

29-A
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

ESTIMACION DE FIBRINOGENO EN PACIENTES
CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN
EVOLUCION, TRATADOS CON ESTREPTOQUINASA.

TESIS PROFESIONAL

Que para optar por el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

MELVA MIRANDA CHAVEZ

1988

Cuautitlán Izcalli, Estado de México,

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.- INTRODUCCION	1
A. Objetivos	2
II.- GENERALIDADES	3
A. FIBRINOGENO	3
1. Características fisicoquímicas	3
2. Características fisiológicas	7
3. Características patológicas	11
4. Afibrinogenemia congénita	12
5. Hipofibrinogenemia congénita y adquirida	13
6. Hiperfibrinogenemia	14
7. Disfibrinogenemia congénita	14
8. Criofibrinogenemia	15
9. Fibrinógeno y estreptoquinasa en el infarto agudo del miocardio	15
III.- <u>MATERIAL Y METODOS</u>	28
A. MATERIAL	28
1. Población estudiada	28
B. METODOS	32
1. Procedimiento de la toma de muestras	32
2. Procedimiento para la cuantificación del fibrinógeno ..	32
a. Fundamento	33
b. Material	33

	Página.
c. Cálculos	34
d. Valores de referencia	36
3. Métodos estadísticos	36
IV.- <u>RESULTADOS</u>	38
V.- <u>DISCUSION</u>	51
VI.- <u>CONCLUSION</u>	53
VII.- <u>BIBLIOGRAFIA</u>	55

I.- INTRODUCCION

La morbimortalidad tan elevada del infarto agudo del miocardio (IAM), ha motivado una mayor atención por parte de los servicios de salud en el mundo. Actualmente se buscan alternativas que permitan disminuir las altas tasas de incidencia de este padecimiento (1,2).

La incidencia de muertes por IAM es debida a la pérdida de miocardio funcional, se observó mediante angiografía coronaria la presencia en el 81% de los casos, de trombosis oclusiva del vaso relativo al infarto (2,3,4); por este motivo es importante la restauración del flujo coronario en forma temprana del vaso ocluido por el trombo, para lograr la disminución de la necrosis miocárdica y el tamaño del infarto (2,3). La terapia trombolítica haciendo uso de la estreptoquinasa (EQ) en el IAM, fué iniciada hace aproximadamente 27 años (5), sin embargo; solo recientemente con el mejoramiento de técnicas de purificación en el laboratorio, se ha conseguido una mayor eficiencia en la trombolisis empleando este procedimiento (1,6). La actual terapia de reoclusión de las arterias coronarias ocluidas, mediante el uso de agentes trombolíticos como la EQ, administrados a través de un cateter intracoronario, representa el tratamiento de elección para el IAM, pero precisa de un equipo humano altamente entrenado en angiografía coronaria, médicos cardiólogos y médicos especialistas de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC) y de personal paramédico profesional de apoyo, además de que los elevados costos de la operación, limitan esta técnica a un número pequeño de pacientes; ésto ha hecho que se dirija la atención al estudio de los beneficios potencia

les de la instalación de la terapia trombolítica por vía endovenosa en las primeras horas después del inicio del infarto (7,9). De obtenerse una trombolítica eficaz en los pacientes a los que se les aplique dicha técnica, ésta tendrá mejores perspectivas de empleo, ya que no requiere angiografía coronaria, disminuyéndose los riesgos asociados a ella, pudiendo además aplicarse durante el tiempo de transporte en la ambulancia o bien en el lugar del inicio del infarto, con disminución del tiempo de evolución del infarto hasta la aplicación de la terapia y por lo tanto con beneficio para el paciente, permitiendo con esto una mejor alternativa terapéutica con menor costo y personal especializado, aplicable a una mayor cantidad de pacientes. En la actualidad se realizan estudios para adecuar la dosificación de la EQ y así mejorar la tasa de máxima recanalización coronaria de la arteria ocluida (7,9).

A. Objetivos.

En la presente tesis se estudió la acción de la estreptoquinasa acetilada (EQA) sobre el fibrinógeno plasmático de 16 pacientes de ambos sexos y de diferentes edades, a quienes se les aplicó por vía intravenosa y con control angiográfico, una sola dosis de 25 mg. (750 000 UI) en la UCIC del Hospital de Cardiología y Esneología (HCH) del Centro Médico Nacional (IMSS), con IAM de no más de 4 hrs. de evolución, realizando un seguimiento desde poco antes de la administración de la EQA hasta las 72 horas. El estudio cuantitativo se llevó a cabo empleando la técnica del "Fibrinocrito", en la Sección de Coagulación del Laboratorio General del mismo Hospital; esta técnica es la de uso en rutina.

II.- GENERALIDADES

A. FIBRINOGENO

El fibrinógeno fué descubierto por Denis en 1859 al estudiar las diferentes etapas del proceso de coagulación (10,11), Federiq lo aisló en 1877 (13), estudios posteriores revelaron su naturaleza proteica y que en el proceso de la coagulación es la proteína de más alta concentración (12, 14). Su concentración plasmática referida a proteínas es del 5% (14), a esta proteína de gran tamaño, se le ha designado como el factor número I de la coagulación (15).

1. Características fisicoquímicas:

El fibrinógeno está constituido por dos polipéptidos escindibles por trona bina, representándose así: $[\alpha(A)\beta(B)]_2$ (16,22); cuyo peso molecular es de alrededor de 340,000 daltons (14,17). El fibrinógeno es muy lábil e insoluble en agua y en soluciones salinas débiles, posee menor solubilidad que la mayoría de las proteínas plasmáticas y se precipita en forma de sal con una solución de sulfato de amonio saturado al 25%. Federiq demostró que también precipitaba a 56°C donnaturalizándose a esta temperatura y antes que las demás proteínas. Puede ser separado por electroforesis, localizándose entre las globulinas beta (β) y gama (δ), forma en el diagrama electroforético, el llamado gradiente de fi (ϕ) que surge como una punta en el lado proximal del pico β (11,13,14).

