

19 2e1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"



ESTUDIO DE LA POSIBLE PRESENCIA DE
AGRANULOCITOSIS PROVOCADA POR LA
ADMINISTRACION DE DIPIRONA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
PEDRO GONZALEZ CALDERON



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuautitlán Izcalli, Estado de México

1990



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 está 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.

I N D I C E

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	2
III. GENERALIDADES	
III.a) Dipirona.	7
III.b) Derivados de las Pirazolonas	9
III.c) Agranulocitosis	11
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
V. OBJETIVO	18
VI. METODOLOGIA	19
VII. RESULTADOS	22
VIII. ANALISIS DE RESULTADOS	40
IX. CONCLUSIONES	47
X. APENDICE	48
XI. BIBLIOGRAFIA	58

I. RESUMEN

Este trabajo se realizó en la Sección de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan.

Se estudiaron 6 conejos de la Raza Nueva Zelanda, cuya edad promedio fue de 6 meses con un peso de 1.650 Kg de la misma camada hembras y machos.

A cada uno de los conejos se les tomó muestras de la vena marginal del pabellón de la oreja y se les realizó la técnica de: Conteo Diferencial y Conteo Leucocitario.

Uno de los animales de estudio, tomado aleatoriamente se utilizó como testigo normal y los demás conejos fueron sometidos a la administración de Dipirona.

Los resultados obtenidos señalan un 40% de presentación de la Agranulocitosis provocada por la administración de Dipirona.

Finalmente se realizó una comparación de los resultados con los obtenidos por otros autores.

II. INTRODUCCION

Dipirona es el sulfato de sodio derivado de la aminopirina el cual fue formulado a partir del año 1900, los efectos de este fármaco como un agente analgésico y antipirético no narcótico empezó a distribuirse por todo el mundo.^{30,31}

Sin embargo en 1930 la dipirona fue asociada con agranulocitosis aguda la cual fue reconocida por estudios realizados en los individuos que habian tomado este fármaco consecuentemente el uso de dipirona disminuyó.^{34,35,36}

En el año de 1938 la FDA (Federal Drug American) debido a la toxicidad de este fármaco mantuvo en observación su administración, la cual debía efectuarse únicamente bajo prescripción médica, finalmente en el año de 1977 es retirada de su cuadro básico de medicamentos.^{6,12}

Aunque este fármaco se encuentra disponible aún en distintos países del mundo, entre los que podemos mencionar Alemania Oriental, Hungría, Israel, Noruega, Japón, Bulgaria, España, Italia y México entre otros, reconociendo, en todos los casos, que su uso continua asociado con la agranulocitosis.^{13,34}

En un estudio sobre agranulocitosis provocada por la administración de dipirona efectuado en Sofia, Bulgaria, iniciado en el año de 1982 y ampliándose hasta 1987 se encontró una incidencia anual de 3.4 por millón, registrándose incluso la muerte de algunos pacientes.

Se publica en julio de 1989 un caso más sobre agranulocitosis provocada por dipirona, la cual fue adquirida en México como magnopyrol, en este caso el efecto se presentó con la administración de una sola dosis.

III. GENERALIDADES

La defensa del organismo contra la invasión por agentes extraños biológicos o no, se realiza por una serie de mecanismos protectores. Constituidos por un SISTEMA NO ESPECIFICO y por un SISTEMA ESPECIFICO.

A) SISTEMA NO ESPECIFICO

- a) Las barreras físicas (piel y las membranas mucosas) que impiden el paso de agentes extraños.
- b) Los factores humorales (lisosomas, interferón, etc.) que pueden eliminar bacterias, y
- c) Por los factores celulares no específicos:
 - c.1) La fagocitosis en la que intervienen dos clases de células fagocíticas de los mamíferos: fagocitos mononucleares y granulocitos.

B) SISTEMA ESPECIFICO

Este sistema tiene la capacidad de reconocer y memorizar los antígenos (la inmunocompetencia).¹ Por lo tanto resistencia e inmunidad son términos relativos que implican únicamente que un individuo es más o menos susceptible a una infección dada que otro.

Debido a la complejidad de las infecciones causadas por agentes extraños biológicos o no, los leucocitos de la sangre circulante juegan un papel preponderante como un mecanismo de defensa. El término leucocitosis fue creado por Virchow para indicar un aumento temporal del número de leucocitos circulantes, él descubrió que tal aumento ocurría en diversos estados normales y patológicos.²

Los leucocitos de la sangre se dividen, por lo que respecta a su origen, en tres grupos diferentes:

- a) Granulocitos
- b) Linfocitos
- c) Monocitos

A) GRANULOCITOS

Denominados así por la presencia de gránulos teñibles en su citoplasma, que permite clasificarlos en:

- 1. Neutrófilos
- 2. Eosinófilos
- 3. Basófilos

1. **Granulocitos Neutrófilos.** Son las células blancas más abundantes de la sangre con una cifra promedio de 3,700 cel/mm³; su lugar de producción normal es la médula ósea, originándose por un proceso de proliferación y maduración o diferenciación celular. La función del

Neutrófilo es la fagocitosis de partículas extrañas, en especial de los microorganismos, con su destrucción ulterior.1,10,22

2. Granulocitos Eosinófilos. Fueron identificados por Paul Ehrlich hace unos cien años y actualmente se empieza a aclarar su significado funcional a través de microscopía electrónica, análisis bioquímico, análisis inmunológico, análisis parasitológico. En la actualidad están considerados como "Células asesinas" especializadas, que pueden ejercer una influencia reguladora en los procesos inflamatorios. Al igual que los neutrófilos su función común es la fagocitosis de bacterias, micoplasmas, hongos, inmunocomplejos, otras partículas y células como mastocitos.

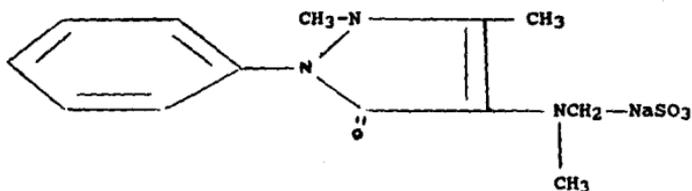
3. Granulocitos Basófilos. Fueron descubiertos en la sangre periférica de pacientes con Leucemia Granulocítica Crónica y descritos por primera vez por Paul Ehrlich en 1879; en los últimos años numerosas investigaciones se han realizado entre otras, con el objeto de hacer desaparecer el enigma de su significado funcional; sobre todo aquellas que representan las funciones de los basófilos en situaciones patológicas y fisiopatológicas.1,10,22

III.a) DAPIRONA

Nombre Químico:

Monohidrato de la sal sódica del ácido
(2,3 dihidro-1,5-dimetil-3-oxo-2-fenil-1H-pirazol-4-il)
metilamino-metanusulfónico.³

ESTRUCTURA



Presentaciones:

- Soluciones Inyectables
- Supositorios
- Comprimidos
- Tabletas

Clasificación:

Analgésico, Antipirético y Antiinflamatorio

Propiedades Farmacológicas:

Tiene propiedades analgésicas, antipiréticas, antiinflamatorias y antirreumáticas semejantes a las de los salicilatos, a diferencia de éstos no es ácido, se conjuga en menor grado con proteínas plasmáticas y no es uricosúrico. No causa irritación gástrica y no produce las alteraciones ácido-básicas, ni metabólicas de los salicilatos.

Se absorbe bien por vía bucal o por vía rectal, lo que puede ser una ventaja para los pacientes que sufren de trastornos gástricos, y por vía parenteral los preparados solubles de Dipirona presentan un óptimo nivel de absorción, puesto que tiene la ventaja de no fijarse el fármaco en el lugar de la inyección.3,7,10

III.b) DERIVADOS DE LAS PIRAZOLONAS

Se introdujeron en medicina a finales del siglo XIX como antipiréticos y posteriormente se usaron de manera amplia como analgésicos y antiinflamatorios. Sin embargo su uso se vió muy limitado al reconocerse su posible toxicidad mortal, dado que se desconoce el mecanismo por medio del cual se produce la inhibición de la maduración de los granulocitos, pudiendo llegar a la total agranulocitosis. Además es importante el mencionar que este trastorno puede aparecer en ciertos pacientes con la administración de pequeñas dosis.^{3,5,6} Entre los medicamentos más importantes que se encuentran clasificados dentro de este grupo tenemos:

<u>NOMBRE COMUN</u>	<u>NOMBRE REGISTRADO</u>
Fenazona	Antipirina
Aminopirina	Piramidón
Dipirona	Neomelubrina
Fenilbutazona	Butazolidina

Los principales efectos indeseables comunes de todos ellos son:

- a) Trastornos Gastrointestinales:
Malestar gástrico, náuseas y vómito

b) Trastornos Cutáneos:

Erupción cutánea, máculas eritematosas de variado tamaño, de larga duración y luego dejan cerco de pigmentación Fija.

c) Trastornos Sanguíneos:

Agranulocitosis, pero sin alterar el recuento eritrocítico o de plaquetas (inhibición de maduración de los granulocitos).

d) Otras Alteraciones:

Faringitis, ulceración de mucosa de boca y garganta, fiebre, dolor en músculos y articulaciones.

e) Sensibilidad Alérgica:

Urticaria y edema.

III.c) AGRANULOCITOSIS

Esta palabra significa literalmente ausencia de granulocitos (polinucleares) y la introdujo Schultz en 1922 para describir un síndrome clínico caracterizado por el comienzo súbito de faringitis, fiebre y gran postración, acompañado a menudo de necrosis de las mucosas, sepsis y seguido de muerte a los pocos días. El cuadro clínico se acompañaba de ausencia casi completa de neutrófilos en la sangre periférica.1,2,4

Sin embargo no siempre se observa infección en los pacientes con cuadro hemático de agranulocitos y, en la práctica este término se emplea para describir una intensa neutropenia, tanto si esta o no acompañada de infecciones. Así pues se considera que presenta Agranulocitosis el paciente cuyo recuento de neutrófilos arroje una cifra menor de $200/\text{mm}^3$, aunque suele aplicarse este término arbitrariamente si dicho recuento es inferior a $500/\text{mm}^3$.

Los fármacos que pueden causar **AGRANULOCITOSIS**.

