

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

SINDROME DE RETIRO CON BENZODIAZEPINICOS Y MORFINA

(Estudio en ratones del síndrome de retiro inducido por
benzodiazepínicos y morfina, Guatemala, 1985)

T E S I S

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

P O R

ALVARO JOSE ROCHA GENIE

En el Acto de Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

I N D I C E

	Página	
I	INTRODUCCION	1
II	DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA	3
III	REVISION DE LITERATURA	5
IV	MATERIAL Y METODOS	9
V	RESULTADOS	15
VI	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	21
VII	CONCLUSIONES	25
VIII	RECOMENDACIONES	27
IX	RESUMEN	29
X	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	31
XI	ANEXO	35

INTRODUCCION

El Síndrome de retiro llamado clínicamente de abstinencia, es un complejo de fenómenos producidos por la privación más o menos brusca de un fármaco.

El objeto de nuestro estudio es la identificación y caracterización del Síndrome de abstinencia inducido por el diazepam. Introducimos un grupo de comparación tratado con morfina con el objeto de evaluar la técnica y el fenómeno en sí. Se estudia y compara por una parte los signos de abstinencia del sulfato de morfina con el diazepam —benzodiazepínico de vida media corta— después de dosificarse crónicamente y de manera creciente en ratones, hasta lograr el efecto sedante apropiado que les permitió estabilizar su peso; por otro lado se estudiaron los efectos en el peso y la ingesta en la etapa de abstinencia. Utilizándose tiempos de administración diferentes: dos y cuatro semanas, el diseño experimental terminaba por contener las variables que predisponían a las manifestaciones del síndrome (dosis altas, prolongadas y fármaco de vida media corta), optimizando la caracterización de los síndromes en esas dosis.

El diseño experimental se llevó a cabo en ratones hembras de 12 semanas de edad de la cepa Mus-muscúlus, con un promedio de peso de 25 grs., separándoles en 3 grupos de 10, similares en cuanto ambiente, tipo de alimentación, cautividad, etc.

Fueron observados por un período previo de 2 semanas con el fin de estudiar el estereotipo de conducta, ingesta y el peso corporal. Posteriormente se les administró por vía intramuscular en dosis crecientes de morfina, al primer grupo, diazepam al segundo y agua destilada —como grupo control— al tercer grupo, dividiéndose asimismo en subgrupos de dos, tratados de manera similar durante dos semanas, momento en que se les retiraron las drogas a uno de los subgrupos de cada tratamiento, continuando el otro por dos semanas más. Paso seguido y por un lapso de diez días se les observó el período subsiguiente a las abstinencias.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Hasta 1980 los benzodiazepínicos se consideraban como drogas no solamente seguras para la ansiedad, sino también libres de defectos importantes de precaución. Desde entonces ha habido una preocupación un tanto alarmante acerca de los riesgos de dependencia farmacológica después de un consumo regular de estas drogas. La preocupación ha sido generada por una serie de síntomas de abstinencia que ocurrían al suprimir la toma regular de los benzodiazepínicos (2, 5, 8, 10, 13, 18, 19), los cuales sugerían que una de las razones del por qué del consumo por tan largos períodos, era la dependencia farmacológica a las drogas. La incidencia del síndrome sigue siendo controversial. Aunque la revisión de la literatura respectiva sugiera baja incidencia (11), otros estudios indican que si los pacientes se evalúan cuidadosamente, la incidencia del síndrome puede ser considerablemente mayor en los pacientes mantenidos con dosis terapéuticas (26). Tanto los signos como los síntomas son muy variables: desde una ansiedad casi indetectable hasta la muerte sobrevinida en un paciente al omitir abruptamente la droga (28) las dificultades de la evaluación en las personas tratadas con la droga, se ha debido a que los síntomas y signos se asemejaban en muchos casos al proceso subyacente por el cual el medicamento fue utilizado. Es obvio que ante tal problema surgieran estudios experimentales para reforzar dicho hallazgo; hasta el momento de inicio de nuestra investigación aparecen en la literatura sobre el tema dos estudios, ambos hechos en primates, reportando afirmativamente la existencia del síndrome y que se manifestaba de la misma manera que el del alcohol y los barbitúricos (20 y 38). No obstante, en el análisis de los estudios se fue observando una serie de problemas e inconvenientes que requerían solución, como por ejemplo grupos de control ausentes, muestras muy reducidas, aplicación de técnicas quirúrgicas sin reconocida seguridad, hipótesis ausentes, con animales previamente utilizados para experimentos farmacológicos aunque con medicamentos diferentes a los benzodiazepínicos.

específico en ratones, utilizando dosis máxima de sedación con el fin de optimizar la respuesta en el tiempo de retiro. Usamos ratones como animal de experimentación debido a que se conoce de forma extensa su metabolismo, su respuesta a la mayor parte de las drogas utilizadas actualmente y los factores que afectan o que modifican las dosis y sus respuestas a estas; también por su ventajas en cuanto al manejo y obtención del animal. Por otro lado cumplir con los requisitos de un grupo control, sus hipótesis y con un número de animales con significancia estadística.

Por último incluimos un grupo de comparación tratado con un medicamento de reconocida dependencia farmacológica: la morfina, con el fin de evaluar la técnica y el fenómeno en sí (4, 9), y de esta manera detectar las manifestaciones menores del síndrome.

REVISION DE LITERATURA

Podemos encontrar un número de reportes que catalogan a los benzodiazepínicos, como los productos de una serie de signos y síntomas bien definidos, después de la abstención gradual o brusca de la droga (2, 5, 8, 13, 18, 25). Aun con todo, hay quienes cuestionan la existencia de tal síndrome, argumentando que con las masivas prescripciones de diazepam que actualmente se recetan, se reportarían en consecuencia muchos más casos con el síndrome y contrariamente no es así (7). Sin embargo, los que afirman el hallazgo les recomiendan vigilar más estrechamente a los pacientes después del retiro del medicamento, ya que se les podría adjudicar impresiones clínicas de recaída de la enfermedad precedente, siendo en realidad una aparición a veces aparatosa del síndrome del retiro (8, 19).

Los estudios encefalográficos en estos pacientes, también han reportado un dato interesante, mostrando una reducción apreciable en la actividad de la onda-rápida, a medida que la droga se iba omitiendo (26).

Un estudio que vale la pena mencionar, por el examen amplio del fenómeno fue realizado por Tyrer, Owen y Dawling en Inglaterra (33). Estudiaron el síndrome en 41 pacientes que tenían tratamiento con diazepam por un período prolongado. Disminuyeron gradualmente la droga con el fin de evitar las manifestaciones más severas del síndrome, como ataques epilépticos o estados confusionales agudos. Con técnica de doble-ciego el resultado fue el siguiente: 44o/o de los pacientes presentaron el síndrome de retiro "verdadero"; 8 pacientes presentaron un tipo de reacción que se llamó de pseudo-abstinencia en el tiempo de estudio, debido a que aparecieron sin modificación alguna del tratamiento. La evaluación según indican abarcó una historia psiquiátrica completa con los detalles demográficos básicos. Con lo anterior pudieron determinar la existencia de cierta predisposición en el tipo de personalidad llamada: dependiente y pasiva, clasificación dada por Tyrer y Alexander.

Cabe ahora mencionar a manera de resumen, la expresión práctica del síndrome de retiro. Este, por estar farmacológicamente

relacionada con los barbitúricos, se les ha dado llamar de tipo barbitúricos y en sus componentes: MAYOR: agitación, confusión, cambios perceptivos (alucinaciones visuales, auditivas y somáticas) delirio y convulsiones; MENOR: temblor, anorexia, debilidad, náusea, vómitos (2, 5, 31, 33, 35).