El fibrinógeno ha sido caracterizado, proponiéndose modelos moleculares con base a estudios de: microscopía electrónica, difracción de rayos X, modelado predictivo de la secuencia de aminoácidos, fisicoquímicos e hidrodinámicos; así como la orientación magnética (18,19). También se han empleado métodos inmunológicos para la localización de los lugares específicos de las regiones funcionales del fibrinógeno (19).

Köppel en 1970, empleando una técnica de tizado negativo por microscopía electrónica (20), propuso como modelo del fibrinógeno un dodecaedro pentagonal en forma esférica de 24 nm de diámetro (Fig. 1).

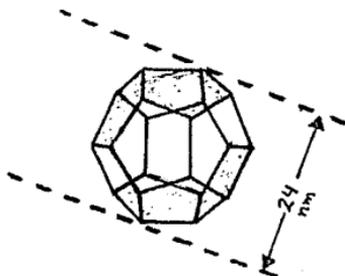


Fig. 1 modelo de Köppel para el fibrinógeno.

Dicho modelo es diferente al propuesto en 1959 por Hall y Slayter el cual tiene mayor aceptación; con base a estudios realizados por Weisel en 1981 (17) se proponen características más precisas del modelo de Hall Slayter.

La longitud del modelo propuesto por Weisel es de 450 \AA formada por siete nódulos globulares interconectados, cuya estructura alargada presenta cierta flexión molecular de pocos grados (Fig. 2).

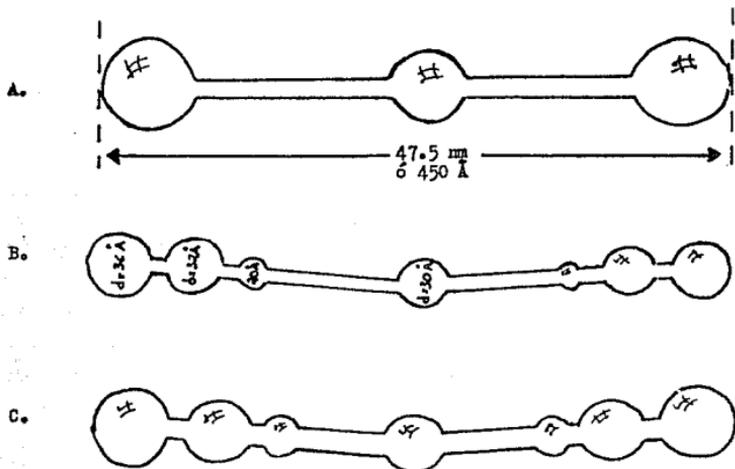


Fig. 2:

- A. Representación trinodal del modelo de Hall Slayter.
- B. Modelo de Weisel derivado de microscopía electrónica de cristales y microcristales, la molécula no es lineal, presenta una ligera curvatura. Su volumen es cerca de $1/3$ de la molécula hidratada.
- C. Versión hidratada del modelo "B".

En solución de sulfato de sodio o cianuro de bromo, el fibrinógeno posee una estructura dímera con tres cadenas polipeptídicas cada mitad, denominándoseles; α (alfa), β (beta) y γ (gama), sus pesos moleculares son de

Hasta 1979 se completaron las secuencias de aminoácidos en las cadenas del fibrinógeno, de las cuales la cadena α posee 610 aminoácidos, con una homología de alrededor del 10 por ciento con las otras cadenas; la β posee 461 aminoácidos y la cadena γ únicamente 411 aminoácidos; éstas dos últimas cadenas son altamente homólogas. Las escisiones plásmicas pueden ocurrir en las uniones lisil-arginil de las cadenas del fibrinógeno (22).

2. Características fisiológicas :

Aproximadamente el 75 por ciento del total de ésta proteína está presente en el plasma, habiéndose demostrado en muchos tejidos su presencia por técnicas inmunofluorescentes (21); estudios in vitro sugieren que aproximadamente el 11 por ciento de todo el fibrinógeno del compartimiento vascular sanguíneo está confinado en la superficie del eritrocito. La cantidad de fibrinógeno absorbido del plasma por los eritrocitos varía con el pH, e inversamente con el pCO_2 , reteniéndose más fibrinógeno a pCO_2 bajo (25). El fibrinógeno puede también ser esencial para la función plaquetaria normal y para restaurar heridas. Se ha observado fibrinógeno en la superficie plaquetaria, en el megacariocito y en los gránulos del tipo III. Aparentemente el fibrinógeno plasmático es diferente a éste, el ADF es un cofactor de el fibrinógeno en el proceso de la agregación de las plaquetas y posiblemente está involucrado en otras funciones plaquetarias (21,26,27). No existe fibrinógeno en el suero, pues se separa como fibrina en el proceso de coagulación (Fig. 4) (21, 27).

La coagulación de la sangre se produce por la interacción enzimática de los factores de la coagulación. Estas son proteínas plasmáticas que circulan en la sangre en una forma inerte o inactiva y que intervienen en los sistemas de la coagulación. Para que los sistemas funcionen se requiere también que estén presentes fosfolípidos y ciertos iones. Una lesión vascular inicia la activación de casi todos los factores, que de enzimas inactivas pasan a ser activas. Hay dos mecanismos diferentes mediante los cuales puede ocurrir la coagulación de la sangre y se les conoce como:

Mecanismo intrínseco
y Mecanismo extrínseco.

El punto final de toda una serie de reacciones secundarias de activación en cascada, por cualquiera de las vías antes mencionadas, es la formación de un coágulo insoluble de fibrina (Fig. 4) (21, 27).

Una lista de los factores de la coagulación y los sinónimos más comúnmente empleados se enumeran en la tabla 1.