Se dividen en dos grupos:

- I) Los que producen una intensa neutropenia o Agranulocitosis como parte de anemia aplástica.

II) Los que producen una Agranulocitosis selectiva, agranulocitosis sin anemia ni trombocitopenia. Esto puede ser el resultado de inhibición de la médula ósea o bien del aumento de la destrucción periférica.⁶

La patogénesis en la agranulocitosis de origen medicamentoso puede presentarse por dos mecanismos:

- a) Inmunológico
- b) Inhibición de la médula ósea

El causante clásico de la agranulocitosis inmunológica es el Piramidón, y la Cloropromazina de la inhibición de la médula ósea, de otros medicamentos causantes de agranulocitosis, el mecanismo sólo se demostró en un reducido número, de modo que en la mayoría de ellos no se puede establecer una firme conclusión sobre la patogenia.^{4,5,6}

El cuadro clínico de la agranulocitosis puede reconocerse de acuerdo a los:

- a) Síntomas constitucionales, dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolor de garganta.

El comienzo de la agranulocitosis puede ser agudo o subagudo, más frecuente el primero que el segundo, con síntomas constitucionales o faringitis o bien ambos, es frecuente una rápida elevación de la temperatura entre 38 y 41°C, con escalofríos y sudoración profusa.^{13,30,31,33}

Es típico que en un cuadro hemático se observe una marcada disminución del recuento leucocitario total, se han publicado valores de unos 1000/mm³ a 500/mm³ aún menos.^{31,35} El recuento absoluto de neutrófilos suele estar por debajo de 200/mm³ y algunas veces estos polinucleares faltan por completo. Los recuentos de hematíes y plaquetas suelen ser normales, si bien en algunos casos se observa una ligera disminución, probablemente debido a que la eritropoyesis y la trombocitopoyesis de la médula ósea presentan una inhibición pasajera.^{4,5,6}

El aspecto de la médula ósea, tal como se describe en los casos publicados, presenta importantes variaciones, sin embargo se puede agrupar en dos tipos principales.

a) El de una médula hipoplástica en la que intervienen selectivamente los precursores de los polinucleares, pero también algunas veces todos los precursores de la médula ósea.

b) El de una hiperplasia de los precursores de los polinucleares con grados variables de desviación a la izquierda.13,21,36

Para el diagnóstico el cuadro típico es el de una faringitis exudativa, con fiebre y síntomas constitucionales, un hemograma con una intensa neutropenia, o agranulocitosis total con poca o ninguna disminución de los hematíes y de las plaquetas, una médula ósea que puede corresponder a la fase hipoplásica o a la hiperplásica de la enfermedad y la historia de ingestión de un medicamento de los que pueden provocar la Agranulocitosis, ya en el momento de iniciarse los síntomas clínicos o unos pocos días antes.13,31,35

La confirmación "in vitro" del diagnóstico debe realizarse en todos los casos, pero sólo en una proporción relativamente escasa serán positivas las pruebas destinadas a establecer una relación causal entre el medicamento y la agranulocitosis.19,30,35

Hay que saber diferenciar la Agranulocitosis causada por fármacos de otras enfermedades de comienzo clínico semejante.

El pronóstico se ha modificado muchísimo desde la introducción de los antibióticos; sin embargo sus efectos siguen siendo graves aún, puesto que da una mortalidad del 20% o acaso más. La muerte se debe a una infección, en especial una septicemia o una neumonía, y cualquier enfermedad preexistente puede actuar como un factor coadyuvante. No se conocen muy bien los factores que influyen en el pronóstico sin embargo, lo más probable es que el tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y el del tratamiento eficaz, sea un factor importante para el pronóstico.1,2,4,6,31,35,36

Los principios del tratamiento son los siguientes:

1. Acción urgente en instituir el tratamiento.
2. Supresión inmediata del medicamento(s) que sean sospechosos.
3. Medidas para identificar los gérmenes causantes.
4. Terapéutica antibiótica bactericida de amplio espectro.
5. Medidas para prevenir la infección exógena y endógena.
6. Transfusión de leucocitos.

7. Vigilar la aparición de los primeros síntomas de un shock.1,2,4,13,31,34

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha publicado la aparición de AGRANULOCITOSIS después de una o varias dosis administradas de DIPIRONA, que ha traído como consecuencia incluso la muerte del paciente. (*) Sus efectos siguen siendo graves aún, puesto que da una mortalidad del 20% o más. La muerte se debe a una infección, en especial una septicemia o neumonía, y cualquier enfermedad preexistente puede actuar como un factor coadyuvante.^{31,35}

(* En Sofía, Bulgaria, se publica un estudio realizado por espacio de 6 años (1982-1987) durante este tiempo seleccionan pacientes que ingresaron a los hospitales con neutropenia, excluyendo aquellos que padecían enfermedades sistémicas. Esta selección se limita específicamente a aquellos pacientes que habían utilizado analgésicos que contenían dipirona únicamente o en combinación. Veintitrés casos fueron registrados de Agranulocitosis con una incidencia anual de 3.4 por millón; de estos se registraron 5 muertes.^{30,34}

V. OBJETIVO

Comprobar experimentalmente la presencia de AGRANULOCITOSIS después de la administración de 1 a 17 Dosis terapéuticas de DIPIRONA.

VII. METODOLOGIA

Los animales de experimentación utilizados fueron 6 conejos, hembras (1) y machos (5), de una misma camada y raza de nueva Zelanda, con una edad promedio de 6 meses. Se procedió a colocarlos en jaulas separadas de acuerdo al sexo.

Durante el periodo de experimentación que comprendió 20 días, los animales tuvieron el siguiente tratamiento:

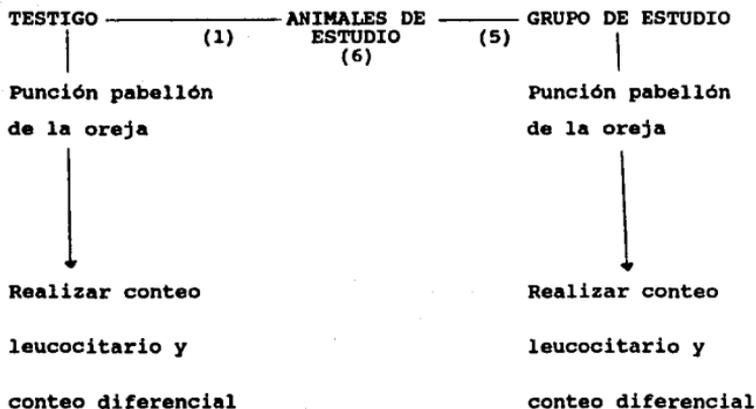
1a. Parte: Los cinco primeros días; se les tomó una muestra a cada uno de los conejos y se analizaron los frotis sanguíneos en base al conteo diferencial y conteo leucocitario.

2a. Parte: Del sexto al vigésimo día, se dejó un conejo escogido al azar como control del experimento, éste es que no se le aplicó dipirona; aunque si se le hizo diariamente su conteo diferencial y conteo leucocitario.

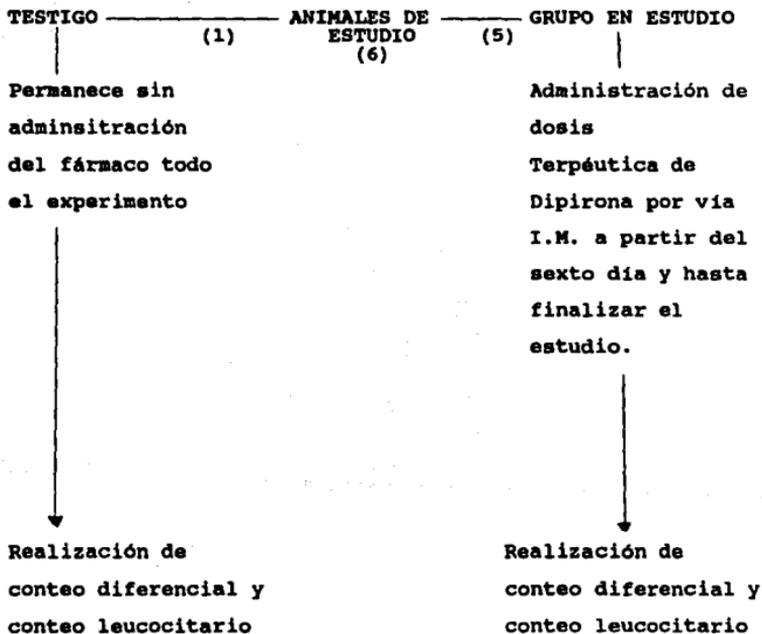
A los cinco conejos restantes se les aplicó a cada uno una dosis terapéutica de dipirona (calculada en base a la posología*) y se muestrearon para obtener el conteo leucocitario de cada uno; se llevó a cabo diariamente durante los 15 días restantes.

* Apéndice B.