El consenso general acerca de las variables que intervienen y predisponen a las manifestaciones del síndrome, son: 1.- Tratamiento prolongado con cualquier derivado de los benzodiazepínicos (5, 26); 2.- Dosis altas (1, 5); 3.- Utilización de derivados con una vida media corta (18, 23, 31) y 4.- Rasgos de personalidad dependiente y pasiva o emocionalmente inestable con historia de abuso con otras sustancias (13, 33).

Los datos nos indican claramente que existe una dependencia psicológica y bastante evidencia de una dependencia física, así también lo afirman los estudios de Covi y Darcy en años anteriores (5, 6), y desafortunadamente, el problema se ha observado en los pacientes y no por vía experimental.

Por lo que se refiere a nuestro trabajo, aparecen en la literatura sobre el tema dos trabajos en primates. El primero se llevó a cabo por Yanagita y Tagahashi en el Departamento de Psicofarmacología, en el laboratorio de investigaciones Médicas, Instituto Central para Experimentos de animales, el 2 de enero de 1973 en Kawasaki, Japón (39). Fue realizado con el fin de hallar el grado de responsabilidad que tenían diez agentes sedantes-hipnóticos de causar dependencia farmacológica en monos Rhesus.

Se usaron dos tipos de benzodiazepínicos: el diazepam y el clordiazepóxido. Describiendo a éste último (todos los experimentos fueron similares), fueron utilizados seis monos Rhesus sin utilización previa en ningún tipo de experimento. Con técnica de autoadministración después de cuatro semanas de haber mantenido una dosis de 20 a 30 mgs. por kilo de peso; se omitió la droga produciendo signos compatibles con un síndrome de retiro, manifestándose por náusea, vómitos, temblor de extremidades e irritabilidad, signos que aparecieron entre el cuarto y séptimo día de la omisión. Se continuó días después, con un segundo régimen de administración de fármaco con el mismo método, omitiéndolo

posteriormente. En esta nueva etapa se observaron signos que indicaban afección del sistema nervioso central y por consiguiente más severos: convulsiones y el coma en dos de los ejemplares.

También como un estudio paralelo, habituaron farmacológicamente a los barbitúricos a cuatro monos de la misma especie, induciéndoles luego el síndrome de retiro, para administrarles durante el mismo período de los signos, clordiazepóxido, lo que dio como resultado la interrupción de los mismos.

Concluyeron los investigadores que había dependencia física a los benzodiazepínicos en Monos Rhesus.

El segundo estudio fue hecho por Luckas y Griffiths, en el Departamento de Psiquiatría y Ciencias de la conducta de la Universidad-Escuela John Hopkins en Baltimore, Maryland Estados Unidos, el día 17 de septiembre de 1982 (20). Fue realizado con el objeto de provocar el síndrome de retiro o abstinencia por un antagonista del receptor bioquímico de los benzodiazepínicos, éste aún en experimentación. Se utilizaron cuatro mandriles machos (*Papio anubis*), tres de los cuales fueron utilizados previamente en otros estudios farmacológicos no relacionados con benzodiazepínicos. Se les implantó quirúrgicamente catéteres intragástricos, administrándoles diazepam a dosis de 10 mgs., por kilo de peso, dos veces al día, durante 45 días.

En el día 7 y 35, se les administró por medio de inyecciones intramusculares el antagonista receptor llamado Ro 15-1788, y se observaron signos que iban desde leves hasta moderados como náusea y vómitos después del séptimo día, y signos más intensos incluyendo temblores y convulsiones después de la segunda administración del antagonista; iguales signos se presentaron al omitir totalmente el diazepam.

En conclusión y de manera amplia, diremos acerca de las investigaciones experimentales como la nuestra, que se pretende llamar la atención de un riesgo hasta hoy no muy claro de dependencia física de un medicamento en animales de experimentación, sin querer de ningún modo traspolar los resultados en seres humanos.

MATERIALES Y METODOS

1. Fármacos:
 - 1.1 Diazepam: ampollas de 10 mgs de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en 2 cc.
 - 1.2 Clorhidrato de Morfina en solución acuosa: ampollas de 10 mgs. en 1 cc.
 - 1.3 Agua destilada ampollas de 50 cc.
2. Balanza: con medida en gramos.
3. Jeringas: de un (1) cc. Tipo tuberculina.
- 4.- 30 ratones hembras de 12 semanas de edad, de la cepa mussmuscúlus, pero promedio de 25 gramos.
- 5.- Jaulas con equipos de alimentación individuales: jaula de pruebas y administración.
6. Alimento: concentrado para ratones.
- 7.- Guantes protectores para manipulación de animales.
- 8.- Mechero de alcohol: algodón; hisopos estériles; alcohol.
- 9.- Autoclave para jeringas; termómetro de mercurio.
- 10.- Fracos de depósitos de alimentación.
- 11.- Beaker y pipetas.
- 12.- Lugar de experimentación: laboratorio de bioquímica de la Facultad de Medicina de la USAC; laboratorio de farmacología UFM.

METODO:

1. DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

CUADRO Nro. 1

DROGAS VIA		DOSIS	TIEMPO
INTRAMUSCULAR			
GRUPO A1 A2	A MORFINA	Dosis inicial de 10mgs/kg al día, dividido en dos dosis, con incrementos de 10 mgs/kg diarios y estabilizando al observar sedación esperada en los ratones.*	Dos semanas, después de haber alcanzado la dosis estable. CUATRO semanas, después de haber alcanzado la dosis estable.
GRUPO B1 B2	DIAZEPAM	Dosis inicial de 5mgs/kg al día, dividido en dos dosis, con incrementos de 5 mgs/kg diarios y estabilizando al observar sedación esperada en los ratones.*	DOS semanas, después de haber alcanzado la dosis estable. CUATRO semanas, después de haber alcanzado la dosis estable.
GRUPO C1 C2	AGUA TRI- DESTILADA	0.02 cc por cada 10 gramos de peso, dos veces al día.	Duración de tratamiento de los grupos A1 y B1. Duración de tratamiento de los grupos A2 y B2.

* El grado de sedación esperado, será aquel que permita al animal mantener su peso corporal estable, razón por la cual se controlará detenidamente las variables de peso e ingesta, como se describirá en el cuadro número dos.

Se llevaron a cabo dos Sets experimentales dentro de cada grupo, para evaluar frecuencia de respuesta por signos versus tiempo y determinar el efecto sobre el peso, ingestión de alimentos y agua después de dos y cuatro semanas de administración.

El estudio consta de tres (3) fases:

1a. Fase:

De observación: 2 semanas de actividad motora espontánea, locomoción, olfateo, roedura, apetito, reposo, limpieza, temperatura, peso corporal, e ingestión de agua y alimentos, todo esto como evaluación de conducta normal en los ratones y conocer los cambios conductuales por ciclos circadianos, agresividad territorial y por contacto.

2a. Fase:

Período de administración: de dosis crecientes (ver cuadro 1) hasta alcanzar el grado de sedación que las permitió mantener su peso corporal estable.

3a. Fase:

De 2 semanas en el 1er. sub-grupo de cada tratamiento con diez días de observación y cuatro semanas en el segundo subgrupo con los diez días respectivos de obtención de resultado.

El lugar de experimentación como las condiciones ambientales fueron similares con libre acceso de agua y comida todo el tiempo del experimento, colocándose los ratones en jaulas individuales desde el inicio del estudio.

El sitio de administración fueron los músculos posteriores del muslo, alternado el lugar de inyección previa pincelada con alcohol al 90o/o.

Durante el período de administración y en los 10 días sucesivos a la obtención se obtuvieron los datos por los observadores ciegos a las condiciones experimentales.