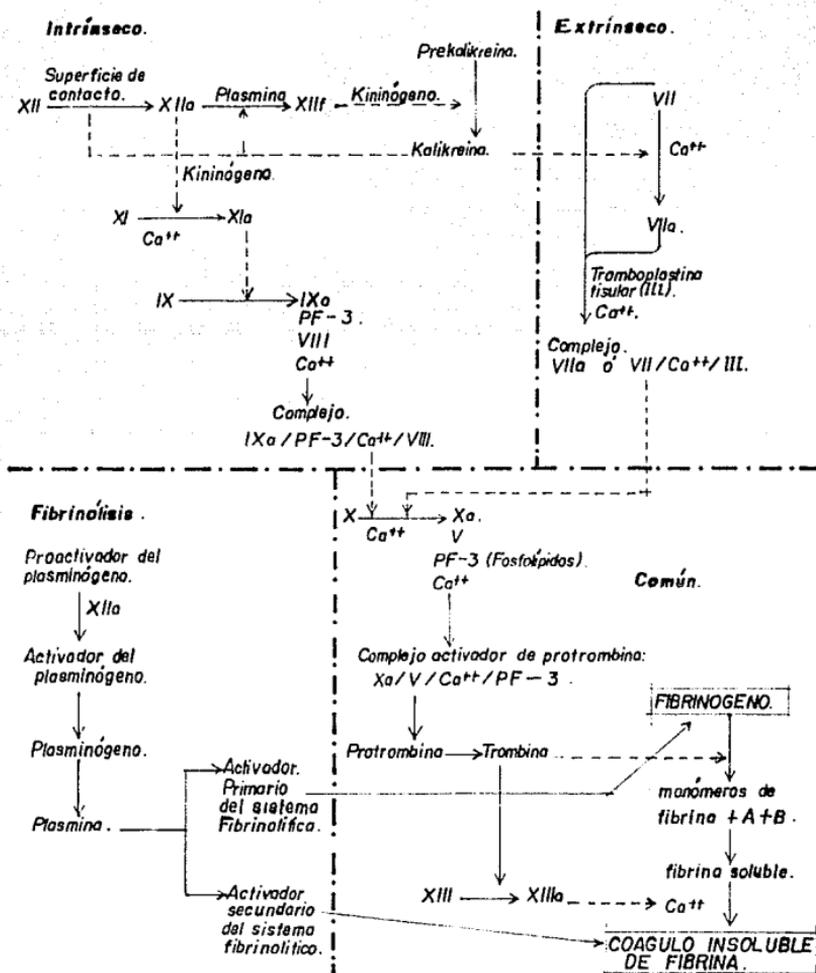


Fig. 4. Esquema del mecanismo de coagulación y del sistema fibrinolítico.

Tabla 1. Sinonimia de los factores de la coagulación:

Factor I	Fibrinógeno.
Factor II	Protrombina.
Factor III	Tromboplastina tisular.
Factor IV	Calcio.
Factor V	Proacelarina, Factor lábil, Globulina aceleradora.
Factor VII	Proconvertina, Acelerador sérico de la conversión de la protrombina, Factor estable, Autoprotrombina I.
Factor VIII	Factor antihemofílico, Globulina antihemofílica, Tromboplastinógeno, Cofactor plaquetario I, Factor tromboplástico A del plasma, Factor antihemofílico A.
Factor IX	Componente plasmático de la tromboplastina, Factor Christmas, Cofactor plaquetario II, Autoprotrombina II, Factor tromboplástico B del plasma, Factor antihemofílico B.
Factor X	Factor Stuart-Prover.
Factor XI	Antecedente plasmático de la tromboplastina, Factor antihemofílico C.
Factor XII	Factor Hageman.
Factor XIII	Fibrinasa, Factor estabilizador de la fibrina, Factor Laki-Lorand.
Kininógeno	Factor Fitzgerald, Factor Williams, Factor Flaujeac.
Prekalikreina	Factor Fletcher.
FF ₃	Lipoproteína intraplaquetaria.

Nota : Actualmente, ningún componente recibe el nombre de factor VI.

La concentración plasmática normal del fibrinógeno varía entre 160 a 450 mg/dl de acuerdo al procedimiento empleado en su determinación. A temperaturas superiores de 47°C pierde su actividad biológica (11,14,27). La vida media del fibrinógeno, medida con I^{131} resultó ser de 109 ± 13 hrs. (10,11,21), el fibrinógeno tiene prevalencia de cargas negativas sobre su superficie y su punto isoelectrico es a pH de 5.2 (28).

El sitio de síntesis del fibrinógeno son las células parenquimatosas del hígado (21,23,24,29) y existe evidencia indirecta de que los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF), posiblemente actúan como un control de retroalimentación, pudiendo constituir el mayor regulador en la síntesis del fibrinógeno (21).

Algunos investigadores consideran que el sistema retículo endotelial juega un papel importante en la síntesis del fibrinógeno (11). En cuanto al catabolismo, hay estudios que emplean fibrinógeno marcado isotópicamente, que revelan que la cinética del catabolismo es muy complicada (21,23,24), otras investigaciones en el hombre favorecen el concepto de que el fibrinógeno es catabolizado por descomposición proteolítica y que esta ocurre continuamente (21,30), no obstante, in vivo el catabolismo del fibrinógeno es desconocido (21).

3. Características patológicas:

Los niveles de fibrinógeno aumentan con la edad en los sujetos sanos y

y no se encuentran diferencias con el sexo (31). El fibrinógeno es esencialmente un agente que el organismo utiliza en mecanismos inmunológicos de defensa contra las invasiones microbianas. Existe evidencia de un aumento del nivel de esta proteína en la sangre tomada de un proceso inflamatorio; el estímulo se deriva de la desintegración de neutrófilos en la sangre circulante (11). Hay otros estados patológicos bien caracterizados en los cuales el fibrinógeno está implicado, como se describe a continuación.