1a. PARTE
DIAGRAMA DE TRABAJO
(SIN APLICACION DE FARMACO)



2a. PARTE
DIAGRAMA DE TRABAJO



VIII. RESULTADOS

TABLA 1

CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CD	CALOCO	\bar{X}	R
1	5,850.00	7,600.00	5,600.00	7,600.00	4,950.00	6,500.00	6,350.00	2,650.00
2	8,200.00	7,600.00	7,600.00	7,200.00	4,500.00	7,300.00	7,066.66	2,700.00
3	5,350.00	9,000.00	8,500.00	8,200.00	4,400.00	5,100.00	6,425.00	4,600.00
4	7,900.00	8,300.00	8,600.00	8,300.00	7,300.00	4,800.00	7,866.66	1,800.00
5	7,900.00	9,900.00	7,800.00	5,900.00	7,600.00	8,000.00	7,850.00	4,000.00
6	6,650.00	9,600.00	7,600.00	5,000.00	6,700.00	5,500.00	6,841.66	4,600.00
7	5,300.00	10,400.00	7,600.00	5,500.00	6,600.00	6,000.00	6,900.00	5,100.00
8	6,300.00	5,500.00	4,000.00	7,600.00	1,700.00	6,300.00	5,233.33	5,900.00
9	6,000.00	6,200.00	4,400.00	4,800.00	3,600.00	6,650.00	5,275.00	3,050.00
10	5,650.00	6,750.00	7,200.00	2,150.00	1,950.00	2,700.00	4,400.00	5,350.00
11	4,750.00	5,700.00	8,800.00	7,600.00	4,750.00	3,400.00	5,833.33	5,400.00
12	5,600.00	8,500.00	6,900.00	6,600.00	6,600.00	5,750.00	6,556.33	2,900.00
13	4,100.00	8,100.00	8,800.00	2,300.00	3,350.00	5,300.00	5,151.66	6,500.00
14	4,600.00	4,200.00	7,100.00	5,400.00	4,150.00	3,200.00	4,775.00	3,900.00
15	3,050.00	4,100.00	6,600.00	8,300.00	5,400.00	4,100.00	5,258.33	3,250.00
16	3,600.00	5,000.00	7,300.00	1,550.00	5,000.00	4,250.00	4,450.00	5,750.00
17	4,200.00	3,100.00	7,150.00	3,500.00	3,900.00	6,500.00	4,691.66	4,050.00
18	2,800.00	1,500.00	4,800.00	4,300.00	2,100.00	5,700.00	3,533.33	4,200.00
19	3,900.00	3,400.00	3,950.00	5,000.00	1,900.00	5,650.00	3,966.66	3,750.00
20	4,900.00	4,100.00	4,500.00	8,200.00	2,250.00	5,900.00	4,975.00	6,050.00

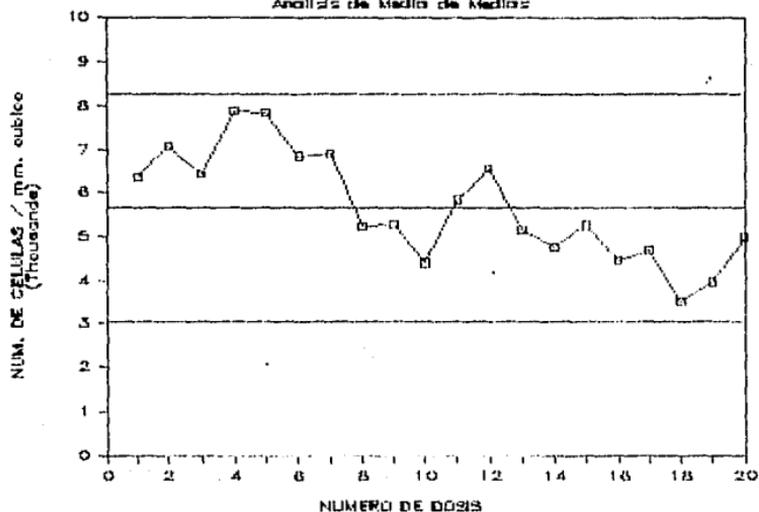
	L.S.C.	L.I.C.	\bar{X}	\bar{R}
\bar{X}	8,275.45	3,066.52	5,670.00	4,275.00
\bar{R}	9,319.50	1,008.90		

MEDIA DE MEDIAS \bar{X}
RANGO PROMEDIO \bar{R}
TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

CONTEO LEUCOCITARIO

Análisis de Medias de Medias



CONTEO LEUCOCITARIO

Análisis de Rango promedio

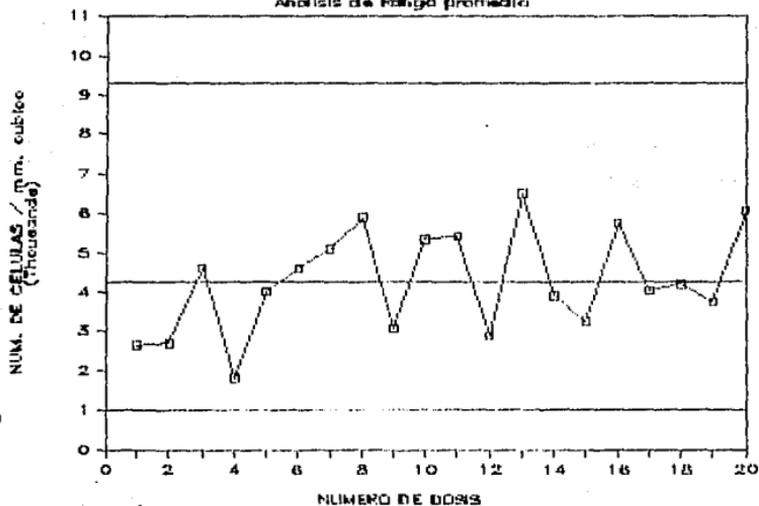


TABLA 2

NEUTROFILOS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{X}	R
1	40.00	54.00	46.00	44.00	43.00	47.00	45.60	14.00
2	43.00	44.00	45.00	42.00	46.00	46.00	45.10	4.00
3	45.00	47.00	42.00	48.00	40.00	48.00	45.00	8.00
4	45.00	40.00	45.00	48.00	50.00	50.00	46.30	10.00
5	46.00	48.00	45.00	44.00	41.00	46.00	45.00	7.00
6	49.00	44.00	46.00	47.00	45.00	43.00	45.60	6.00
7	48.00	44.00	40.00	45.00	36.00	45.00	43.00	12.00
8	50.00	42.00	48.00	48.00	32.00	48.00	44.60	18.00
9	47.00	45.00	49.00	38.00	36.00	38.00	42.10	13.00
10	47.00	40.00	45.00	40.00	45.00	40.00	43.50	7.00
11	45.00	45.00	47.00	43.00	45.00	42.00	44.50	5.00
12	48.00	40.00	46.00	37.00	36.00	41.00	41.30	12.00
13	48.00	30.00	43.00	40.00	44.00	45.00	41.60	18.00
14	46.00	30.00	46.00	44.00	42.00	45.00	42.10	16.00
15	38.00	35.00	50.00	45.00	46.00	48.00	43.60	15.00
16	45.00	21.00	48.00	28.00	45.00	45.00	39.00	27.00
17	40.00	12.00	42.00	35.00	36.00	46.00	35.10	20.00
18	41.00	22.00	49.00	45.00	26.00	48.00	38.50	17.00
19	40.00	18.00	50.00	46.00	30.00	45.00	36.80	32.00
20	44.00	31.00	45.00	48.00	34.00	48.00	41.60	17.00

	L.S.C.	L.I.C.
\bar{X}	50.80	33.77
\bar{R}	30.47	3.29

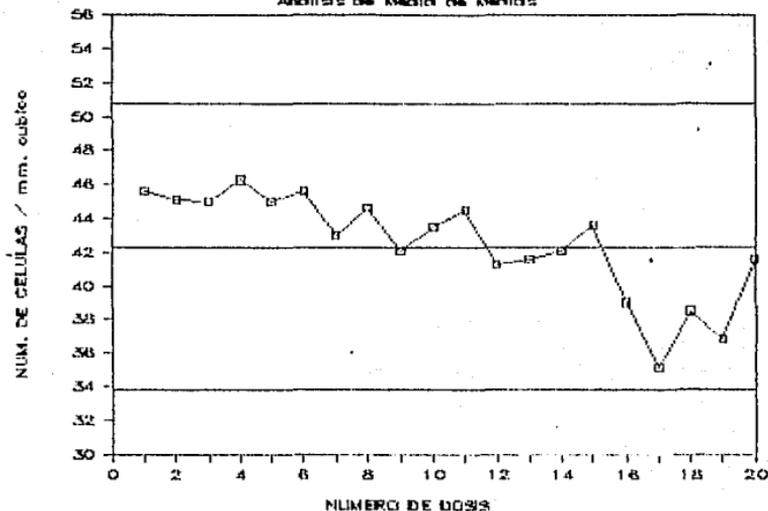
\bar{X}	42.29
\bar{R}	13.98

MEDIA DE MEDIAS \bar{X}
 RANGO PROMEDIO \bar{R}
 TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

NEUTROFILOS

Análisis de Media de Muestras



NEUTROFILOS

Análisis de Rango Promedio

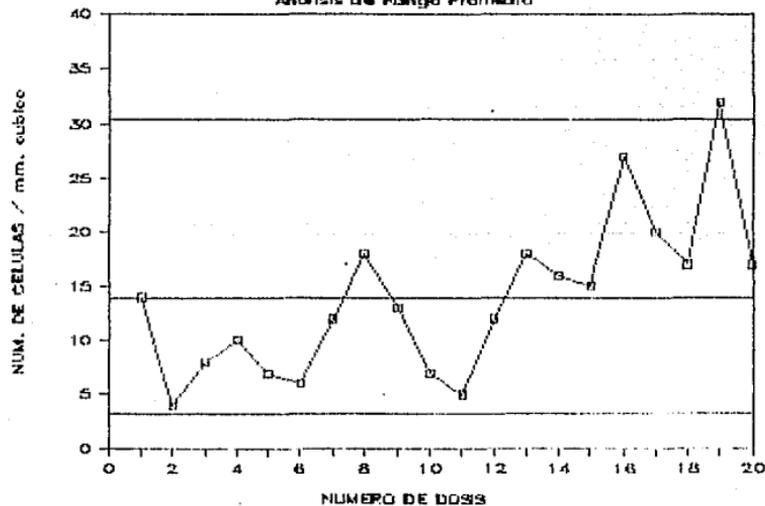


TABLA 3

EDSINDFILOS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{X}	R
1	12.00	5.00	11.00	9.00	12.00	9.00	9.33	7.00
2	12.00	15.00	10.00	10.00	11.00	11.00	11.50	5.00
3	10.00	5.00	11.00	7.00	10.00	7.00	8.33	6.00
4	10.00	12.00	11.00	9.00	10.00	10.00	10.33	3.00
5	12.00	10.00	10.00	8.00	9.00	10.00	9.83	4.00
6	9.00	8.00	10.00	6.00	8.00	10.00	8.50	4.00
7	8.00	9.00	10.00	10.00	4.00	10.00	8.50	6.00
8	8.00	8.00	10.00	8.00	4.00	8.00	7.00	6.00
9	8.00	8.00	10.00	4.00	8.00	6.00	7.33	6.00
10	9.00	10.00	9.00	4.00	10.00	3.00	7.50	7.00
11	8.00	10.00	9.00	4.00	9.00	3.00	7.16	7.00
12	9.00	7.00	8.00	2.00	8.00	4.00	6.66	7.00
13	8.00	8.00	9.00	6.00	8.00	6.00	7.50	3.00
14	4.00	10.00	10.00	8.00	8.00	6.00	7.66	6.00
15	6.00	8.00	8.00	3.00	8.00	6.00	6.50	5.00
16	8.00	6.00	8.00	2.00	8.00	6.00	6.33	6.00
17	10.00	2.00	10.00	6.00	2.00	6.00	6.00	8.00
18	9.00	1.00	10.00	10.00	6.00	7.00	7.16	9.00
19	10.00	2.00	9.00	9.00	3.00	6.00	6.50	8.00
20	10.00	3.00	8.00	5.00	3.00	6.00	5.83	7.00