Para la evaluación de agresividad se colocaron ratones del mismo grupo en una jaula llamada de prueba y se anotaba el número de peleas por minuto durante 5 minutos, se tomaba como normal al presentar un número no mayor de 3 en el mismo tiempo, correspondiente a la agresividad producida por la abstinencia del fármaco, vale la pena anotar que en ningún caso de los que resultó positivo para agresividad como efecto colateral de los medicamentos fue menor de diez. Para la evaluación de peso, agua y alimento se midieron los valores cada 24 horas en todos los especímenes.

2. DEL TRATAMIENTO ESTADISTICO

- 2.1 Análisis de varianza jerárquico y prueba de Krukall Wallis con rangos estrechos para registrar diferencias de peso en el grupo de 2 y 4 semanas, al 5to. y al 10o. día de abstinencia.
- 2.2 Prueba de comparación múltiple de Student-Newman Keuls, para registrar diferencias en el cambio de peso, confrontando los grupos entre sí.
- 2.3 Por tablas de contingencia de 2 x 2, para registrar en: a) La frecuencia de signos en el período de abstinencia después de las 2 y 4 semanas de administración de morfina y diazepam. b) La frecuencia de signos al confrontar los grupos de morfina y diazepam.

Todas las pruebas se evaluaron con un nivel de significancia (α) de 0.05. Se recolectó la incidencia diaria del signo por lo que hacía posible por grupo, un máximo de 5 casos con un 100o/o de incidencia.

3. HIPOTESIS: DE FORMULACION ESTADISTICA

- 3.1 **Ho:** No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los sub-grupos de cada tratamiento a las dos y cuatro semanas al quinto día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

Ho: = Hipótesis Nula.

Ha: = Hipótesis Alternativa.

- 3.2 **Ho:** No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los sub-grupos de cada tratamiento, a las dos y cuatro semanas de administración al décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

- 3.3 **Ho:** No existe diferencia significativa en el cambio de peso registrado entre los grupos de cada tratamiento al quinto y al décimo día de la abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

- 3.4 **Ho:** No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los grupos de morfina y el grupo control al quinto y al décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

- 3.5 **Ho:** No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los grupos de morfina y diazepam al quinto y al décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

- 3.6 **Ho:** No existe diferencia significativa en el cambio de peso registro entre los grupos de diazepam y el control al quinto y al décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

- 3.7 **Ho:** No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos en el período de abstinencia después de 2 y 4 semanas de administración de morfina.

Ha: Existe diferencia.

- 3.8 **Ho:** No existe diferencia significativa en la frecuencia de

signos de abstinencia, después de 2 y 4 semanas de administración de diazepam.

Ha: Existe diferencia.

3.9 Ho: No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos entre los grupos de morfina y diazepam.

Ha: Existe diferencia.

HIPOTESIS DE TRABAJO

3.10 La ingesta de alimento disminuye significativamente en el período de retiro de las drogas administradas.

3.11 La ingesta de agua, disminuye significativamente en el período de retiro de las drogas administradas.

3.12 La intensidad de respuesta al retiro de las drogas es significativamente mayor en la morfina que en el diazepam, independiente del período de retiro de las drogas administradas.

3.13 El peso disminuye significativamente en el período de retiro de las drogas administradas.

RESULTADOS

- I.- Tabulación general de resultados por ingesta de ALIMENTOS en ratones, en el período de abstinencia (10 días), a las dos (subgrupo 1) y a las cuatro (subgrupo 2) semanas de administración.
- II.- Tablas de tabulación general de resultados por PESO de los ratones, en el período de abstinencia (10 días), a las dos (subgrupo 1) y a las cuatro (subgrupo 2) semanas de administración.
- III.- Tablas de tabulación general de resultados por ingesta de AGUA en ratones, en el período de abstinencia (10 días), a las dos (subgrupo 1) y a las cuatro (subgrupo 2) semanas de administración.
- IV.- Hipótesis Resultado.

I. TABULACION GENERAL DE RESULTADOS: POR INGESTA DE ALIMENTOS EN RATONES, EN EL PERIODO DE:

Abstinencia (10 días), a las 2 (subgrupo 1) y 4 (subgrupo 2) semanas de administración

No. 1 Del Grupo Control:
con agua destilada

No. 2 Del Grupo con Morfina

No. 3 Del Grupo con Diazepam.

Días

Días

Días

RATONES	Subgrupo Nro. 1										Subgrupo Nro. 2												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
Subgrupo Nro. 1	1	9	9	9	9	9	9	9	9	9	1	14	14	14	14	14	14	14	14	10	15		
	2	15	15	15	15	15	14	14	14	14	2	10	16	16	10	11	12	11	11	11	10		
	3	11	11	11	9	11	11	11	11	11	3	10	10	10	10	13	13	10	10	10	10		
	4	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	10	10	5	14	13	14	10	10	5	10	12	12
	5	9	14	13	14	14	14	14	14	14	5	10	14	13	13	14	14	14	14	14	14		
Subgrupo Nro. 2	6	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	10	14	13	13	13	14	14	14	14	14		
	7	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7	9	9	9	9	9	9	9	7	9			
	8	15	15	15	15	15	15	15	15	15	8	10	10	12	13	10	10	10	7	7	7		
	9	12	12	10	10	10	10	10	10	10	9	8	8	8	8	8	10	8	10	7	7		
	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10		

Subgrupo Nro. 1

Subgrupo Nro. 2

II. TABLAS DE TABULACION GENERAL: DE RESULTADOS POR PESO DE RATONES en el período de abstinencia (10 días), a las 2 (subgrupo) y 4 semanas de administración

No. 1 Del Grupo Control:

No. 2 Del Grupo con Morfina

No. 3 Del Grupo con Diazepam.

		Días												Días												Días												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
RATONES	Subgrupo N.1	1	27	22	22	22	22	22	23	23	25	24	23	5	1	25	26	27	28	28	28	29	29	27	27	5	1	24	25	25	27	27	28	28	29	27	23	5
		2	27	27	28	28	29	29	29	30	30	30	30	5	2	19	21	23	24	24	24	24	25	25	22	5	2	27	26	25	24	25	24	24	22	19	19	5
		3	23	23	23	23	24	24	23	24	25	25	25	5	3	20	21	22	24	24	24	24	23	23	23	5	3	26	26	26	25	25	25	25	24	26	26	5
		4	26	26	27	26	27	27	27	27	27	27	27	5	4	20	23	26	27	27	28	29	30	28	29	5	4	26	26	26	26	26	27	27	26	25	22	5
		5	27	27	27	27	27	27	28	28	28	28	28	5	5	22	23	24	25	25	25	24	25	25	25	5	5	28	28	27	27	28	28	27	28	27	24	5
	Subgrupo N.2	6	27	26	27	27	27	27	27	27	27	27	5	6	17	20	22	22	23	23	24	24	22	22	5	6	22	21	20	21	22	22	22	22	22	21	5	
		7	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	5	7	18	20	21	23	24	23	23	22	22	22	5	7	24	23	23	24	25	26	26	27	26	25	5	
		8	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	5	8	21	22	23	23	24	24	25	24	24	25	5	8	26	26	25	25	25	25	25	26	25	27	5	
		9	27	27	27	27	28	27	27	27	27	27	5	9	22	23	23	24	24	25	25	24	25	25	5	9	23	23	23	23	24	25	25	25	24	23	5	
		10	25	25	26	26	25	25	25	25	25	26	5	10	26	25	24	25	25	26	24	25	25	25	5	10	27	26	25	26	28	29	30	29	28	27	5	