4. Afibrinogenemia congénita:

La afibrinogenemia es una enfermedad hereditaria relativamente rara que no se liga al sexo. La afibrinogenemia congénita fué descrita por primera vez en 1920 por Rab y Salomon (30). Cierta cantidad de casos han sido el resultado de matrimonios consanguíneos, la enfermedad se manifiesta desde la infancia y a veces poco después de nacer, en forma de hemorragia umbilical. Parece que el desorden es transmitido por un gene recesivo autosómico pero por alguna razón, se han reportado más casos en varones que en mujeres, probablemente ocurra solamente en los homocigotos, en individuos que tienen ambos genes defectuosos. La característica principal de estos individuos es la falta total de fibrinógeno, este trastorno curiosamente se acompaña de menos hemorragias espontáneas, que algunas de las otras deficiencias hereditarias en los factores de la coagulación, sin embargo; después de una lesión importante, la hemorragia es grave, puesto que la sangre es totalmente inconagulable y se trata mediante infusión

de plasma rico en fibrinógeno, llegando a ser inmunológicamente resistentes algunos pacientes después de infusiones repetidas, en algunos casos forman anticuerpos al fibrinógeno. Aparte de la falta de fibrinógeno, el sistema de coagulación de estos pacientes parece funcionar normalmente, no encontrándose elevación en la actividad fibrinolítica (14,30,33).

5. Hipofibrinogenemia congénita y adquirida:

En general las hemorragias no amenazan la vida en estos casos, la cantidad de fibrinógeno puede descender a 10 mg/dl. En la afibrinogenemia congénita los heterocigotos supuestamente padecerían de hipofibrinogenemia, identificándoseles como portadores por un hallazgo en niveles bajos de fibrinógeno, siendo consanguíneos de los pacientes afibrinogénicos.

La hipofibrinogenemia puede ser causada por tres razones: a) por producción insuficiente, encontrándose dentro de éstas las hipofibrinogenemias congénitas y las adquiridas, siendo en el primer caso causadas por defectos genéticos y en el segundo, causadas por incapacidad del hígado para sintetizar fibrinógeno, como en los casos de enfermedad hepática grave y en complicaciones del embarazo entre otras; b) por excesiva destrucción causada por fibrinólisis y c) por excesivo consumo, por ejemplo en coagulopatías (14,30,33).

6. Hiperfibrinogenemia :

En éstas se encuentran elevados los niveles del fibrinógeno, hallándose valores desde 700 a 1000 mg/dl, estas elevaciones se observan en diversas situaciones como por ejemplo: a) en enfermedades inflamatorias en general: fiebre reumática y reumatismo articular agudo, b) tuberculosis, c) durante el tercer trimestre del embarazo, d) en crisis de gota, e) en fumadores, f) en daño tisular: quemaduras y traumas, h) en infarto miocárdico (33,34).

7. Disfibrinogenemia congénita:

Al final de la década de los sesentas, se describieron supuestas variantes genéticas del fibrinógeno, con modificaciones en la estructura primaria en pacientes que presentaban defectos de coagulación generalmente menores, este desorden familiar se ha referido como una desfibrinogenemia congénita y es una de las enfermedades llamadas moleculares. La desfibrinogenemia se advierte inicialmente durante ensayos clínicos de coagulación, en donde el grado de anormalidad puede variar entre miembros de la familia y en algunos casos puede coexistir el fenómeno de fibrinógeno normal y anormal en la coagulación. En la mayoría de las desfibrinogenemias existe un defecto funcional en el grado de agregación de los monómeros de fibrina, siendo este menor y ningún incremento en la actividad fibrinolítica se ha demostrado, ni la presencia de anticoagulantes circulantes. Las propiedades antigénicas del fibrinógeno en estos pacientes parecen ser normales.

Hampton y Garrison (35) describieron varias desfibrinogenemias de acuerdo a los síntomas de coagulación que los acompañan y son asintomáticos, con

sangrado anormal, trombosis o sangrado y trombosis. Es importante hacer no tar que en el plasma fresco de un solo donador normal se observa cierta heterogenicidad (14,27,30,35). En el fibrinógeno fetal, se observó que la cantidad de fosforo duplica la del adulto y el pH isoeléctrico es diferen te (36).

8. Criofibrinogenemia:

La criofibrinogenemia es un desorden raro; puede ocurrir en una forma pri maria idiopática o esencial, o en asociación con desordenes subyacentes tales como carcinoma, infecciones agudas o en enfermedades de la colágena. La criofibrinogenemia esencial, causa necrosis de las extremidades, gangrena de nariz, oídos, lesiones cutáneas y de los testículos, partes en donde la temperatura no es lo suficientemente alta para prevenir la precipitación; resultando una oclusión de los pequeños vasos por la proteína precipitada debido al frio, ésto se acompaña por necrosis tisular y por áreas de infartación. Aparentemente la severidad de las lesiones necróticas muestran una relación directa con la cantidad del crioprecipitado en el plasma (37).

9. Fibrinógeno y estreptoquinasa en el infarto agudo del miocardio:

De manera sistemática se ha buscado un tratamiento preventivo, o bién; reducir el impacto del IAM, dándole prioridad en la investigación cardiova gular. El mecanismo inductor del infarto no esta dilucidado, algunos estu

datos sugieren que el infarto miocárdico (IM) está compuesto de una área central de necrosis, rodeada por una zona límite isquémica (33,38). La naturaleza destructiva tanto de la isquemia miocárdica como de la necrosis subendocárdica se debe finalmente a que el oxígeno suministrado al tejido es insuficiente (39). Con los estudios derivados de la angiografía coronaria, se estableció la importancia de la trombosis coronaria como el detector más importante de la patogénesis del IAM (1-3), planteándose así la hipótesis de que el mecanismo que inicia la formación del trombo coronario probablemente se deba a la destrucción de la placa íntima ateromatosa y esto permita la agregación de plaquetas con la posible alteración de la morfología y la actividad de éstas al aumentar su adhesividad. El espasmo arterial coronario aunque no siempre presente en el IAM, puede deberse a la liberación de sustancias vasoactivas durante la agregación de plaquetas, existen además una serie de alteraciones en algunos de los factores de la coagulación y probablemente esté presente algún sistema fibrinolítico defectuoso (38-41).