	L.S.C.	L.I.C.
\bar{X}	11.42	3.99
\bar{R}	13.29	1.43

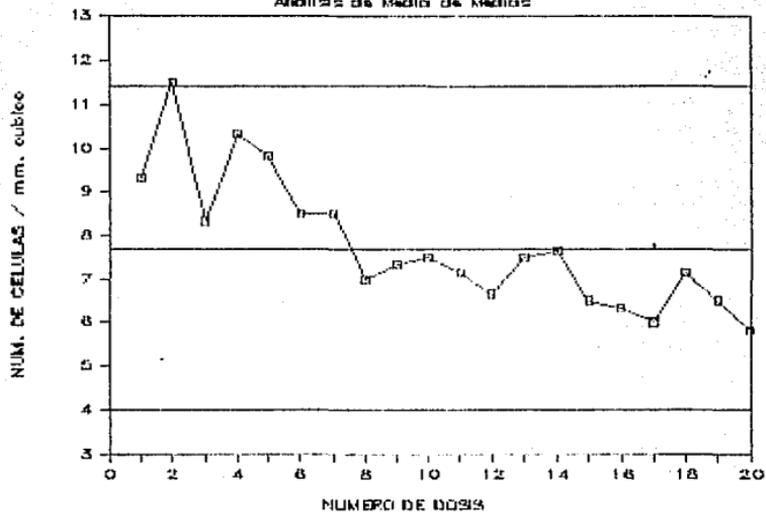
\bar{X}	7.71
\bar{R}	6.10

MEDIA DE MEDIAS \bar{X}
 RANGO PROMEDIO \bar{R}
 TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

EOSINOFILOS

Análisis de Medida de Mediana



EOSINOFILOS

Análisis de Rango Promedio

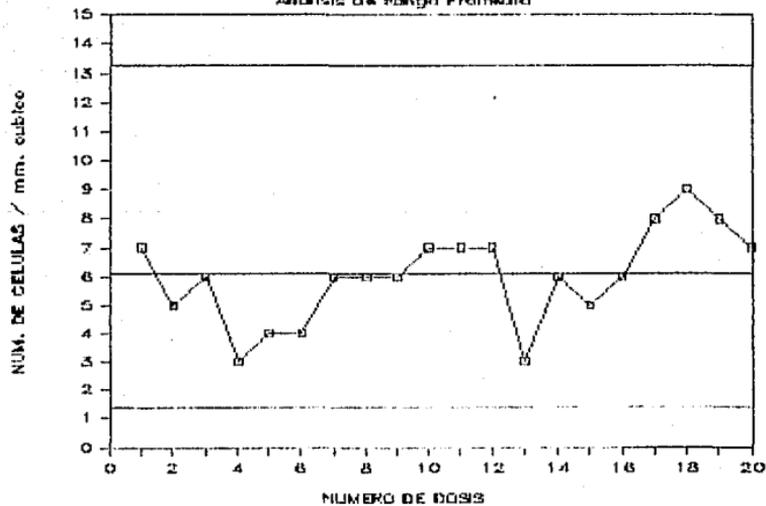


TABLA 4

BASOFILOS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{X}	R
1	6.00	2.00	4.00	3.00	4.00	4.00	3.83	4.00
2	3.00	5.00	4.00	6.00	4.00	4.00	4.33	3.00
3	5.00	5.00	8.00	5.00	5.00	5.00	5.50	3.00
4	3.00	7.00	4.00	4.00	4.00	3.00	4.16	4.00
5	5.00	2.00	2.00	3.00	5.00	5.00	3.66	3.00
6	3.00	3.00	4.00	5.00	5.00	5.00	4.16	2.00
7	4.00	2.00	2.00	5.00	3.00	2.00	3.00	3.00
8	6.00	2.00	4.00	5.00	6.00	3.00	4.33	4.00
9	5.00	4.00	2.00	2.00	5.00	2.00	3.33	3.00
10	4.00	5.00	3.00	5.00	4.00	2.00	3.83	3.00
11	4.00	4.00	1.00	5.00	4.00	4.00	3.66	4.00
12	4.00	3.00	2.00	3.00	4.00	6.00	3.66	4.00
13	4.00	2.00	2.00	2.00	4.00	5.00	3.16	3.00
14	9.00	4.00	2.00	3.00	4.00	2.00	4.33	7.00
15	7.00	4.00	3.00	4.00	4.00	4.00	4.33	4.00
16	4.00	3.00	4.00	3.00	4.00	4.00	3.66	1.00
17	5.00	1.00	8.00	4.00	2.00	2.00	3.66	7.00
18	5.00	2.00	5.00	6.00	4.00	5.00	4.50	4.00
19	4.00	1.00	4.00	5.00	4.00	1.00	3.16	4.00
20	2.00	3.00	4.00	4.00	4.00	1.00	3.00	3.00

	L.S.C.	L.I.C.
\bar{X}	6.12	1.69
\bar{R}	7.93	0.85

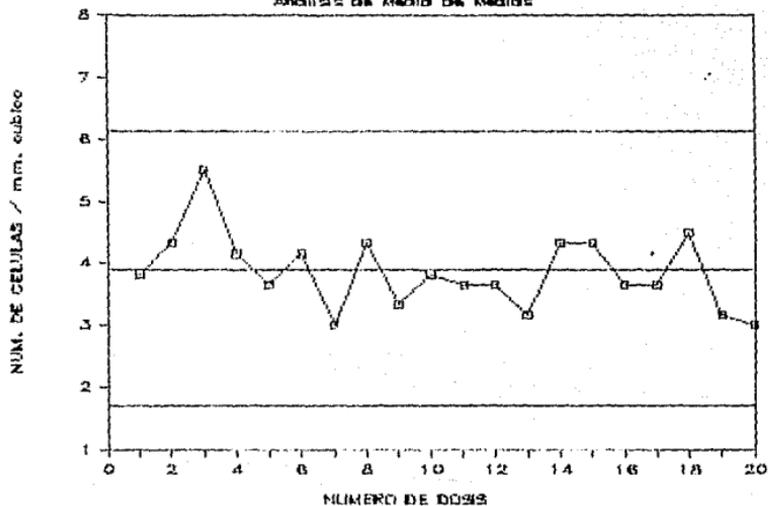
\bar{X}	=	3.91
\bar{R}	=	3.64

MEDIA DE MEDIAS \bar{X}
 RANGO PROMEDIO \bar{R}
 TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

BASOFILOS

Análisis de Medida de Medias



BASOFILOS

Análisis de Rango Promedio

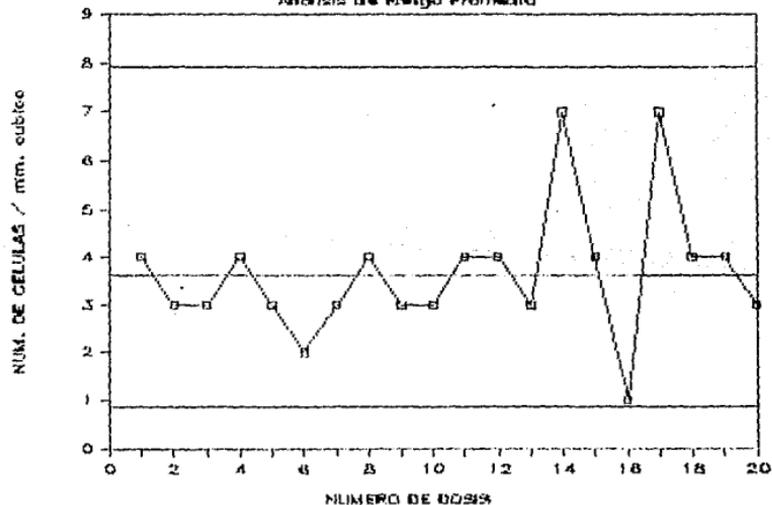


TABLA 5

LINFOCITOS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{x}	R
1	34.00	35.00	33.00	35.00	33.00	34.00	34.00	2.00
2	34.00	34.00	37.00	36.00	38.00	35.00	35.60	4.00
3	32.00	36.00	33.00	36.00	38.00	38.00	35.50	6.00
4	34.00	41.00	36.00	35.00	30.00	38.00	35.60	11.00
5	30.00	36.00	40.00	39.00	38.00	37.00	36.60	10.00
6	33.00	40.00	38.00	37.00	35.00	37.00	41.60	7.00
7	38.00	36.00	42.00	38.00	48.00	39.00	40.10	12.00
8	34.00	43.00	34.00	36.00	48.00	35.00	38.30	14.00
9	38.00	35.00	35.00	42.00	46.00	49.00	40.60	14.00
10	36.00	36.00	39.00	44.00	38.00	48.00	40.10	12.00
11	38.00	36.00	40.00	42.00	38.00	45.00	40.10	9.00
12	36.00	45.00	40.00	46.00	43.00	41.00	41.80	10.00
13	38.00	48.00	41.00	45.00	40.00	38.00	41.60	10.00
14	35.00	50.00	40.00	40.00	40.00	45.00	41.60	15.00
15	43.00	40.00	32.00	40.00	38.00	34.00	37.80	11.00
16	38.00	61.00	35.00	55.00	42.00	38.00	44.80	26.00
17	39.00	60.00	36.00	44.00	51.00	39.00	41.00	26.00
18	38.00	56.00	30.00	37.00	46.00	39.00	41.00	26.00
19	40.00	45.00	35.00	36.00	45.00	40.00	40.20	4.00
20	40.00	49.00	40.00	40.00	43.00	42.00	42.30	9.00