III. TABLAS DE TABULACION GENERAL DE RESULTADOS POR INGESTACION DE AGUA EN RATONES, EN EL PERIODO DE ABSTINENCIA

(10 días), a las 2 (subgrupo 1) y 4 (subgrupo 2) semanas de administración

No. 1 Del Grupo Control

No. 2 Del Grupo con Morfina

No. 3 Del Grupo con Diazepam

		Días												Días												Días											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
RATONES	SUBGRUPO Nro. 1	1	5	9	9	6	6	5	6	7	7	9	8	1	7	10	11	10	10	9	9	10	8	8	5	1	14	7	6	7	8	8	9	10	10	7	
		2	8	8	5	9	8	5	9	9	9	10	10	5	2	6	10	13	13	14	12	12	10	7	7	2	15	9	8	13	9	10	11	12	10	10	
		3	10	12	11	10	10	10	10	11	11	11	11	5	3	8	9	9	8	9	9	9	9	7	7	3	10	9	12	10	11	9	9	9	10	11	
		4	11	11	11	11	10	11	12	12	11	12	11	5	4	10	10	14	13	14	10	10	12	12	12	4	13	7	6	11	11	11	11	12	12	10	
		5	12	12	12	13	12	13	13	13	12	13	13	5	5	8	9	9	8	11	5	5	6	6	6	5	10	17	8	10	10	10	11	11	10	5	
	SUBGRUPO Nro. 2	6	11	10	10	10	11	11	10	10	11	10	5	6	6	9	9	9	9	9	8	12	5	6	6	8	10	7	9	9	10	10	10	10	10		
		7	9	9	9	9	9	7	10	10	11	11	9	7	10	11	11	13	18	15	13	13	13	13	7	10	7	8	5	9	9	6	11	10	10		
		8	13	15	14	14	14	14	15	14	15	15	15	5	8	10	10	12	13	10	10	10	7	7	7	8	8	8	5	3	5	5	3	5	7	7	8
		9	10	9	9	9	10	11	11	12	10	11	11	5	9	10	11	13	16	8	8	7	7	7	7	9	10	15	13	13	12	10	7	9	7	7	
		10	7	6	6	9	7	7	8	7	7	6	6	5	10	12	14	14	15	9	13	13	10	8	8	10	8	10	12	9	9	13	12	12	10	10	

HIPOTESIS RESULTADOS

- 1.- No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los subgrupos de cada Tratamiento a las 2 y 4 semanas de administración al quinto y al décimo día de abstinencia.
- 2.- Existe una diferencia significativa en el cambio de peso registrado entre los grupos de cada tratamiento al quinto y al décimo día de abstinencia.
- 3.- Existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los grupos de morfina y diazepam al quinto y al décimo día de abstinencia.
- 4.- Existe diferencia en el cambio de peso registrado entre los grupos de morfina y el grupo control al quinto y al décimo día de abstinencia.
- 5.- No existe diferencia significativa en el cambio de peso registrado entre los grupos de diazepam y el control al quinto día de abstinencia; pero sí hubo diferencia al décimo día.
- 6.- No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos en el período de abstinencia después de 2 y 4 semanas en el grupo de morfina.
- 7.- No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos en el período de abstinencia después de 2 y 4 semanas en el grupo de diazepam.
- 8.- No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos en el período de abstinencia entre los grupos de morfina y diazepam.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los síndromes de abstinencia de diazepam y morfina en los ratones, fueron estudiados por una técnica de abstinencia simple, en la que se retiran las drogas de manera abrupta y se recolecta la información según la farmacocinesis de las drogas.

El propósito del estudio fue el de evidenciar y caracterizar el síndrome de abstinencia en ratones mantenidos crónicamente y con dosis máximamente toleradas de diazepam —intentando optimizar la respuesta, es conocida la proporción que guardan las diferentes dosis con la precipitación e intensidad del síndrome en personas y animales farmacodependientes (14)—.

La selección del grupo de comparación tratado con morfina, se basó esencialmente en su capacidad de producir el síndrome en cuestión y en tener un patrón que evaluara la efectividad del diseño experimental.

Los diferentes grupos de ratones tratados con la drogas, fueron dosificados de modo creciente hasta lograr un nivel equivalente en el efecto depresivo-anoréxico esperado, que le permitía mantener su peso corporal estable, esto ocurrió al cuarto día de las administraciones.

Los resultados de los grupos de morfina y diazepam no presentaron cambios significativos en los distintos tiempos de 2 y 4 semanas en las variables cuantitativas, por lo que se puede deducir que el intervalo de administración entre un subgrupo y otro, debe ser mayor para manifestar alguna diferencia.

La morfina presentó un aumento progresivo en el peso, con una disminución entre el séptimo y noveno día; en ambos casos el hallazgo fue significativo, indicando que tanto el ascenso como el descenso en los diez días de observación, forman parte del síndrome, datos acordes con otras investigaciones (9). En la ingesta sólida y líquida hubo un descenso leve entre el sexto y noveno día, y entre el quinto y décimo día

respectivamente. Al mismo tiempo, presentaron piloerección, agitación, alopecia y agresividad sin diferencias significativa en la frecuencia a las dos y cuatro semanas.

En el diazepam se notó una disminución entre el segundo y quinto día y entre el noveno y décimo día, razón por la cual se aplicó el ANOVA Jerárquico, la prueba de Kruskal-Wallis y de Student Newman-Keuls a la mitad y al final del período de observación. Por otro lado las variables de ingesta aunque aparecen seguir las mismas variaciones mencionadas del peso no fue posible aplicarles las mismas pruebas debido a su escasa y poco uniforme variación. Todo lo anterior puede corresponder con mucha probabilidad a la forma de aclaramiento bifásica del diazepam. Presentaron también piloerección agitación, alopecia y agresividad, sin diferencias significativas con los resultados del grupo de morfina, a diferencia del temor presentado en tres especímenes del grupo de diazepam.

La disparidad en el inicio de los signos, puede ser explicada —al menos en parte—, por las diferentes vías metabólicas que poseen los fármacos. El diazepam por su lado es metabolizado a N-metildiazepam, oxacepam y 3-hidroxdiazepam. El 3-hidroxdiazepam es conjugado y excretado rápidamente, en cambio los metabolitos activos como el N-metildiazepam ($T_{1/2}=10\text{hr}$) y el oxacepam que son acumulados en gran extensión, se mantienen en el cuerpo por largos períodos; estos pueden jugar un papel muy importante en la generación de la dependencia física, así como también en la supresión de los signos de abstinencia de los benzodiazepínicos (34). La morfina sufre en su proceso metabólico una biotransformación al conjugarse con el ácido glucurónico y el etereal sulfato, produciéndose una desmetilación, O-metilación, una transformación tipo catecol y formación de N-óxico (36), por tanto la morfina como sus metabolitos son excretados por filtración glomerular durante las primeras 24 horas; del 18 al 20% de la dosis se excreta sin cambios por otras vías. La caracterización del síndrome de retiro con morfina presenta variaciones de peso en otros estudios (21), en el nuestro tuvo un ascenso inicial con una caída entre el séptimo y noveno día, ambos cambios corresponden a la primera fase de signos en el estudio de Martin et al.