La elevación del nivel de fibrinógeno y de monómeros complejos solubles de fibrina (40), pueden deberse a una variedad de estímulos, entre estos: a) como resultado de la necrosis del miocardio; el aumento de la concentración de fibrinógeno circulante es un indicador sensible pero inespecífico y momentáneo de daño tisular, b) el fibrinógeno aumenta del doble al triple en los tres a los seis días siguientes al IAM, recobrando su normalidad al cabo de un año (39,42,43). El aumento significativo en la concentración de fibrinógeno plasmático y por lo tanto de la viscosidad, así como

la reducción del flujo sanguíneo (39), propiciaría aparentemente un estado hipercoagulable en el IAM, proporcionándose de esta manera un manejo adecuado del paciente infartado, con la estreptoquinasa (EQ).

Como se mencionó es importante la restauración del flujo sanguíneo en el miocardio isquémico; en un intento de restablecerlo significativamente, se probó sobre ésta zona de isquemia potencialmente reversible fármacos como son: drogas inhibidoras de la actividad plaquetaria como: a) dipiridamol, b) sulfipirozona; fármacos que reducen los requerimientos cardíacos de oxígeno como: a) nitratos de propanolol, b) glucosa-insulina, c) potasio y d) hialuronidasa; medicamentos que disminuyen el edema y la inflamación del músculo y con sustancias que aumentan el metabolismo anaeróbico, no se obtuvieron los efectos deseados (3,7,38).

Cuando la reperfusión o sea, la restauración del flujo sanguíneo coronario en el miocardio isquémico, se realiza por medio de cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria (CIDAC), el infarto se interrumpe, no obstante; ésto es menos que ideal debido a su demora, puesto que el período óptimo es de menos de 3 horas y a su falta en general de disponibilidad (7,38,44); por lo tanto, se buscaron otros medios.

En 1978 se introdujo la técnica de recanalización mecánica no quirúrgica, de la arteria coronaria obstruida en el IAM, usando la técnica del cateter; ésta se realizó por medio del uso de un cateter afilado, dentro de un cateter guía, el cual se introduce selectivamente en el vaso obstruido a tra-

vés de su cateter guía colocado en la arteria coronaria obstruida. Los requisitos indispensables del uso de este procedimiento son: una amplia experiencia en el procedimiento, juicio y destreza para conseguir una elevada eficiencia y seguridad, factores que reducen fuertemente el empleo de éste (7).

El trombo coronario puede lisarse por acción de sustancias conocidas como fibrinolíticas, ya sean administradas directamente en la arteria coronaria trombada o bien intravenosamente; encontrándose entre las sustancias fibrinolíticas la EQ. Esta técnica puede proporcionar una alternativa para evitar la CIDAC (38).

Estreptoquinasa (EQ); Es una proteína excretada por el *Streptococcus* β hemolítico, cuya actividad fué reportada inicialmente por Tillet y Garner en 1933 (46), su peso molecular es de 47,408 daltones y su secuencia de aminoácidos fué descrita recientemente, posee 415 residuos, sugiriéndose que la estructura tridimensional probablemente contenga dos dominios similares plegados (Fig. 5) (47).

TABLA # 4.

NH ₂ -Ile-Ala-Gly-Pro-Glu-Trp-Leu-Leu-Asp-Arg-Pro-Ser-Val-Asn-Asn-Ser-Gln-Leu-Val-Val-		
1	10	20
Ser-Val-Ala-Gly-Thr-Val-Glu-Gly-Thr-Asn-Gln-Asp-Ile-Ser-Leu-Lys-Phe-Phe-Glu-Ile-		
21	30	40
Asp-Leu-Thr-Ser-Arg-Pro-Ala-His-Gly-Gly-Lys-Thr-Glu-Gln-Gly-Leu-Ser-Pro-Lys-Ser-		
41	50	60
Lys-Pro-Phe-Ala-Thr-Asp-Ser-Gly-Ala-Met-Ser-His-Lys-Leu-Glu-Lys-Ala-Asp-Leu-Leu-		
61	70	80
Lys-Ala-Ile-Gln-Glu-Gln-Leu-Ile-Ala-Asn-Val-His-Ser-Asn-Asp-Asp-Tyr-Phe-Glu-Val-		
81	90	100
Ile-Asp-Phe-Ala-Ser-Asp-Ala-Thr-Ile-Thr-Asp-Arg-Asn-Gly-Lys-Val-Tyr-Phe-Ala-Asp-		
101	110	120
Lys-Asp-Gly-Ser-Val-Thr-Leu-Pro-Thr-Gln-Pro-Val-Gln-Glu-Phe-Leu-Leu-Ser-Gly-His-		
121	130	140
Val-Arg-Val-Arg-Pro-Tyr-Lys-Glu-Lys-Pro-Ile-Gln-Asn-Gln-Ala-Lys-Ser-Val-Asp-Val-		
141	Leu 150	160
Glu-Tyr-Thr-Val-Gln-Phe-Thr-Pro-Asp-Asn-Pro-Asp-Asp-Asp-Phe-Arg-Pro-Gly-Leu-Lys-		
161	170	180
Leu-Thr-Lys-Leu-Leu-Lys-Thr-Leu-Ala-Ile-Gly-Asp-Thr-Ile-Thr-Ser-Gln-Glu-Leu-Leu-		
181	190	200
Ala-Gln-Ala-Gln-Ser-Ile-Ser-Asn-Lys-Asn-His-Pro-Gly-Tyr-Thr-Ile-Tyr-Glu-Arg-Asp-		
201	210	220
Ser-Ser-Ile-Val-Thr-His-Asp-Asn-Asp-Ile-Phe-Arg-Thr-Ile-Leu-Pro-Met-Asp-Gln-Glu-		
221	230	240
Phe-Thr-Tyr-Arg-Val-Lys-Asn-Arg-Glu-Gln-Ala-Tyr-Arg-Ile-Asn-Lys-Lys-Ser-Gly-Leu-		
"41	250	260
Asn-Glu-Glu-Ile-Asn-Asn-Thr-Asp-Leu-Ile-Ser-Leu-Glu-Tyr-Lys-Tyr-Val-Leu-Lys-Lys-		
261	270	280
Gly-Glu-Lys-Pro-Tyr-Asp-Pro-Phe-Asp-Arg-Ser-His-Leu-Lys-Leu-Phe-Thr-Ile-Lys-Tyr-		
281	290	300
Val-Asp-Val-Asp-Thr-Asn-Glu-Leu-Leu-Lys-Ser-Glu-Gln-Leu-Leu-Thr-Ala-Ser-Glu-Arg-		
301	310	320
Asn-Leu-Asp-Phe-Arg-Asp-Leu-Tyr-Asp-Pro-Arg-Asp-Lys-Ala-Lys-Leu-Leu-Tyr-Asn-Asn-		
321	330	340
Leu-Asp-Ala-Phe-Gly-Ile-Met-Asp-Tyr-Thr-Leu-Thr-Gly-Lys-Val-Glu-Asp-Asn-His-Asp-		
341	350	360
Asp-Thr-Asn-Arg-Ile-Ile-Thr-Val-Tyr-Met-Gly-Lys-Arg-Pro-Glu-Gly-Glu-Asn-Alg-Ser-		
361	370	380
Tyr-His-Leu-Ala-Tyr-Asp-Lys-Asp-Arg-Tyr-Thr-Glu-Glu-Glu-Arg-Glu-Val-Tyr-Ser-Tyr-		
381	390	400
Leu-Arg-Tyr-Thr-Gly-Thr-Pro-Ile-Pro-Asp-Asn-Pro-Asp-Asp-Lys-COOH		