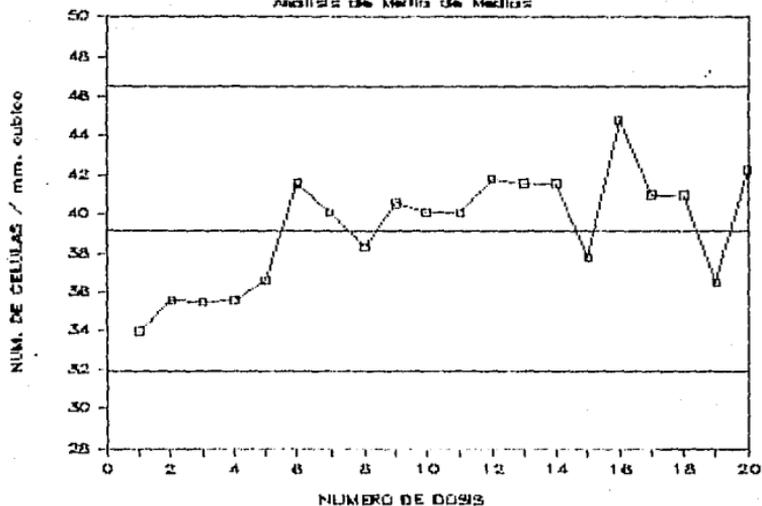
	L.S.C.	L.I.C.		\bar{x}
				$\bar{x} = 39.20$
\bar{x}	46.51	31.88		$\bar{R} = 12.10$
\bar{R}	26.37	2.85		

MEDIA DE MEDIAS \bar{x}
 RANGO PROMEDIO \bar{R}
 TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

LINFOCITOS

Análisis de Medias de Medicas



LINFOCITOS

Análisis de Rango Promedio

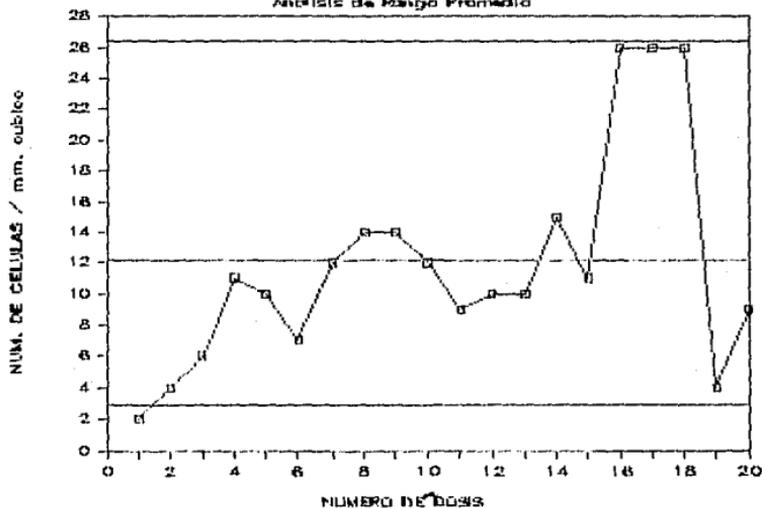


TABLA 6

MONOCITOS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{X}	R
1	6.00	2.00	4.00	7.00	8.00	6.00	5.50	6.00
2	5.00	2.00	3.00	5.00	0.00	4.00	3.16	5.00
3	5.00	3.00	5.00	3.00	6.00	2.00	4.00	4.00
4	5.00	0.00	3.00	4.00	5.00	2.00	3.66	5.00
5	5.00	4.00	4.00	4.00	6.00	2.00	4.16	4.00
6	5.00	4.00	2.00	4.00	6.00	4.00	4.16	4.00
7	2.00	6.00	4.00	2.00	8.00	3.00	4.16	6.00
8	3.00	3.00	4.00	2.00	5.00	5.00	3.66	3.00
9	2.00	5.00	3.00	8.00	6.00	2.00	4.33	6.00
10	3.00	6.00	2.00	5.00	2.00	5.00	4.00	4.00
11	3.00	4.00	1.00	7.00	3.00	5.00	3.83	6.00
12	2.00	4.00	3.00	3.00	6.00	6.00	4.00	4.00
13	4.00	7.00	3.00	4.00	3.00	5.00	4.50	4.00
14	2.00	3.00	2.00	4.00	6.00	2.00	3.16	4.00
15	6.00	5.00	4.00	4.00	3.00	6.00	4.66	3.00
16	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	4.00	3.66	2.00
17	4.00	2.00	4.00	8.00	2.00	5.00	4.16	6.00
18	5.00	2.00	4.00	2.00	4.00	3.00	3.33	3.00
19	4.00	2.00	2.00	4.00	4.00	3.00	3.16	2.00
20	4.00	2.00	2.00	3.00	2.00	5.00	3.00	3.00

	L.S.C.	L.T.C.
\bar{X}	6.49	1.37
\bar{R}	9.16	0.99

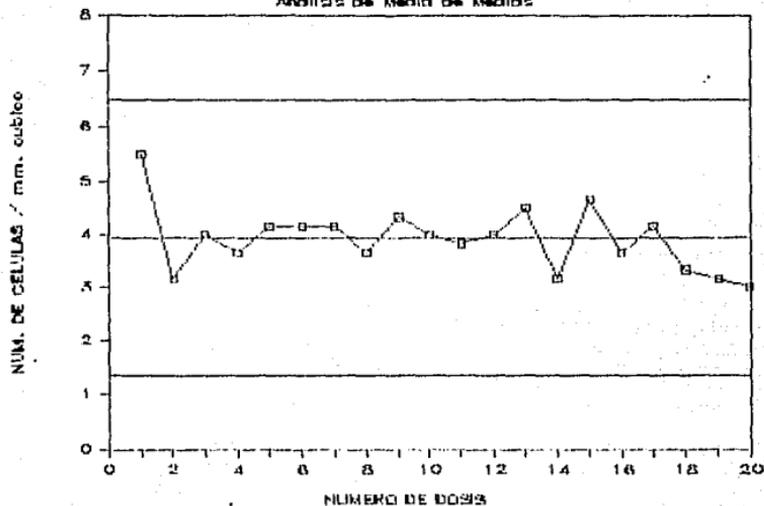
\bar{X}	3.93
\bar{R}	4.20

MEDIA DE MEDIAS \bar{X}
 RANGO PROMEDIO \bar{R}
 TESTIGO LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

MONOCITOS

Análisis de Medias de Medias



MONOCITOS

Análisis de Rango Promedio

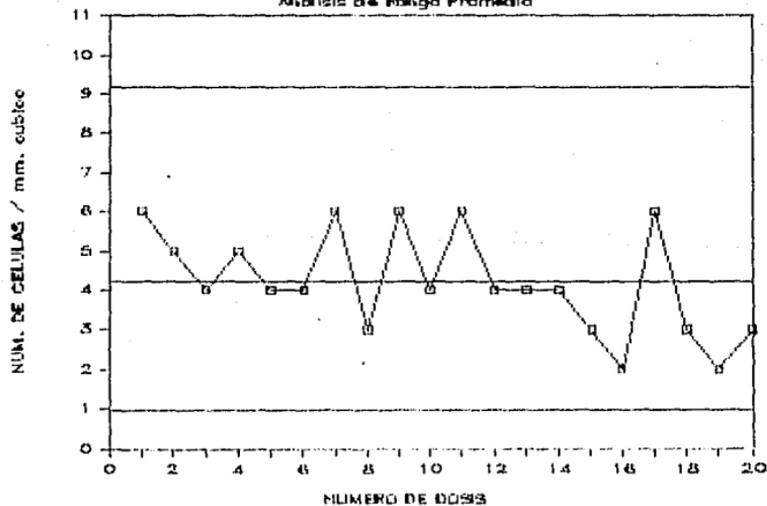


TABLA 7

CELULAS INDIFFERENCIADAS. CONTEO LEUCOCITARIO DE CADA UNO DE LOS CONEJOS EN ESTUDIO

MUESTRA	LO	PI	PO	CA	CO	CALOCO	\bar{x}	R
1	2.00	2.00	1.00	2.00	0.00	0.00	1.16	2.00
2	3.00	4.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.83	3.00
3	3.00	0.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.16	3.00
4	3.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.83	3.00
5	1.00	0.00	0.00	2.00	1.00	0.00	0.66	2.00
6	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.83	1.00
7	0.00	0.00	1.00	0.00	1.00	1.00	0.50	1.00
8	1.00	2.00	1.00	1.00	4.00	1.00	1.66	3.00
9	0.00	3.00	1.00	6.00	0.00	3.00	2.16	6.00
10	1.00	3.00	1.00	1.00	1.00	2.00	1.50	2.00
11	2.00	1.00	1.00	1.00	0.00	1.00	1.00	2.00
12	1.00	1.00	1.00	4.00	3.00	2.00	2.00	3.00
13	0.00	5.00	1.00	2.00	1.00	1.00	1.66	5.00
14	2.00	3.00	1.00	0.00	0.00	0.00	1.00	3.00
15	0.00	8.00	1.00	4.00	1.00	2.00	2.66	8.00
16	1.00	5.00	1.00	7.00	0.00	3.00	2.83	7.00
17	2.00	23.00	2.00	3.00	7.00	1.00	6.33	22.00
18	2.00	17.00	1.00	0.00	13.00	0.00	5.66	17.00
19	2.00	32.00	2.00	0.00	14.00	1.00	8.50	32.00
20	0.00	12.00	2.00	0.00	15.00	2.00	5.16	15.00

MUESTRA	L.S.C.	L.I.C.
\bar{x}	6.71	-1.80
\bar{R}	15.26	1.85

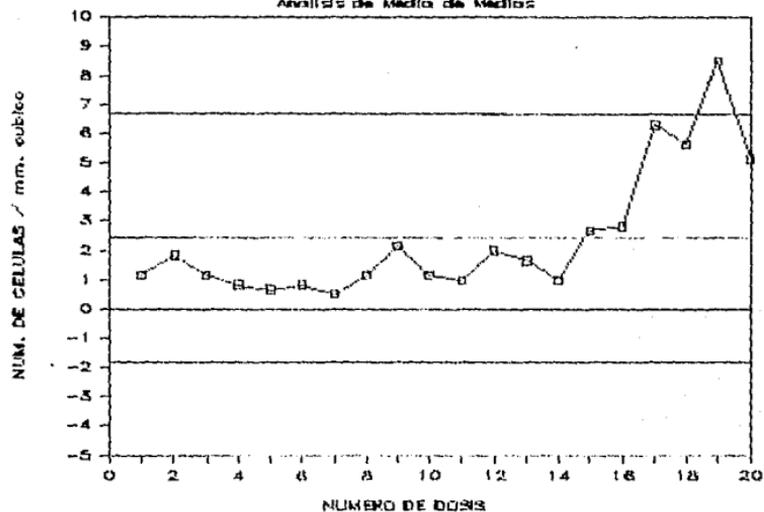
\bar{x}	2.45
\bar{R}	7.00

MEDIA DE MEDIAS	\bar{x}
RANGO PROMEDIO	\bar{R}
TESTIGO	LO

VALORES OBTENIDOS DE TODOS LOS ANIMALES DE ESTUDIO.

