and Inhibitors. Ed. Didisheim, -
Shimamoto & Yamazaki. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart. New York
Pag. 482.
- 29.- Hattori, A., Tsukada, T., Ito, S., Koike, K. y Matsuoka, M., ---
(1974). Scanning electron microscope study of platelet "adhesive-
ness" to glass beads (hellem II Method). Normal subjects, the ---
effekt of aspirin and patients with von Willebrand's disease. Plate
lets, Thrombosis and Inhibitors. Ed. Didisheim. Shimamoto & Ya-
mazaki, F. K. Schattauer Verlag.
- 30.- Hays William L., (1973) Statistics for the Social Sciences. Second
Edition. Holt, Rinehart and Winston Inc. New York.
- 31.- Herman, R. G. y Laceyfield, W. B., (1972). Antithrombotic Agents.-
Ann. Reports in Med. Chem. Ed. Heinzelman, R. V. Ed. Academic --
Press. New York - London, 1973, 8, 73.
- 32.- Hynes, K. M., Gau, G. T., Rutherford, B. D., Kazmier, F. J. y ---
Frye, R. L., (1973). Effect of aspirin on brachial artery occlu-
sion following brachial arteriotomy for coronary arteriography. -
Circulation., 47, 554.
- 33.- Hirsh, J, Glynn, M. F. y Mustard, J. F., (1968). The effect of --
platelet age on platelet adherence to collagen. J. Clin. Invest.-

47, 466.

- 34.- Hornstra Gerard., (1977). Dietary fats arterial thrombosis effects and mechanism of action. Prog. Biochem. Pharmacol., 14, 326.
- 35.- Jaques, L. B. y Lepp, E., (1947). Action of sodium salicylate on prothrombin time in rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 66, - 178.
- 36.- Kaneshiro, M. H., Mielke, C. H., Kasper, C y Rapoport, S. I., ---- (1969). Bleeding time after aspirin in disorders of intrinsic clotting. N. Eng. J. Med., 281. 1039.
- 37.- Kardinal, C. G., Wegener, L. T. y Anderson, L. L., (1975). Am. J.- Clin. Path., 63, 559.
- 38.- Kobayashi, I., Mashimo, N., Herther, K. K. y Didisheim, P., (1974) Systemic effects of intravenous collagen-induced platelet aggregation and their modification by aspirin and by prydinolcarbamate. - Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Ed. Didisheim, Shimamoto & - Yamasaki F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart. New York., Pag. 389.
- 39.- Link, K. P., Overman, R. S., Sullivan, W. R., Huebner, C. F. y --- Scheel, L. D., (1943). Hypoprothrombinemia in the rat induced by - salicylic acid. J. Biol. Chem., 147, 463.
- 40.- MacKenzie, R. D., (1976). Antithrombotic Agents. Ann. Reports in - Med. Chem. Ed. Clarke, F. H. Ed. Academic Press. New Yorl - London 1977, 12, 80.
- 41.- Maekawa, T., Arai, H. Y. Kobayashi, N., (1974). The effects of --- aspirin on platelets and experimental thrombosis. Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Ed. Didisheim, Shimamoto & Yamazaki. F. K. -

Schattauer Verlag. Stuttgart. New York., Pag. 363.