Fig. 5. Secuencia aminoácida de la estreptoquinasa, probable estructura tridimensional.

El mecanismo de acción de la EQ comprende dos pasos: a) la EQ reacciona inmediata y estequiométricamente con el plasminógeno circulante, formando un complejo llamado activador de la enzima, entonces; éste complejo activa el plasminógeno restante, de éste modo causa la formación de la plasmina; una enzima proteolítica, tal enzima es inespecífica y actúa hidrolizando principalmente el fibrinógeno y a la fibrina, formando complejos solubles (1,7) Fig. 6.

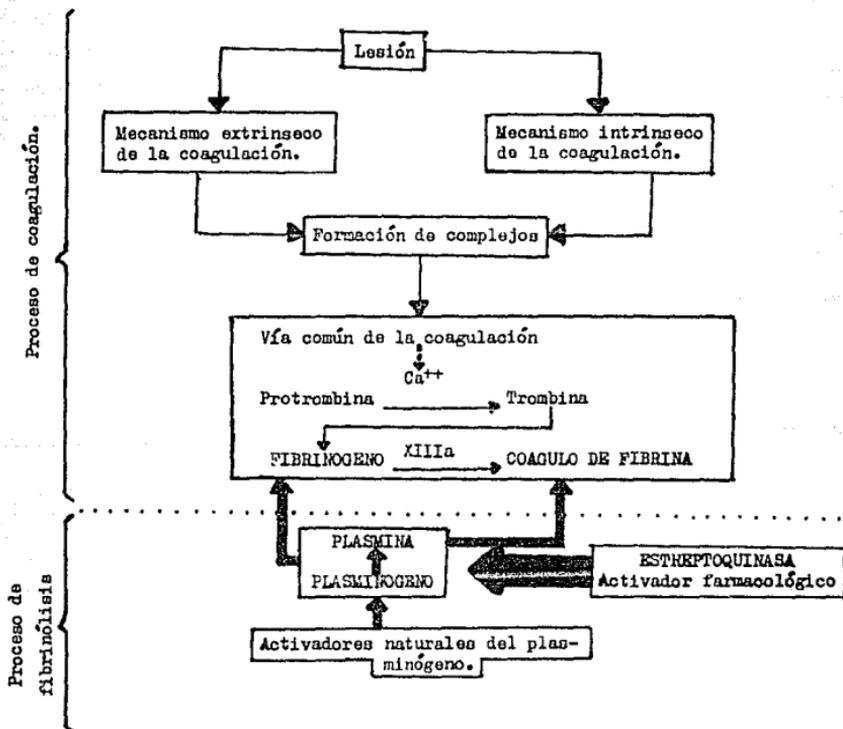


Fig. 6. Esquema simplificado del proceso de coagulación y de fibrinólisis.