Muchas investigaciones sobre la fisiopatología de tolerancia y dependencia física en opioides, indican que no se está restringida a una cierta área del sistema nervioso central, sino que ocurre a través de todo el eje neural (37). Algunas áreas como el tálamo medial, estructuras mesencefálicas y las áreas mediales del diencefalo, parecen estar afectadas en mayor proporción. Se han hecho esfuerzos por parte de los investigadores, para lograr conocer el sitio exacto que produce la dependencia, aunque los resultados siguen siendo muy divergentes (3). Las múltiples teorías que hay sobre el mecanismo productor de tolerancia y dependencia física, aunque presentan múltiples etiologías no han logrado probarse alguna con seguridad, por lo que aún queda mucho por investigar al respecto. Interesante han sido los trabajos realizados sobre el mecanismo de la agresión, en relación a la dependencia por narcóticos, y siendo uno de los pocos signos de abstinencia del que se conoce un tanto sus mecanismos fisiológicos, se mencionará con mayor detenimiento. Este signo, descrito mejor como síndrome, varía desde una actividad agresiva pasajera, hasta peleas continuas que pueden durar días, con la interrupción por la muerte de uno de los animales. En el caso de la morfina, se ha reportado una síntesis aumentada de dopamina en el striatum, en la corteza cerebral, el diencefalo y en el cerebelo de los ratones (30), con una disminución súbita en el período de abstinencia, que afecta a todas las catecolaminas, sugiriendo una afección en la fuente de estas, lo que resulta en un desequilibrio en el proceso adaptativo que termina manifestando el síndrome en toda su extensión. A modo de resumen se dice que el síndrome de agresividad, está provocado por una hipersensibilidad difusa de los receptores dopaminérgicos (17). Es posible que su neurobiología no sea muy diferente a la agresión presentada en los ratones diazepam dependientes, aunque se requiere investigaciones específicas para confirmar tal sospecha.

Por último cabe mencionar los signos de agitación y temblor que se observaron en el grupo de diazepam, signos que también se han reportado en pacientes tratados con diazepam. Explicar estos resultados como los restantes sería teorizar en exceso debido a sus múltiples causas y como hemos mencionado anteriormente se necesitan estudios específicos sobre el tema.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe un síndrome de retiro secundario a la administración crónica de diazepam en ratones.
- 2.- Existe un síndrome de retiro secundario a la administración crónica de morfina en ratones.
- 3.- Ambos síndromes son diferentes en cuanto al inicio y terminación de las variaciones de peso en los ratones.
- 4.- Ninguno de los síndromes sufrió variaciones, en el período de la toma de resultados a las dos y a las cuatro semanas de administración.
- 5.- Ambos síndromes fueron similares en la presentación de signos con el diseño de las dosis signo-equivalentes.
- 6.- No se pudo determinar el efecto real sobre la ingesta, en ese período.

RECOMENDACIONES

- 1.- Ya que en el lapso de dos semanas previsto entre un grupo y otro con la misma droga, no fue suficiente para manifestar notoriamente la proporcionalidad conocida entre la longitud del tratamiento y la frecuencia de signos de abstinencia en una droga con alto poder adictivo, se recomienda aumentar el intervalo, y realizar un estudio que midiendo intervalos en series logre determinar el momento de severidad mayor y lo relacione con las dosis.
- 2.- Se recomienda aumentar el número de la muestra, y de este modo obtener una mayor variabilidad en los datos cuantitativos, recomendable para un tratamiento estadístico más amplio.
- 3.- Realizar necropsias a los especímenes al finalizar el estudio, con el fin de descubrir lesiones o cambios en el sistema nervioso.
- 4.- Estudiar la temperatura corporal en el síndrome de abstinencia del diazepam, parámetro que podría tener relación con los signos encontrados, ayudando a explicar con más precisión la fisiología del síndrome.
- 5.- Se recomienda también estudiar la dependencia física cruzada entre el diazepam y los barbitúricos, administrando la droga dependiente de un grupo al otro y viceversa.

RESUMEN

En el presente trabajo, se elaboró un diseño experimental con treinta ratones, que se separaron en tres grupos de estudio, para someterlos a regímenes similares de drogas. El diazepam constituyó el grupo real del estudio, acompañado de un grupo de comparación tratado con morfina, y un grupo control con agua destilada. El desarrollo de la experimentación comenzó por lograr una dosis equivalente en efecto de ambas drogas, estos son: depresivo-anoréxico, que nos indicaba la dosis máximas tolerables con actividad viable (40mg/Kg/día de morfina y 20mg/Kg/día de diazepam). Posteriormente cada grupo se subdividió, de manera que fuera posible estudiar el efecto de abstinencia con relación al tiempo de administración.

La morfina indistintamente mostró a las dos y cuatro semanas un aumento inicial del peso, con una disminución entre el séptimo y noveno día en los ratones, ambas variaciones indicaban una significancia real con un nivel de significancia de 0.05 respecto al grupo control, hallazgo que forma parte del síndrome. En la variable de ingesta tanto líquida como sólida, presentaron variaciones que parecían seguir el mismo curso del peso, aunque los resultados no fueron concluyentes. Presentaron también signos de piloerección, alopecia y agresividad.

El diazepam de igual manera que el anterior no mostró diferencia entre las dos y cuatro semanas, presentando una disminución entre el segundo y quinto día y otra entre el noveno y décimo día del peso, ambas con significancia significativa; en la ingesta también presentaron variaciones que semejaban a las curvas del peso pero de igual modo no fue concluyente y solo se evaluó cualitativamente, sin embargo cabe suponer que presentaron variaciones reales en proporción al peso y sobre todo una relación directa con el aclaramiento sérico tipo bifásico del diazepam. Los signos encontrados no diferían

significativamente a los del grupo de morfina, exceptuando el tremor encontrados en tres casos del diazepam. Se aclara que la comparación de los síndromes no fue realizada con el fin de demostrar la capacidad adictiva que tendría el diazepam, sino mostrar que los resultados del grupo de diazepam correspondían a un efecto real de abstinencia al contraponerlo al grupo de morfina.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ayd, F.J. Benzodiazepines: dependence and withdrawal (Editorial). *JAMA* 1979 Sep 28; 242(13):1401-1402
2. Bant, W. Diazepam withdrawal symptoms. *Br Med J* 1975 Nov 1; 4(5991):285
3. Clouet, D.H. *et al.* Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1975; 15:49-71
4. Coussens, W.R. *et al.* Acute physical dependence upon morphine in rats. *Behavior Biology* 1973 Apr; 8(201):533-534
5. Covi, L. *et al.* Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1973; 49(1):51-64
6. Darcy, L. Delirium tremors following withdrawal of nitrazepam. *Med J Aust* 1972 Aug 19; 2(2):450
7. Dobbie, J.A. Oxazepam withdrawal syndrome (Letter). *Med J Aust* 1982 Jun 26; 1(13):545
8. Einarson, T. Oxazepam withdrawal convulsions. *Drug Intell Clin Pharm* 1981 May; 15(1):487-488
9. Frumkin, K. Physical dependence in rats after low morphine doses. *Life Sci* 1974 Jun; 15(4):455-462
10. Gordon, E.B. Addiction to diazepam (Valium). *Br Med J* 1967 Jan 14; 1(5532):112
11. Greenblatt, D. The minor tranquilizers -use or abuse. *Harvard Med School Health Lett* 1978 Oct; 3(234):3-4
12. Hallstrom, C. *et al.* Benzodiazepine withdrawal phenomena. *Int Pharmacopsychiatry* 1981 Dec; 16(4):235-244
13. Hollister, L.E. Valium: A discussion of current issues.