- 42.- Majerus, P. W., (1976). ¿Why Aspirin?. *Circulation.*, 54, 357.
- 43.- Mandoki. J. J. y Rubio, C., Apuntes no publicados.
- 44.- Menguy, R., Desbaillets. L., Masters, Y. F. y Okabe, S., (1972).- Evidence for a sex-linked difference in aspirin metabolism. *Nature.*, 239, 102.
- 45.- Meyer, O. O. y Howard, B., (1943). Production of hypoprothrombinaemia and hypocoagulability of blood with salicylates. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 53, 234.
- 46.- Mielke, C. H., Kaneshiro, M. M., Maher, I. A. Weiner, J. M. y Rappaport, S. I., (1969). The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood.*, 34, 204.
- 47.- Minsker, D. H., Humes, J. L., Jordan, P. T., Kling, P. J. y Wolf, G. L., (1976). Prostaglandin synthetase inhibitors as antithrombotic agents. *Prostaglandins in Hematology*. Ed. Silver, M. J., Smith J. B. and Kocsis, J. J., S. P. Books Division of Spectrum Publications Inc. Vol. III. Philadelphia. Pag. 331.
- 48.- Moschos, C. B., Lahiri, K., Peter, A., Jesrani, M. U. y Regan, T. J., (1972), Effect of aspirin upon experimental coronary and non-coronary thrombosis and arrhythmia. *American Heart Journal.*, 84, -- 525.
- 49.- Morgan, A. M. y Truitt, E. B., (1965). Evaluation of acetylsalicylic acid esterase in aspirin metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 54, 1640.
- 50.- Morris, K. Ashbrook, P. C., Hewitt, M. L. y Didisheim, P., (1974).

Effect of aspirin on collagen-induced aggregation of human gel -- filtered platelets. Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Ed. Di -- disheim, Shimamoto & Yamazaki. F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart. New York. Pag. 329.

- 51.- Mustard, J. F., Moore, S., Packham, M.A. y Kinlough-Rathbone, R.-- L., (1977). Platelets, Thrombosis and Atherosclerosis. Prog. Bio-- chem. Pharmacol., 14, 312.
- 52.- Mustard, J. F. y Packham, M. A., (1973). Drugs inhibiting platelet function. Biochem. Pharmacol., 22, 3151.
- 53.- Nieweg, H. O., Bouma, H. G. D., De Vries, K., y Jansz., (1963). -- Haematological side-eddects of some anti-rheumatic drugs. Ann. -- Rheum Dis 22, 440.
- 54.- Norby, L., Lentz, R., Flamenbaum, W. y Ramwell P., (1976). Prosta- glandins and aspirin therapy in bartter's Syndrome. The Lancet. -- (September 18)., 604.
- 55.- O'Brien, J. R., (1968). Aspirin and platelet aggregation. The Lan- cet. (January 27)., 204.
- 56.- O'Brien, J. R., (1968). Effects of salicylates on human platelets. The Lancet. 1, 779.
- 57.- Owen, G. C. y Bradford., (1946). Salicylate. Ann. Int. Med., 25, - 97.
- 58.- Packham, M. A., Warrior, E. S., Glynn, M. F., Senyi, A. S. y Mus-- tard, J. F., (1967). Alteration of the response of platelets to -- superface stimuli by pyrazole compounds. J. Exptl. Med., 126, 171.

- 59.- Pickles, V. R., (1972). Prostaglandins and Aspirin. *Nature*, 239, 33.
- 60.- Pinckard, R. N., Hawkins, D. y Parr, R. S., (1968). In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by aspirin. *Nature*, 219, 68.
- 61.- Quick, A. J., (1966). Salicylates and bleeding: The aspirin tolerance test. *Amer. J. Med. Sci.*, 252, 265.
- 62.- Rapoport, S., Wing, M., y Guest, G. M., (1943). Hypoprothrombinemia after salicylate administration in man and rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 53, 40.
- 63.- Rohlf, F. J. y Sokal, R. R., (1969). *Statistical Tables* W. H. Freeman and Company. San Francisco.
- 64.- Roth, G. J. y Majerus, P. W., (1975). The Mechanism of the effect of aspirin on human platelets. *J. Clin. Invest.*, 56, 624.
- 65.- Roth, G. J., Stanford, N. y Majerus, P. W., (1975). Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 72, 3073
- 66.- Salzman, E. W., (1974). Prostaglandins, cyclic AMP, and platelet - function, *Platelets, Thrombosis and Inhibitors*. Ed. Didisheim, --- Shimamoto & Yamazaki, F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart. New York Pag. 311.
- 67.- Sano, T., Yamazaki, H., Shimamoto, T. y Shimamoto, T., (1974). Prevention by pyrinolcarbamate and its derivatives of changes in platelet aggregability and adhesiveness induced by epinephrine, cholesterol and angiotensin II, *Platelets, Thrombosis and Inhibitors*. Ed. Didisheim, Shimamoto & Yamazaki F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart

New York. Pag. 426.