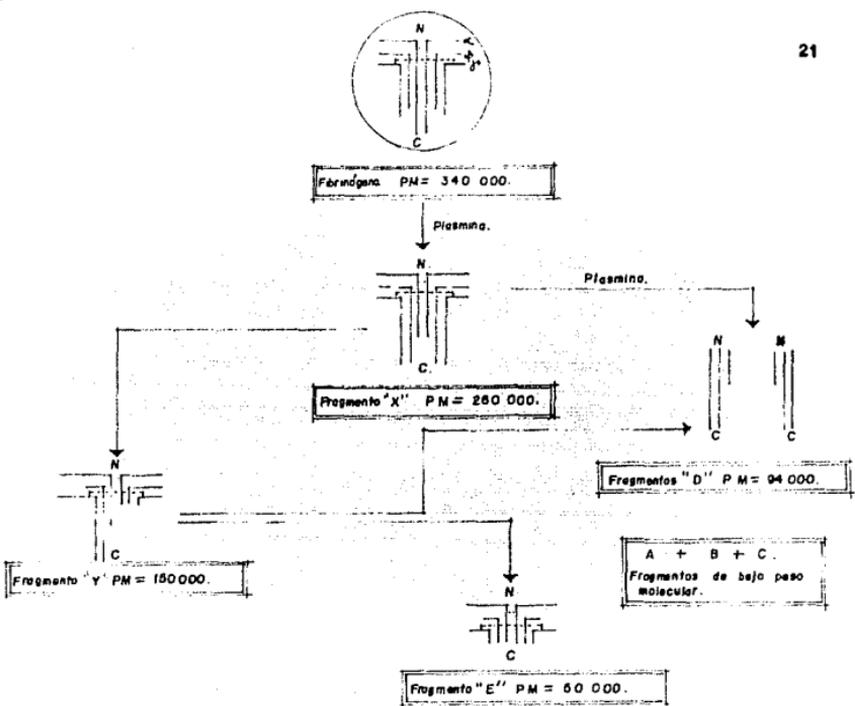
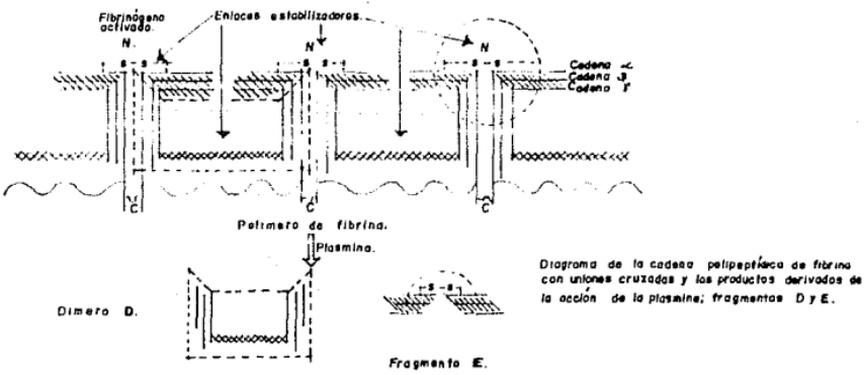


Diagrama de la acción proteolítica de la plasmina sobre el fibrinógeno. Los fragmentos X' y Y son productos tempranos de la degradación del fibrinógeno.



El metabolismo y excreción de la EQ no ha sido estudiado completamente (24,48); en pacientes con niveles elevados de anticuerpos antiestreptocócicos, el tratamiento con uroquinasa es el de elección.

En el año 1982 la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de EU, aprobó el uso de la EQ para el tratamiento de la trombosis de arteria coronaria asociada con el IAM, pero este medicamento debe administrarse solo después de la consideración cuidadosa, de las indicaciones y de las contraindicaciones (48,50). Durante la infusión del agente trombolítico el uso de otras drogas se debe controlar de acuerdo a la tabla 2.

Tabla 2. Administración de drogas.

ACEPTADAS	SIN ACEPTACION
Preparaciones digitálicas. Diuréticos. Antihistamínicos. Propoxifeno (analgésico). Acetaminofen (analgésico, antitérmico). Diazepam (psicoestabilizador, tranquilizante, hipnótico). Propranolol (en insuficiencia coronaria, antianginoso, antiarrítmico y antihipertensivo).	Anticoagulantes. Aspirina (analgésico antitérmico). Agentes antiplaquetarios. Dextrano (antitrombótico y expansor de volumen plasmático).

Existen otros factores que pueden influir la eficacia de la terapia trombolítica y que se enumeran a continuación en la tabla 3 (48).

Tabla 3. Factores que afectan la trombolisis.

Ubicación del trombo.	Los trombos en venas pequeñas o totalmente ocluidas son difíciles de lisar.
Duración del proceso trombótico.	Lesiones de más de 7 días, generalmente no se resuelven con terapia trombolítica.
Tamaño del trombo.	La disolución completa de los trombos es más difícil en trombosis masiva.
Inhibición del sistema fibrinolítico: concentración de inhibidores endógenos, disproteinemia.	Cuando los inhibidores endógenos están elevados anormalmente, los componentes del sistema fibrinolítico son disfuncionales, o se hallan presentes ciertas proteínas anormales y dan lugar a la activación inadecuada del sistema fibrinolítico.
Concentración de plasminógeno en el trombo.	Concentraciones elevadas de plasminógeno dentro del coágulo, produce completa disolución del trombo.
Temperatura corporal.	Las temperaturas corporales extrañas, reduce la eficacia del sistema fibrinolítico.

En 1946 se inició la investigación para el uso de la EQ en el hombre, Fletcher y Col. (5) fueron los primeros en administrar EQ intravenosamente en 1958 a pacientes con IAM y en 1979 Rentrop y asociados (51) fueron los primeros en usar la administración selectiva (transluminal) de EQ en el IAM, se le da el nombre de recanalización coronaria transluminal percutánea (RCTP). Por la experiencia obtenida, la RCTP puede brindar acción trombolítica más efectiva que la administración intravenosa. Las ventajas y desventajas, de ambas terapias tienden a balancearse entre sí, tabla 4 (7,9,52).

Tabla 4. Terapia con estreptoquinasa intracoronaria versus intravenosa.

Ventajas y desventajas (9).

I. EQ intracoronaria en el IAM, trombolisis directa (RCTP).	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Elevada tasa de éxito (60 al 80%). - Documentación angiográfica de oclusión y trombolisis. - Menor dosificación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Elevación del riesgo debido a la cateterización. - Carencia de facilidades y personal capacitado para la cateterización, en la mayoría de los hospitales. - Mayor incomodidad para el paciente. - Mayor gasto. - Demora del tratamiento al realizar la cateterización antes de proceder al tratamiento trombolítico.