Psychosomatics 1977 Aug; 18(1):44-58

14. Jasinski, D.R. Assessment of abuse potential of morphine like drugs. *In his: Handbook of experimental pharmacology drug addiction*. Berlin, Springer-Verlag, 1977. 528. (pp. 197-258)
15. Khan, A. *et al.* Benzodiazepine withdrawal syndromes. *NZ Med J* 1980 Aug; 92(665):94-96
16. Khan, A. *et al.* Benzodiazepine dependence: A general practice survey. *NZ Med J* 1981 Jul 8; 93(687):19-21
17. Lal, H. Narcotic dependence, narcotic action and dopamine receptor. *Life Sci* 1975 Sep; 17(1728):483
18. Lapierre, Y.D. Benzodiazepine withdrawal. *Can J Psychiatry* 1981 Mar; 26(2):93-95
19. Lennane, K.J. Oxazepam withdrawal syndrome (Letter). *Med J Aust* 1982 Apr 3; 1(7):287-88
20. Luckas, S.E. *et al.* Precipitated withdrawal by a benzodiazepine receptor antagonist (Ro 15-1788) after 7 days of diazepam. *Science* 1982 Sep 17; 217(4565):1161-3
21. Martin, W.R. *et al.* Tolerance to and physical dependence on morphine in the rat. *Psychopharmacology* 1963 Jan; 4(1):247
22. Mendelson, G. Withdrawal reaction after oxazepam (Letter). *Lancet* 1978 Mar 11; 1(8063):565
23. Morgan, K. *et al.* Anxiety caused by a short-life hypnotic. *Br Med J* 1982 Mar 27; 284(6320):942
24. Morton, A. *et al.* Metabolism of diazepam in rat, dog and man. *J Pharmacol Exp Ther* 1965 Mar 29; 149(3):432-445
25. Nerenz, K. A case of valium with grandmal attacks (a case report on valium abuse and valium addiction). *Nervenarzt* 1974 Jul; 45(7):384-6

26. Petursson, H. *et al.* Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 1981 Sep 5; 283(6292):663-665
27. Pevnick, J.S. *et al.* Abrupt withdrawal from therapeutically administered diazepam (report of a case). *Arch Gen Psychiatry* 1978 Aug; 35(8):995-998
28. Relkin, R. Death following withdrawal of diazepam. *NY J Med* 1966 Jul 1; 66(46):1770-1772
29. Rifkin, A. *et al.* Withdrawal reaction to diazepam. *JAMA* 1976 Nov 8; 236(19):2172-73
30. Smith, C.B. *et al.* Morphine-induced increases in the incorporation of 14 C-tyrosine into 14 C-dopamine and 14 C-norepinephrine in the mouse brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1972 Mar 27; 180(72):547-557
31. Tyrer, P. *et al.* Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981 Mar 7; 1(8219):520-22
32. Tyrer, P. Dependence on benzodiazepines. *Br J Psychiatry* 1980 Apr; 137(2):576-577
33. Tyrer, P. *et al.* Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 1983 Jun 25; 1(8339):1402-1406
34. Vree, T.B. *et al.* Simultaneous determination of diazepam and its metabolites N-desmethyldiazepam and oxydiazepam in plasma and urine of man and dog by means of high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1979 Jan; 162(8):605-614
35. Vyas, I. *et al.* Diazepam withdrawal fits. *Br Med J* 1975 Oct 4; 4(5987):44
36. Way, E.L. Distribution and metabolism of morphine and its surrogates. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1968 Mar; 46(11):13

37. Wikler, A. Mechanism of action of opiates and opiates antagonist: a review of their mechanism of action in relation to clinical problems. Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1958. s.p. (Public Health monography No. 52)
38. Winokurt, A. *et al.* Withdrawal and pseudowithdrawal from diazepam therapy. *J Cli Psychiatry* 1981 Nov; 42(11):422-4
39. Yanagita, T. *et al.* Dependence liability of ten hypnotic-sedatives agents in Rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1973 Jan 2; 185(4):307-314
40. Zar, J.H. *Biostatistical analysis*. New Jersey, Prentice-Hall, 1975. 574p. (pp. 141-170)

20/11/81

Eduardo

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

ANEXO

1. Procedimientos estadísticos
2. Cuadros de recolección primaria de datos.

1. Procedimientos estadísticos:

- I. ANOVA Jerárquico: a los cinco días de abstinencia.
- II. Análisis simple por Rangos: Prueba de Kruskal-Wallis con rangos estrechos.
- III. Prueba de Student-Newman-Keuls: Comparación Múltiple.
- IV. ANOVA Jerárquico: a los diez días de abstinencia.
- V. Análisis simple por Rangos: Prueba de Kruskal-Wallis con rangos estrechos.
Prueba de Student-Newman-Keuls: Comparación Múltiple.
- VII. Aplicación de X^2 para tablas de contingencia 2x2 en los signos de abstinencia por Morfina a las 2 y 4 semanas de administración, en 10 días de observación.
- VIII. Aplicación de X^2 para tablas de contingencia 2x2 en los signos de abstinencia por Diazepam a las 2 y 4 semanas de administración, en 10 días de observación.
- IX. Aplicación de X^2 para tablas de contingencia 2x2 en la comparación de frecuencias de signos entre los grupos de Morfina y Diazepam.

1. Análisis de Varianza Jerárquico: Para hipótesis 3.1

Cuadro Nro. 1
Diferencias de variaciones de peso del día 1 al 5

A LOS CINCO DIAS DE ABSTINENCIA					
MORFINA		DIAZEPAM		CONTROL	
2 sema- nas	4 sema- nas	2 sema- nas	4 sema- nas	2 sema- nas	4 sema- nas
2.5	5.5	1.7	0.0	0.0	0.0
4.2	6.0	1.5	0.3	1.5	0.0
4.0	3.0	-1.5	-1.6	1.0	0.2
7.2	2.0	1.0	-2.0	0.5	1.0
3.5	-1.0	0.5	3.5	0.0	0.5

	5	5	5	5	5	5	N=30
$\sum_{i=1}^{N_{ij}} X_{ijl}$	21.4	15.5	3.2	2	3	1.7	
$\left(\sum_{i=1}^{N_{ij}} X_{ijl}\right)^2$	91.592	48.05	2.048	0.8	1.8	0.11	$\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p \frac{(\sum X_{ijl})^2}{N_{ij}} = 144.4$
N_i	10	10	10	$N=30$			
$\sum_{i=1}^{N_i} X_{ijl}$	36.9	5.2	4.7				
$\left(\sum_{i=1}^{N_i} X_{ijl}\right)^2$	136.16	2.86	2.209	$\sum_{i=1}^k \frac{(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{N_{ij}} X_{ijl})^2}{N_i} = 141.226$			
N							
$\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{N_{ij}} X_{ijl}\right)^2$	$\frac{(46.8)^2}{30} = \frac{2190.24}{30} = 73.008$						

$$\text{Suma de Cuadrado Total (SC total)} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{N_{ij}} X_{ijl}^2 - C = 216.56 - 73.008 = 143.552$$

$$\text{SC entre todos los subgrupos} = \sum_{i=1}^k \frac{(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{N_{ij}} X_{ijl})^2}{N_{ij}} - C = 144.4 - 73.008 = 71.392$$

$$\text{Error SC} = \text{SC total} - \text{SC entre todos los subgrupos} = 143.552 - 71.392 = 72.16$$

$$\text{SC de Grupos} = \sum_{i=1}^k \frac{(\sum_{j=1}^p \sum_{l=1}^{N_{ij}} X_{ijl})^2}{N_i} - C = 212.618 - 73.008 = 139.610$$

$$\text{SC de Subgrupos} = \text{SC de Grupos} - \text{SC entre todos los subgrupos} = 139.610 - 71.392 = 68.218$$

Cuadro Sinóptico del Análisis de Varianza Jerárquico

Fuente de Variación	SC	Grados de Libertad	Cuadrado de los Medios
TOTAL	143.552	29	4.950068
-Entre todos los subgrupos	71.392	5	14.2784
-Grupos	68.218	2	34.109
-Subgrupos	3.174	9	0.35
-Error	72.16	24	3.0066

1.- Ho: No existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los subgrupos de cada tratamiento, a las dos y cuatro semanas en el quinto día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

$$F = \frac{0.35}{3.0066} = 0.1164079 ; \quad \text{El valor de F tabulado} = F_{0.05(1)9,24} = \underline{2.30}$$

Conclusión: como el F tabulado > F encontrado, NO SE RECHAZA LA Ho.