CELULAS INDIFERENCIADAS

Análisis de Medida de Medias



CELULAS INDIFERENCIADAS

Análisis de Rango Promedio

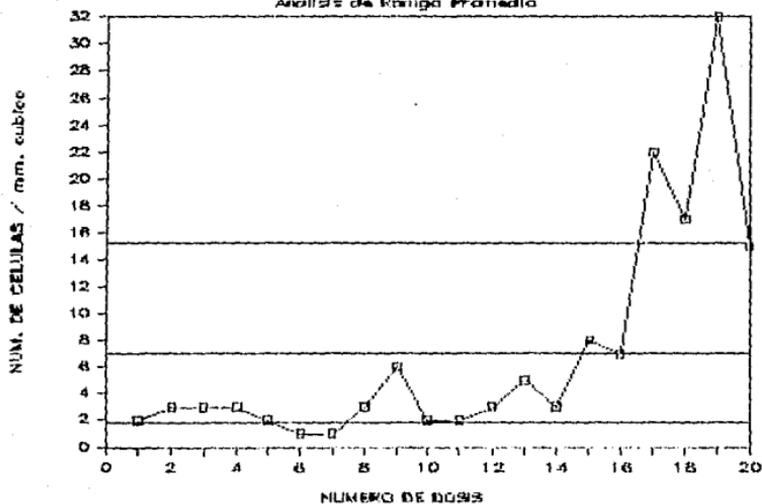


TABLA 8

VALORES BASALES PROMEDIO DE CADA UNO DE LOS ANIMALES DE ESTUDIO PARA OBTENER LA MEDIA DE MEDIAS

MARCA	C.D./mm	NEUTROFILOS	EOSINOFILOS	BASOFILOS	LINFOCITOS	MONOCITOS	C.I. *
PI	8,666.66	46.16	9.16	4.00	37.00	2.50	1.16
PD	7,666.66	45.00	10.41	4.20	36.40	3.10	0.83
CA	6,700.00	45.50	8.50	4.50	35.80	4.50	1.16
CO	5,908.33	44.16	10.00	4.50	35.70	4.70	1.16
CALOCO	6,535.33	46.66	10.16	4.00	36.30	3.20	0.33
LO	5,443.18	44.72	8.90	4.50	36.50	4.00	1.04
"							
X	6,811.36	45.36	9.52	4.30	36.30	3.70	1.00
s	1,171.98	0.93	0.77	0.20	0.50	0.90	0.40

MEDIA DE MEDIAS	"
DESVIACION ESTANDAR	X
TESTIGO	s
CELULAS INDIFERENCIADAS	LO
	C.I.*

TABLA 9

VALORES EXPERIMENTALES PROMEDIO DE CADA UNO DE LOS ANIMALES DE ESTUDIO
PARA OBTENER LA MEDIA DE MEDIAS

MARCA	C.D./mm ³	NEUTROFILOS	EOSINOFILOS	BASOFILOS	LINFOCITOS	MONOCITOS	C.I. *
PI	5,553.25	33.37	6.50	3.24	44.93	3.90	7.81
PD	6,456.62	46.24	8.81	3.49	36.93	3.00	1.37
CA	5,406.25	42.25	5.81	4.25	41.12	4.10	1.93
CO	3,756.25	37.93	6.12	3.93	43.25	4.50	4.18
CALOCO	5,418.75	44.62	5.30	3.18	40.86	4.20	1.37
x	5,318.22	40.80	6.50	3.61	41.41	3.90	3.33
s	975.80	5.23	1.35	0.46	3.00	0.60	2.75

MEDIA DE MEDIAS

x

DESVIACION ESTANDAR

s

CELULAS INDIFERENCIADAS

C.I. *

VALORES OBTENIDOS DESPUES DE LA APLICACION DE DIPIRONA.

TABLA 10

VALORES NORMALES REPORTADOS EN LA LITERATURA

AUTOR	TOTAL POR mm	NEUTROFILOS %	EOSINOFILOS %	BASOFILOS %	LINFOCITOS %	MONOCITOS %
EUNICE ¹⁸	5200-12000	46	2	5	39	8

VALORES BASALES OBTENIDOS EN ESTE ESTUDIO

C.D./mm ³	NEUTROFILOS	EOSINOFILOS	BASOFILOS	LINFOCITOS	MONOCITOS	C.I. *
6,811.36	45.36	9.52	4.29	36.28	3.65	1.00

* C.I. CELULAS INDIFERENCIADAS.

TABLA 11

VALORES OBTENIDOS AL REALIZAR LAS PRUEBAS DE HIPOTESIS

MARCA	C.D./mm ³	NEUTROFILOS	EOSINOFILOS	BAROFILOS	LINFOCITOS	MONOCITOS	C.I. *
PI	2.07	0.23	0.18	0.10	(0.22)	(0.02)	(3.53)
PD	0.58	(0.06)	0.12	0.09	(0.04)	0.11	(1.48)
CA	2.32	0.13	0.29	0.09	(0.21)	(0.06)	(1.17)
CO	3.09	0.25	0.25	0.09	(0.26)	(0.07)	(3.47)
CALOCO	2.30	0.05	0.38	0.16	(0.23)	(0.06)	(1.59)

* C.I. CELULAS INDIFERENCIADAS.

VIII. ANALISIS DE RESULTADOS

La tabla 1 (página 22) presenta los valores del conteo leucocitario obtenidos en el presente estudio durante los 20 días que duró el experimento, aquí podemos observar que cada uno de los animales de estudio presenta 20 valores diferentes que corresponden a un valor por día, al final las dos últimas columnas nos presentan un valor promedio \bar{X} y un valor del Rango (R) el cual es una medida de la variabilidad inherente a los datos. Con estos datos ya podemos calcular los límites superior e inferior de control, con los que se realizarán las gráficas de control de calidad, es importante mencionar en este momento que los valores obtenidos del primero al quinto día representan los valores basales para todos los animales de estudio, lo que implica que a partir del sexto día en adelante sean valores experimentales obtenidos con la administración de dipirona en todos los casos, excepto para el conejo marcado como LO puesto que es el animal de estudio que se utilizará como testigo, por lo tanto todos sus valores son basales.

El análisis estadístico efectuado en primera instancia fue la prueba de hipótesis para la comparación de las medias, en principio se obtiene el valor promedio de cada uno de los animales de estudio, el cual corresponde a los primeros cinco días, posteriormente una vez que se han obtenido estos valores se calcula un valor promedio de todos

y a este valor le llamaremos la media de medias y el cual va a corresponder a los valores basales de los animales de estudio, los cuales se encuentran agrupados en la tabla 8 (página 36).

Siguiendo este mismo procedimiento a partir del sexto día y hasta finalizar el experimento se calcula un valor promedio de cada uno de los animales de estudio, una vez que se han obtenido estos valores se calcula entonces un promedio de todos, excepto para LO puesto que es el testigo, que en este caso llamaremos también la media de medias pero la correspondiente a los valores experimentales pues son el resultado de la administración de dipirona, de igual manera que los anteriores valores estos se encuentran agrupados en la tabla 9 (página 37).

Una vez realizado lo anterior y antes de iniciar las pruebas de hipótesis, se calculan los límites superior e inferior de control, tanto para el rango promedio \bar{R} , y la media de medias $\bar{\bar{X}}$, para la realización de las gráficas de control de calidad, puesto que se utilizará este método para comparar los resultados obtenidos en las pruebas de hipótesis y analizar las diferencias.

La realización de las pruebas de hipótesis se efectuó de la siguiente manera: con los valores basales obtenidos (tabla 8, página 36) se establece el nivel de significancia de 0.05% entonces el valor de t_{α} obtenido de

tablas será $t_{0.975}$ pues se trata de un ensayo bilateral, por lo tanto $t_{0.975}(38) = (-2.342 \text{ a } 2.342)$, en base a este intervalo se realizará el análisis correspondiente. 26,27,28

Para iniciar este análisis observemos la tabla 11 (página 39) la cual agrupa los datos obtenidos al efectuar las pruebas de hipótesis, en la primera columna el rubro correspondiente es conteo leucocitario / mm^3 , aquí notamos inmediatamente que el conejo marcado como CO su valor correspondiente cae fuera del intervalo establecido, mientras que los demás valores sí se encuentran dentro de este intervalo, para darnos una mejor idea de este valor tan alto, revisemos cuidadosamente los valores de la tabla 1 (página 22) y en la columna correspondiente a CO encontramos que sus valores a partir del octavo día son muy bajos y presentan una marcada tendencia a disminuir permaneciendo así durante todo el experimento, esto implica que la administración de dipirona en este conejo sí provocó agranulocitosis, el cual además se ve reflejado en las pruebas de hipótesis donde su valor cae fuera de el intervalo establecido. Continuando con este análisis en la misma tabla 1 podemos observar la columna correspondiente al conejo marcado como PI aquí se aprecia que al inicio del experimento sus valores fueron constantes y uniformes, sin embargo a partir del décimo cuarto día se observa un descenso que al final del estudio se torna más crítico hasta llegar a valores muy bajos, a diferencia del

anterior en este conejo su valor correspondiente si se encuentra dentro del intervalo establecido.