- 68.- Sbarbaro, J. A. y Bennett, R. M., (1977). Aspirin hepatotoxicity- and disseminated intravascular coagulation. *Ann. Int. Med.*, 86, - 183.
- 69.- Semple, P.F. y Russell, R. I., (1975). Role of bile acids in the pathogenesis of aspirin - induced gastric mucosal hemorrhage in - rats. *Gastroenterology.*, 68, 67.
- 70.- Shapiro, S., (1944). The effect of synthetic citamin K on the --- prothrombinopenia induced by salicylate in man. *J.A.M.A.*, 125, -- 546.
- 71.- Correction. Shapiro, S., (1944). The effect on synthetic vitamin- Kon the prothrombinopenia induced by salicylate in man. *J.A.M.A.*, 125, 923.
- 72.- Siegal Sidney., (1956). Non parametric Statistics for the behavio ral Sciences. International Student Edition. McGraw - Hill Book - Company Inc. New York.
- 73.- Smith y Willer., (1971). Aspirin Selectively inhibits prostaglan- din production in human platelets. *Nature (New Biology).*, 23, 235.
- 74.- Sokal, R. R., y Rohlf, F. J., (1969). Biometry. The principles -- and practice of statistics in biological research. W. H. Freeman- and Company San Francisco.
- 75.- Szczeklik, A. Gryglewski, R. J. y Czerniawska-Mysik., (1975). Re- lationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analge- sics to asthma attacks in aspirin - sensiteve patients. *British -*

Medical Journal., 1, 67.

- 76.- The Medical Letter on Drugs and Therapeutics., (1974). Is all -- aspirin alike?. The Medical Letter., 16, 57.
- 77.- Vane, J. R., (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a - mechanism of action for aspirin like drugs. Nature (New Biology)- 231, 232.
- 78.- Wayne, W. D., (1978). Applied Nonparametric Statistics., Houghton Mifflin Company. Boston - Dallas - Geneva - Illinois.
- 79.- Weiss, H. J. y Aledort, L. M., (1967). Impaired platelet/connecti ve tissue reaction in man after aspirin ingestion. The Lancet --- (September 2)., 495.
- 80.- Weiss, Aledort y Rochwa., (1968). The effect of salicylates on he mostatic proprieties of platelets in man. J. Clin. Inves., 47, - 2169.
- 81.- White, J. G., (1974). Effects of inhibitors on platelet structure and function. Platelets. Thrombosis and inhibitors. Ed. Didisheim, Shimamoto & Yamazaki, F. K. Schattauer Verlag. Stuttgart. New --- York., Pag. 289.
- 82.- Wilner, Nossel y LeRoy., (1968). Aggregation of platelets by --- collagen. J. Clin. Invest., 47, 2616.
- 83.- Yamanaka e Isobe., (1974). Inhibitory effect on aspirin on aggrega tion of newly produced platelets in rabbits. Platelets, Thrombo-- sis and Inhibitors. Ed. Didisheim, Shimamoto & Yamazaki, F. K. - Schattauer Verlag. Stuttgart. New York, Pag. 355.

- 84.- Zar Jerroldh., (1974) Biostatistical Analysis. Prentice - Hall --
Inc. U. S. A. Englesood Cliffs. N. J.
- 85.- Zucker y Peterson., (1968). Inhibition of adenosine diphosphate -
induced secondary aggregation and other platelet functions by ---
acetylsalicylic acid ingestion Proc. of the Soc. Exp. Biol. and -
Med., 127, 547.
- 86.- Zucker, Peterson y Grant., (1969). Inhibition of some functions -
of platelets in human citrated platelet - rich plasma by acetylsa
licylic acid. Fed. Proc., 28, 576.