2.- Ho: No existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los grupos de cada tratamiento, al quinto día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

$$F = \frac{34.109}{0.35} = 97.454285 ; \quad \text{El valor de F tabulado} = F_{0.05(1)2,9} = \underline{4.29}$$

Conclusión: como el F tabulado < Que el F encontrado, SE RECHAZA LA Ho.

II.- Análisis simple por Rangos: Prueba de Kruskal-Wallis con Rangos estrechos.

Cuadro Nro.

A LOS CINCO DIAS DE ABSTINENCIA

MORFINA		DIAZEPAM		CONTROL	
2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas
22	26	20	7	7	7
27	29	18.5	11	18.5	7
26	23	3	2	16	10
30	21	16	1	13	16
24.5	4	13	24.5	7	13
129.5	103	70.5	45.5	61.5	53

N=30

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^K \frac{R_i^2}{N_i} - 3(N+1)$$

$$H = \frac{12}{30(31)} \left[\frac{(129.5)^2}{5} + \frac{(103)^2}{5} + \frac{(70.5)^2}{5} + \frac{(45.5)^2}{5} + \frac{(61.5)^2}{5} + \frac{(53)^2}{5} \right] - 3(31)$$

$$H = 12.80838$$

Número de grupos de empate = m = 3

$$\sum T = \sum (T_i^3 - T_i) = (4^3 - 4) + (3^3 - 3) + (2^3 - 2) = 90$$

$$C = 1 - \frac{T}{N-N} = 0.996 ; \quad H_c = \frac{H}{C} = 12.051303 ; \quad v = k-1 = 5$$

$$X^2_{0.05,5} = 11.070 \quad \text{Entonces } X^2 \text{ es } > H_c \rightarrow \text{Se rechaza Ho.}$$

Ho: NO existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los grupos de cada tratamiento, al quinto día de abstinencia.

Ha: Si existe diferencia.

Ho: Hipótesis nula.

Ha: Hipótesis alternativa.

III.- Prueba Student-Newman-Keuls: comparación múltiple.

Rango de las medias de los valores del peso de los ratones al quinto día de abstinencia:

MORFINA		DIAZEPAM		CONTROL	
2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas
$\bar{X} = 4.28$	$\bar{X} = 3.5$	$\bar{X} = 0.64$	$\bar{X} = 0.4$	$\bar{X} = 0.6$	$\bar{X} = 0.32$

Se ordenan por grupos en base del rango de sus medias:

GRUPOS:	3	2	1
MORFINA	DIAZEPAM	CONTROL	
3.69	0.52	0.47	
$\text{Error Estandar} = \sqrt{\frac{MS}{\text{Nro de casos}}} = \sqrt{\frac{3.0066}{10}} = 0.5537$			

Ho1 No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre el grupo de morfina y el grupo control al quinto día de abstinencia.

Ha1 Existe diferencia.

Ho2 NO existe diferencia en el cambio de peso registrado entre el grupo de morfina y el grupo de diazepam, al quinto día de abstinencia.

Ha2 Existe diferencia.

Ho3 NO existe diferencia en el cambio de peso registrado entre el grupo de diazepam y el grupo control, al quinto día de abstinencia.

Ha3 Existe diferencia.

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	ERROR E.	q	p	qo.05, 24p
3 vrs 1	3.22	0.5537	5.81	3	3.532
3 vrs 2	3.17	0.5537	5.72	2	2.919
2 vrs 1	0.05	0.5537	0.09	2	2.919

CONCLUSIONES

Rechaza que $u_3 = u_1$: Existe diferencia.

Rechaza que $u_3 = u_2$: Existe diferencia.

Acepta que $u_2 = u_1$: No existe diferencia.

IV.- Análisis de Varianza Jerárquico:

Cuadro Nro.
Diferencia de variaciones de peso del día 1 y 10

A LOS DIEZ DIAS DE ABSTINENCIA

	MORFINA		DIAZEPAM		CONTROL	
	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas
	2.2	5	-1	-2	1.5	0.0
	2.7	4.5	-7.2	1	3	0.5
	3.9	4.5	-0.3	0.5	2	0.5
	9.5	2.5	-3.9	0.7	1.5	0.0
	3.6	-2	-4.1	0.0	1	1
Nij	5	5	5	5	5	5
	21.9	14.5	-16.5	0.2	9	2 = 31.1
	95.922	42.05	-54.45	0.008	16.2	0.4=100.13
Ni	10		10		10	
	36.1		-16.3		11	
	130.321		26.569		12.1	=168.99
C=	32.240333					
SC Total=	318.49-32.24033= 286.24967					
SC entre todos los subgrupos=	100.13-32.24033= 67.88967					
SC de Grupos=	168.99-32.24033= 136.74967					
SC de subgrupos=	67.88967- 136.74967= 68.86					
SC Error=	286.24967- 67.88967= 218.36					

Cuadro sinóptico del ANOVA*Jerárquico

Fuente de Variación	SC	Grados de Libertad	Cuadrado de los Medios
TOTAL	286.24967	29	
-Entre todos los subgrupos	67.88967	5	
*Grupos	136.74967	2	68.374835
Subgrupos	68.86	9	7.651
-Error	218.36	24	9.098333

ANOVA: Análisis de Varianza.

L_{Ho}: No existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los subgrupos de cada tratamieto, a las dos y cuatro semanas, en el décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

$$F = \frac{7.651}{9.09833} = 0.841 ; \text{ El valor de F tabulado} = F_{0.05}(1) = \frac{2.30}{9.24}$$

Conclusión: F tabulado > F encontrado, NO RECHAZA LA Ho.

2.-Ho: No existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los grupos de cada tratamiento, al décimo día de abstinencia.

Ha: Existe diferencia.

$$F = \frac{68.374835}{7.651} = 8.9367 ; \text{ El valor de F tabulado} = F_{0.05}(1) = \frac{4.29}{2.9}$$

Conclusión: F tabulado < F encontrado, SE RECHAZA LA Ho.

V.- Análisis simple por Rangos: Prueba de Kruskal-Wallis con Rangos estrechos.

Cuadro Nro.

A LOS DIEZ DIAS DE ABSTINENCIA

MORFINA		DIAZEPAM		CONTROL	
2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas
21	29	6	4.5	18.5	9
23	27.5	1	16	24	12
26	27.5	7	12	20	12
30	22	3	14	18.5	9
25	4.5	2	9	16	16

125 110 19 55 97 58

$$N=30 \quad H = \frac{12}{N(N+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{N_i} - 3(N+1)$$

$$H = \frac{12}{30(31)} \left[\frac{(125)^2}{5} + \frac{(110)^2}{5} + \frac{(19)^2}{5} + \frac{(55)^2}{5} + \frac{(97)^2}{5} + \frac{(58)^2}{5} \right] - 3(31) = 20.22072$$

Número de grupos de empate = m=6

$$\sum T = \sum (2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (2^3 - 2) + (3^3 - 3) + (3^3 - 3) + (3^3 - 3) = 90$$

$$C = 1 \frac{T}{N^2 - N} = 0.9663 ; \quad H_c = \frac{H}{C} = 20.918779 ; \quad v = k-1=5$$

$\chi^2_{0.05,5} = 11.07$ Entonces X^2 es $> H_c \rightarrow$ se rechaza Ho.