Con respecto a los demás animales de estudio, podemos observar en la tabla 1 que sus valores no presentan variaciones importantes desde el inicio hasta el final del estudio, lo cual es indicativo que no presentan ningún efecto causado por la administración de dipirona.

Un análisis diferente lo encontramos en las gráficas de control de calidad donde se aprecia inmediatamente en la gráfica 1 (página 23) que los valores se encuentran dentro de los límites superior e inferior de control de calidad, al respecto podemos mencionar que al inicio del experimento los valores se presentan por arriba de la línea intermedia que corresponde a la media de medias $\bar{\bar{X}}$ y a partir del treceavo día se encuentran por abajo de la media de medias, incluso se acercan bastante al límite inferior de control, al respecto se puede decir que estos valores se presentan principalmente por el efecto producido con la administración de dipirona en los conejos marcados como PI y CO.

El siguiente rubro correspondiente en la tabla 11 (página 39) nos indica que se trata de neutrófilos y el cual en este caso sus valores correspondientes de las pruebas de hipótesis se encuentran en todos los casos dentro del intervalo establecido, sin embargo un análisis más cuidadoso

en la tabla 2 (página 24) nos indica nuevamente que los conejos marcados como PI y CO presentan una disminución importante, la cual en el caso de PI se torna muy severa debido a que el conteo de células es muy bajo, ocasionado por la administración de dipirona. En los demás animales de estudio sus valores se mantienen uniformes durante todo el estudio.

La gráfica 2 (página 25) de control de calidad para este rubro indica nuevamente que al inicio del estudio los valores se encuentran por arriba de la media de medias y posteriormente con la administración de dipirona los valores descienden debido principalmente a los conejos marcados como PI y CO dado que son sensibles a los efectos provocados por la administración de dipirona.

El análisis correspondiente a los rubros de eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, se puede apreciar en la tabla 11 (página 39) que sus valores en todos los casos se encuentran dentro del intervalo establecido al efectuar las pruebas de hipótesis, sin embargo al estar analizando cada una de las tablas se nota inmediatamente que sus valores en todos los casos permanecen constantes desde el inicio hasta el final del estudio, con ligeras variaciones las cuales no son determinantes, incluso como fundamento de lo anterior podemos analizar cada una de las gráficas de control en donde se observa que el 90% de los valores se encuentran en las cercanías de la media de medias $\bar{\bar{X}}$, lo cual

indica que en estos rubros no se presentan efectos provocados por la administración de dipirona.

Finalmente llegamos al rubro de células indiferenciadas y nuevamente observamos en la tabla 11 (página 39) que los valores al realizar las pruebas de hipótesis para los conejos marcados como PI y CO se encuentran fuera de el intervalo establecido y precisamente en la tabla 7 (página 34) encontramos que estos valores se presentan por el número de células inmaduras que estos dos conejos presentaron al administrarles dipirona, situación que no se presentó en los demás animales de estudio, debido a que no fueron sensibles a dipirona en estas dosis. El efecto más crítico se presentó en el conejo marcado como PI al cabo del décimo día de administración de dipirona, es en este momento cuando ya no existe un equilibrio de células maduras en la sangre circulante y el riesgo de muerte por una infección es muy elevado.

En el caso del conejo marcado como CO la presencia de agranulocitosis fue menos violenta pues se presentó a partir del décimo segundo día de administración y el número de células inmaduras presentes en la sangre fue menor que el anterior, pero no por eso menos importante. La gráfica de control 7 (página 35) nos indica como al principio del estudio los valores se encuentran por abajo de la media de medias $\bar{\bar{X}}$ y a medida que va pasando el tiempo los valores

van aumentando, incluso hasta salirse del límite de control superior, esto implica entonces que el proceso está fuera de control, debido a que ya no existen variaciones normales causales, por lo tanto se deben a un efecto más importante y en este caso es debido a la administración de dipirona.

En la tabla 10 (página 38) se hace una comparación de los valores normales publicados por algunos autores para este tipo de animales de estudio y los valores basales obtenidos en el presente estudio, para determinar las diferencias y semejanzas entre sí.

Es importante recordar una vez más que la agranulocitosis provocada por la administración de dipirona va a depender de la sensibilidad de cada individuo y bien puede presentarse en los siguientes casos.³²

- a) Después de la administración de una sola dosis de dipirona.
- b) Cuando se ha administrado dipirona durante periodos prolongados donde incluso han pasado años sin presentarse y finalmente se presenta.
- c) Una probabilidad más es que el efecto no se llega a presentar aun cuando se haya administrado por varios años.

IX. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el efecto provocado por la administración de Dipirona es la presencia de AGRANULOCITOSIS después de varias dosis.

Demostrándose además que este efecto va a depender de la sensibilidad de cada individuo, pues en este estudio únicamente el 40% de la población presentó este efecto.

X. APENDICE A

TOMA DE MUESTRAS

Para la obtención de las muestras de sangre, se colocó a los conejos en cepos para poder tener mayor facilidad en la manipulación e incluso seguridad, de la misma manera que para la administración del fármaco.

La toma de muestras debió realizarse puncionando la vena marginal del pabellón de la oreja; la dilatación de dicha vena se efectuó friccionando vigorosamente con una torunda de algodón humedecido en agua caliente, con lo que evitamos traumatismos mayores que se pudieran presentar.

El volumen aproximado de dichas muestras de sangre fue de 1 ml. y se obtuvo utilizando una jeringa que contenía 0.1 ml. de anticoagulante EDTA.

De la misma forma que se efectuó la toma de muestras, en la administración del fármaco Dipirona, se procede a colocar los conejos en los cepos y se inoculan dosis terapéuticas de 0.0921 gr/Kg de Dipirona a cada uno de ellos por vía intramuscular.

APENDICE B

DOSIS TERAPEUTICA

El fármaco que se administró fue **PRODOLINA** solución inyectable, cada ampollita de 5 ml contiene 2.15 gr de **DIPIRONA**, la dosis está calculada de acuerdo al peso promedio de una persona normal de aproximadamente 70 Kg de peso.

Considerando que un conejo en promedio pesa 3 Kg la dosis terapéutica que se administró fue la siguiente:

2.15 gr de Dipirona ----- 70 Kg (peso promedio)

"X" gr de Dipirona ----- 3 Kg (peso promedio)

X = 0.0921 gr de DIPIRONA.

5 ml de Prodolina ----- 2.15 gr de Dipirona

"X" ml de Prodolina ----- 0.0921 gr de Dipirona

X = 0.21 ml de PRODOLINA.

Dosis que se administró:

0.21 ml Prodolina por vía intramuscular.

APENDICE C

GRAFICOS DE CONTROL DE CALIDAD

El gráfico de control es una técnica inventada por el Dr. Walter A. Shewart. de Bell Telephone Laboratories. Aunque originalmente se propuso para controlar el nivel de una determinada calidad en proceso de manufacturación; se ha encontrado que también es útil como un medio estadístico, de explicación amplia.

Existen dos tipos básicos de Gráficos de Control:

- a) Gráficos de Calidad que determinan el número o tanto por ciento de defectos en un proceso.
- b) Gráficos de Variables que determinan las medias numéricas hechas sobre una cualidad característica. Este último tipo es el más usado específicamente por los Químicos.

LIMITES DE CONTROL

Las distribuciones normales pueden ser descritas mediante dos parámetros:

- La media aritmética, denotada por \bar{X} .
- La desviación estándar, denotada como s .

El promedio localiza el centro de la distribución y la desviación estándar describe la amplitud de los datos; se sabe que en una distribución normal:

- a) El 68% de los valores está dentro de $\bar{X} \pm 1 S$
- b) El 95% de los valores está dentro de $\bar{X} \pm 2 S$
- c) El 99.7% de los valores esta dentro de $\bar{X} \pm 3 S$

Este razonamiento es la base para determinar los límites de control con el promedio y el rango. Cuando un valor está dentro de los límites de control determinados, se supone que sólo están presentes en el sistema las variaciones normales causales; diciéndose que el valor está "Dentro de Control"; por el contrario si un valor se encuentra fuera de los límites de control indica que hay alguna causa más que la variación causal normal y se dice que se encuentra "Fuera de Control".

CALCULO DE LOS LIMITES DE CONTROL

Los límites de control se calculan a partir del Rango promedio (\bar{R}), mediante los factores que se dan en tablas, puesto que R es una medida de variabilidad inherente a los datos, se deduce que el proceso medido establece sus límites de especificación.

Como en todo trabajo estadístico, cuanto más datos se tengan más fidedigna es la estadística derivada de ellos y, tratándose de límites de control, es conveniente tener al menos 25 subgrupos de tamaño de 4 ó 5, en los cuales basar los cálculos.

SIGNIFICACION DE LOS LIMITES DE CONTROL

Hay dos tipos de error inherentes a todo procedimiento de muestreo:

- a) El tipo -1- es el riesgo a rechazar un lote bueno.
- b) El tipo -2- es el riesgo a aceptar un lote defectuoso.

En los E.E.U.U. se acostumbra utilizar los límites "3 S" para Gráficos de Control, lo que significa que la situación de un punto fuera de los límites de control aparecería en un lote aceptable sólo tres veces de cada mil y, por consiguiente la probabilidad de cometer un error del tipo -1- es de sólo 0.003.

MEDIA DE MEDIAS = \bar{X}

L.S.C. = $\bar{X} + A_2 \bar{R}$

L.I.C. = $\bar{X} - A_2 \bar{R}$

RANGO PROMEDIO = \bar{R}

L.S.C. = $D_4 \bar{R}$

L.S.C. = $D_3 \bar{R}$

VALORES REPORTADOS DE LAS CONSTANTES

A ₂	-----	0.609
D ₃	-----	0.236
D ₄	-----	2.18
K	-----	20
n	-----	4

APENDICE D

PRUEBAS DE HIPOTESIS

Cuando se realiza este tipo de pruebas de hipótesis (comparación de las medias), el problema consiste en probar si las medias M_x y M_y de dos variables aleatorias normales son iguales o no.