Ho: No existe diferencia en el cambio de peso registrado, entre los grupos de cada tratamiento, al décimo día de abstinencia.

Ha: Si existe diferencia.

VI.- Prueba Student-Newman-Keuls: Comparación Múltiple.

Rango de las medias de los valores del peso de los ratones al décimo día de abstinencia:

Morfina		Diazepam		Control	
2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas	2 semanas	4 semanas
$\bar{X} = 21.9$	$\bar{X} = 14.5$	$\bar{X} = -16.5$	$\bar{X} = 0.2$	$\bar{X} = 9$	$\bar{X} = 2$

Posteriormente se restan entre grupos y se dividen entre dos. Se ordenan por grupos, en base del rango de sus medias: elevándose al cuadrado para eliminar signos:

GRUPOS:	3	2	1
	MORFINA	DIAZEPAM	CONTROL
	331.24	65.61	30.25

$$\text{Error Estandar} = \sqrt{\frac{MS}{\text{Nro de casos}}} = \sqrt{\frac{9.09833}{10}} = 0.9538518$$

Ho1: No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre el grupo de morfina y el grupo control al décimo día de abstinencia.

Ha1: Existe diferencia.

Ho2: No existe diferencia en el cambio de peso registrado entre el grupo de morfina y el grupo de diazepam, al décimo día de abstinencia.

Ha2: Existe diferencia.

Ho3: No existe diferencia si el cambio de peso registrado entre el grupo de diazepam y el grupo control, al décimo día de abstinencia.

Ha3: Existe diferencia.

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	ERROR E.	q	p	q _{0.05, 24p}
3 vrs 1	265.63	0.9538518	278.4814	3	3.532
3 vrs 2	300.99	0.9538518	315.552	2	2.919
2 vrs 1	35.36	0.9538518	37.07	2	2.919

CONCLUSIONES

- Rechaza que $\mu_3 = \mu_1$: Existe diferencia : Ha1
- Rechaza que $\mu_3 = \mu_2$: Existe diferencia : Ha2
- Rechaza que $\mu_1 = \mu_2$: Existe diferencia : Ha3

IV. Cuadro sinóptico de signos de abstinencia por Morfina a las 2 y 4 semanas de administración, en 10 días de observación, con aplicación de X^2 para tablas de Contingencia 2 x 2.

SIGNOS	Morfina		VALOR DE X	Hipótesis Resultado
	2 semanas	4 semanas		
Piloerección	26	18	2.597	NO rechaza Ho
Agresividad	8	16	3.508	NO rechaza Ho
Agitación	1	5	2.8368	NO rechaza Ho

$$X^2 = \frac{n(a.d-c.b)^2}{A.B.C.D} ; v = k-1 ; \alpha 0.05(1)$$

Ho: NO hay diferencia significativa en la frecuencia de signos de abstinencia, a las dos y cuatro semanas de administración de Morfina.

Ha: Si existe diferencia significativa.

PROCEDIMIENTO:

- Piloerección	2 semanas		4 semanas		$X^2 = \frac{100(832-432)^2}{6160000} = 2.597$
	Presentes	26	18	44	
	Ausentes	24	32	56	
		50	50	100	
- Agresividad	2 semanas		4 semanas		$X^2 = \frac{100(272-672)^2}{4560000} = 3.508$
	Presentes	8	16	24	
	Ausentes	42	34	76	
		50	50	100	
- Agitación	2 semanas		4 semanas		$X^2 = \frac{100(45-245)^2}{1410000} = 2.8368$
	Presentes	1	5	6	
	Ausentes	49	45	94	
		50	50	100	

VIII. Cuadro sinóptico de signos de abstinencia por Diazepam a las 2 y 4 semanas de administración, en 10 días de observación, con aplicación de χ^2 para tablas de Contingencia 2 x 2.

SIGNOS	DIAZEPAM		VALOR DE X	Hipótesis
	2 semanas	4 semanas		
piloerección	25	22	0.3613	NO rechaza Ho
agresividad	14	18	0.735	NO rechaza Ho
tremor	5	10	1.96	NO rechaza Ho
agitación	6	7	0.0884	NO rechaza Ho

$$\chi^2 = \frac{n(a.d-c.b)^2}{A.B.C.D} ; v = k-1 ; \alpha 0.05(1)$$

Ho: NO hay diferencia significativa en la frecuencia de signos de abstinencia, a las dos y cuatro semanas de administración de diazepam.

Ha: SI existe diferencia significativa.

PROCEDIMIENTO:

1.- Piloerección	2 semanas	4 semanas		
Presentes	25	22	47	$\chi^2 = \frac{100(700-550)^2}{6227500} = 0.3613$
Ausentes	25	28	53	
	50	50	100	
2.- Agresividad	2 semanas	4 semanas		
Presentes	14	18	32	$\chi^2 = \frac{100(448-648)^2}{5440000} = 0.735$
Ausentes	36	32	68	
	50	50	100	
3.- Tremor	2 semanas	4 semanas		
Presentes	5	10	15	$\chi^2 = \frac{100(200-450)^2}{3187500} = 1.96$
Ausentes	45	40	85	
	50	50	100	
4.- Agitación	2 semanas	4 semanas		
Presentes	6	7	13	$\chi^2 = \frac{100(258-308)^2}{2827500} = 0.0884$
Ausentes	44	43	87	
	50	50	100	

IX. "Cuadro sinóptico de signos de retiro con Morfina y Diazepam: χ^2 para tablas de Contingencia 2 x 2."

Signos	Frecuencia Signo		X ² 3.84	Hipótesis
	Diazepam	Morfina		
Piloerección	8	9	0.39	NO Rechaza Ho
Agresividad	8	5	1.89	NO Rechaza Ho
Alopecia	9	8	0.39	NO Rechaza Ho
Agitación	3	3	0.002	NO Rechaza Ho
Tremor	3	0	3.52	NO RECHAZA Ho
Totales	31	25		

$$\chi^2 = \frac{n(a.d-c.b)^2}{A.B.C.D} ; v = k-1 ; \alpha(1) 0.05$$

PROCEDIMIENTO

1.- Piloerección	Diazepam	Morfina		
Presentes	8	9	17	$\chi^2 = \frac{20(8-18)}{5100} = 0.39$
Ausentes	2	1	3	
	10	10	20	
2.- Agresividad	Diazepam	Morfina		
Presentes	8	5	13	$\chi^2 = \frac{20(40-10)}{9100} = 1.89$
Ausentes	2	5	7	
	10	10	20	
3.- Alopecia	Diazepam	Morfina		
Presentes	9	8	17	$\chi^2 = \frac{20(18-8)}{5100} = 0.39$
Ausentes	1	2	3	
	10	10	20	
4.- Agitación	Diazepam	Morfina		
Presentes	3	3	6	$\chi^2 = \frac{20(21-21)}{8400} = 0.0024$
Ausentes	7	7	14	
	10	10	20	
5.- Tremor	Diazepam	Morfina		
Presentes	3	0	3	$\chi^2 = \frac{20(0-30)}{9100} = 3.52$
Ausentes	7	10	17	
	10	10	20	

Conclusión: No existe diferencia significativa en la frecuencia de signos entre los grupos de Morfina y Diazepam.

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr. Mario Vargas Córdón
Medico y Cirujano
Colegiado 971
ASESOR.

SATISFECHO:

Dr. Licda. Adriana de Monzón

REVISOR.

Eje Aduana A. de Monzón
QUIMICA FARMACEUTICA
CALLE 10 N. 12

PROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE



Dr. Mario René Moreno Cambara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 23 de mayo de 1985..

Los conceptos expresados en este trabajo son responsabilidad únicamente del Autor. (Reglamento de Tesis, Artículo 44).