En la prueba serán necesarias dos muestras una de cada población en la práctica existen dos casos particulares e importantes:

- a) Las muestras tienen el mismo tamaño. Además cada valor de la primera muestra corresponde precisamente a un valor de la segunda muestra.
- b) Las muestras son independientes (M_x y M_y) y no necesariamente del mismo tamaño.

En el presente estudio, las pruebas de hipótesis se realizaron como a continuación se presenta en todos los casos.

1. Planteamiento de la hipótesis.

H_0 . $M_x = M_y$ (No existe diferencia entre ambas)

Ha. $M_x = M_y$ (Existe diferencia significativa entre ambas).

2. Escogemos el nivel de Significancia.

$$\alpha = 0.05\%$$

3. Criterio al descarte. Rechace H_0 si t_{α} se encuentra fuera del intervalo $(-t_{\alpha} 0.975 \text{ a } + t_{\alpha} 0.975)$, que para $(N_1 + N_2 - 2)$ = Grados de libertad, que así lo establezca.

4. Conclusión. Determine si existe diferencia significativa, o bien la poca significancia existente se debe al azar.

La fórmula que se utilizará al plantear H_0 . será:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

Donde... $S = \sqrt{\frac{N_1 S_1^2 + N_2 S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}$

Podemos utilizar también el siguiente procedimiento y la fórmula a utilizar será:

$$t = \sqrt{\frac{N_1 N_2 (N_1 N_2 - 2)}{N_1 + N_2}}$$

$$S = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{(N_1 - 1) S_x + (N_2 - 1) S_y}}$$

Esta muestra se utiliza cuando las muestras no son del mismo tamaño en el caso de ser las muestras del mismo tamaño la fórmula se simplifica de la siguiente manera:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{S_1 + S_2}} \sqrt{N}$$

Es importante mencionar que en ambos casos las fórmulas utilizadas nos van a conducir a los mismos resultados; en algunos casos serán muy aproximados.

De tal suerte que en este estudio los cálculos se han realizado utilizando ambas fórmulas; con el objeto de reducir el margen de error.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Alarcón Zurita C. y Rodríguez Vázquez M. TRATADO DE MEDICINA PRACTICA. MEDICINE., México, D.F., Mayo de 1982; Publicaciones Americanas de México; 1a. Edición; 15 pp.
2. Byrds Leavell; Thorup A. Oscar. HEMATOLOGIA CLINICA. Editorial Interamericana, 4a. Edición 1978; 290 pp.
3. Rodríguez Carranza Rodolfo. VADEMECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS T.1., Facultad de Medicina; Dirección General de Publicaciones UNAM. 1a. Edición 1984; 275 pp.
4. Eichholtz, Fritz. TRATADO DE FARMACOLOGIA. Madrid 1963; Editorial Aguilar, 2a. Edición. 113, 310 pp.
5. De Gruchy, G.C. HEMOPATIAS YATROGENAS. Monografías Médicas Marín. México, D.F. Editorial Marín, S.A. 1978. 76 pp.
6. Huguley, M. Charles; Jr. MD Atlanta. AGRANULOCYTOSIS INDUCED BY DIPIRONE A HAZARDOUS ANTYPIRETIC AND ANALGESIC. JAMA 189: 938 - 941 (Sept 21; No. 12) 1964.
7. Litter, Manuel; Doctor en Medicina. COMPENDIO DE FARMACOLOGIA Buenos Aires Argentina; Tercera Reimpresión 1978; Editorial El Ateneo., 464 pp.
8. Bevan A. Jhon. FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA., México, D.F., 2a. Edición, Editorial Harla 1982. 298 - 743 pp.
9. García Valdecasas, Fernando. FARMACOLOGIA. Madrid 1978; 7a. Edición, Editorial Espaxs; 192 pp.
10. Todd - Staford. DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO Madrid 1980; 6a. Edición., Salvat Editores; 127-258 pp.

11. L.P. Palva, and O.O. Mustala. DRUG - INDUCED AGRANULOCYTOSIS. Acta Médica Scand. Vol. 191; 121 - 124 pp.
12. I. Kantero; O. O. Mustala, and I. P. Palva. DRUG - INDUCED AGRANULOCYTOSIS WITH SPECIAL REFERENCE TO AMINOPHENAZONE. Acta Médica Scand. Vol. 192; 1972; 327 - 330 pp.
13. R. Candel. A. Morales. C. González. J.M. Cárdenas. ASPECTOS CLINICOS Y HEMATOLOGICOS DE LA AGRANULACITOSIS Sangre 24 (5-B) 1979; 828 - 835 pp.
14. Kosiner Benjamin., MD Nortin, Hadler. AGRANULOCYTOSIS FOLLOWING INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. JAMA, Sept 3; 1973, Vol. 225 No. 10, 1235 - 1236 pp.
15. Eero Niskanen., W.S. Tyler., Michael Symann. THE EFFECT OF NEUTROPENIA ON THE CELL CYCLE OF GRANULOCYTE PRECURSORS IN AN "IN VIVO" CULTURE SYSTEM. Blood. Vol. 43; Jan 1974.
16. G. Meuret., and T. M. Fliedner. NEUTROPHIL AND MONOCYTE KENETICS IN A BLOOD, IN A CASE OF CYCLIC NEUTROPHENIA. Blood. Vol. 43 No. 4 April 1974. 565 - 571 pp.
17. L. Greenberg Peter., and Stanley L. Schrier. GRANULOPOIESIS IN A NEUTROPHENIC DISORDERS. Blood. Vol. 41, No. 6 (June 1963) 753 - 768 pp.
18. Eunice Chaca Greene. RABBIT. BIOLOGICAL DATA; DIET; DISEASES OF THE RABBIT AND HEMOGRAM. American Philosophical Society, Vol. 27 Hafner Publishing C. 1963.
19. Conrad E. Marcel. Cumbie. G. William; and Carpenter. T. AGRANULOCYTOSIS ASSOCIATED WITH DISOPYRAMIDE THERAPY. JAMA. Oct. 20., 1978 Vol. 240 No. 17; 1857 pp.

20. J.S. Yudkin. CIBA-GEIGY, AMIDOPYRINE AND THE THIRD WORLD. Lancet., November 14., 1981. 1114 pp.
21. G.C. Hanson. Brentford, Midlesex., THE EFFECTS OF DRUGS ON THE BLOOD. Beedham Laboratories., In The Adverses Effects of Drugs., Editorial Girdwood. R.H. 1a. Edición 1971. 70 pp.
22. Iovine Enrique y Selva Atilio Alejandro. EL LABORATORIO EN LA CLINICA. Buenos Aires, Argentina; 1a. Edición 1975; Editorial Médica Panamericana. 13 - 25 pp.
23. Goodman S. Louis., Gilman Alfred. BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Editorial Internamericana; 5a. Edición 1978, 293 pp.
24. Herbert Arkin and Raymond R. Colton. TABLES FOR STATISTICIANS. 2a. Edición; Editorial Barnes Noble Books., 14 - 21 pp.
25. Meyer, L. Paul. INTRODUCTORY PROBABILITY AND STATISTICAL APLICATIONS. 2a. Edición., Editorial Addison - Wesley, Publishing Company. 282 - 307; 348 - 349 pp.
26. Murray R. Spiegel., Ph. D. TEORIA Y PROBLEMAS DE ESTADISTICA 1a. Edición 1970; Editorial Mc Graw - Hill; Apendice 111., 344 pp.
27. Snedecor. W.G. y Cochran. G.W. STATISTICAL METHODS. 6a. Impresión 1979. Compañía Editorial Continental, S.A., 53 - 93 pp.
28. Grant. L. Eugène y Leaven Worth, S.R. CONTROL ESTADISTICO DE CALIDAD. Primera Edición., Nov. 1984. Compañía Editorial Continental, S.A.
29. Goth. A. MD. FARMACOLOGIA MEDICA. Undécima Edición 1984. Ediciones Doyma., 336 - 350 pp.
30. Vlahov V, Bacracheva N. AGRANULOCYTOSIS AND DIPYRONE Lancet. November 18, 1989. Vol. 2 No. 8673; 1215 pp.

31. Castiglioni F., Brogginì M., Baratelli E., Battaglia A., Besozzi M., Gorini L. AGRANULOCYTOSIS CAUSED BY DIPPYRONE. Clinical Therapeutic. August 15, 1989. Vol. 130 No. 3-4; 179-183 pp.
32. Salama A., Schultz B., Kiefel V., Breitlaupt H., Mueller - Eckhardt C. INNUNE - MEDIATED AGRANULOCYTOSIS RELATED TO DRUGS AND THEIR METABOLITES. MODE OF SENSITIZATION AND HETEROGENEITY OF ANTIBODIES. British Journal Haematology. June 1989, Vol. 72 No. 2, 127-132 pp.
33. Craig A., Carrington P., Will A., Routledge RC., Houghton J. B., NORAMIDOPYRINE - INDUCED AGRANULOCYTOSIS CONSUMPTION COAGULOPATHY AND ACUTE PANCREATITIS. Medicine Clinical. 22 April 1989. Vol. 92 No. 15, 596 pp.
34. Hargis J.B., La Russa VF, Redmon J., Kessler SW, Wright DG., AGRANULOCYTOSIS ASSOCIATED WITH "MEXICAN ASPIRIN" (DIPYRONE) EVIDENCE FOR AN AUTOINMUNE MECHANISM AFFECTING MULTIPOTENTIAL HEMATOPOIETIC PROGENITER. American Journal Hematology. July 1989. Vol. 31 No. 3; No. 3; 213-215 pp.
35. Shiner E., Hershko C., CAUSES OF AGRANULOCYTOSIS IN A HOSPITAL POPULATION: IDENTIFICACION OF DIPPYRONE AS AN IMPORTANT CAUSATIVE AGENT. Journal Medicine Science 1983. Vol. 19; 225-229 pp.
36. Heith W., Heimpel H., Fisher A., Frickhofen N.: DRUG - INDUCED AGRANULOCYTOSIS: EVIDENCE FOR THE COMMITMENT OF BONE MARROW HEMATOPOIESIS. Scandinavian Journal Haematology 1985. Vol. 35, 459-468 pp.