II. EQ intravenosa en el IAM a corto plazo y a dosis elevadas.	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor aplicabilidad en hospitales y pacientes por ser más fácil de realizar, no requiere información angiográfica o cateterización coronaria, disminuyendo riesgo y costo. - Técnica menos invasiva. - Establecimiento más temprano de la terapia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sin documentación angiográfica oclusión y trombolisis. - Aunque produce los mismos efectos que la EQ intracoronaria, la tasa de éxito terapéutico se disminuye encontrándose entre 50 a 70 %. - Trombolisis disminuida, más lenta que la coronaria pues se produce entre los 35 a 60 minutos cuando es exitosa. - Aumento de riesgo de hemorragias por las dosis altas.

El inicio de la restauración temprana del flujo sanguíneo en la arteria coronaria ocluida, obtenida por cualquier vía; se acompaña de: a) alivio del dolor de pecho, b) normalización de los segmentos ST del electrocardiograma, c) preservación de la función miocárdica, con limitación del infarto, d) disminución no probada de morbilidad, e) mayor protección contra el reinfarcto y la angina crónica, disminuyendo las complicaciones en general, f) mejoría en algunos casos de la función ventricular izquierda a largo plazo (3,7,8,9).

La experiencia clínica tanto en el hombre como en animales, sugiere que la necrosis miocárdica irreversible, ocurre entre las 6 horas siguientes al inicio de los síntomas del IAM, quedando poco miocardio ileso después de este tiempo (9,38,56). Según se revela en un estudio, el porcentaje de re canalización, presenta tasas significativamente más elevadas de éxito en la restauración del flujo sanguíneo coronario a menor tiempo (3,7) tabla 5:

Tabla 5. Tasa de éxito en la reperfusión.

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas.	Porcentaje máximo de recanalización.
Menos de 3 horas	85 %
de 3 a 6 horas	76 %
más de 9 horas	70 %

No se requiere el angiograma post-tratamiento para determinar el éxito o fracaso de la trombolisis, si uno o más de los marcadores indirectos o no agresivos de la reperfusión coronaria proporcionan esta información, e in cluyen:

- La determinación seriada y temprana de la enzima creatinín fosfoquinasa (CPK) entre las 9 a 14 horas del inicio de los síntomas del infarto, ele vándose 8 o más veces arriba de lo normal: siendo el indicador más

importante de la eficiencia de la terapia trombolítica hasta ahora disponible.

- Cambios rápidos del trazo del electrocardiograma al rango normal del segmento ST, pocos minutos después de la trombolisis. Este marcador es menos preciso que la determinación seriada de CPK, puesto que en algunos pacientes puede permanecer alterado el segmento ST.
- Arritmias de reperfusión y repentino alivio del dolor de pecho, éstos son indicadores menos confiables que el electrocardiograma o la enzima CPK, pues ocurren menos consistentemente (9).

Las complicaciones que pueden surgir en la trombolisis con EQ son: a) sangrado excesivo principalmente en el sitio de punción, encontrándose asociados otros sitios con la heparinización, siendo en general pasajeros y sin secuelas, b) arritmias ventriculares de reperfusión, generalmente manejables por medio de medicación, c) reacciones alérgicas, d) shock cardiogénico y e) perforación del bazo (6,48). Es necesario el manejo continuo de éstos pacientes después de la trombolisis, pues aún son susceptibles a la angina crónica, el reinfarto, la reoclusión y la muerte repentina; son sometidos a una terapia bien definida: primero heparina, para después continuar con agentes anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios a largo plazo como medida preventiva (3,48,54).

Se precisan más estudios con el fin de determinar el impacto real sobre

la mortalidad y los efectos a corto y largo plazo, así como para determinar el lugar adecuado, duración y dosis óptima de aplicación de esta nueva modalidad terapéutica, intracoronaria e intravenosa, en el manejo del IAM en el futuro y que actualmente se hallan en desarrollo (2,3,48, 55).

Algunos investigadores sugieren la posibilidad de combinar la trombolisis arterial coronaria directa y la cirugía cardíaca, ya que observaron que la mayoría de los pacientes mantenían cierta obstrucción coronaria después de la trombolisis; la isquemia miocárdica restante provenía de la estenosis de la arteria en el sitio de la implantación previa del trombo. Como los reportes muestran un progreso significativo de la función miocárdica en las áreas infartadas, con estabilización clínica; la trombolisis proporciona la oportunidad de mejorar al paciente y así la cirugía será menos arriesgada, pudiendo restaurarse la función y aumentar el flujo sanguíneo en el miocardio (4,44).

III.- MATERIAL Y METODOS

A. MATERIAL

1. Población estudiada

El estudio se realizó en 16 pacientes derecho habientes del IMSS de ambos sexos, de ellos catorce eran hombres y dos mujeres y sus edades fluctuaron entre 39 y 63 años para los hombres y de 65 años en las mujeres, todos presentaron IAM transmural y fueron hospitalizados en la UCIC, quienes llenaron los requisitos para el protocolo de "Reperfusión Urgente Mediante Trombolisis" y los criterios usados en la elección para su inclusión en la terapia trombolítica, presentan a continuación.

Criterios para la elección de pacientes:

- Se seleccionan pacientes en los cuales la terapia trombolítica pueda ser iniciada dentro de las 4 horas del comienzo del IAM y que no presenten lo siguiente.
- No estén tomando anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.
Tener Historia Clínica completa:
- Los pacientes deben ser menores de 70 años.
- Si tienen más de 60 minutos de dolor isquémico.
- No hayan sufrido procedimientos quirúrgicos en los diez días previos y
- Sangrado gastrointestinal activo y

- Úlcera péptica activa, colitis ulcerativa o diverticulitis.
- No deben presentar trombocitopenia y
- Endocarditis bacteriana y
- Trauma reciente con posibles lesiones internas o externas, incluyendo resucitación cardiopulmonar, tampoco
- Accidente cerebrovascular (ACV) en los pasados 6 meses y
- En pacientes con enfermedades avanzadas o terminales como el cancer, o en
- Hipertensión severa,
- Insuficiencia hepática, renal aguda o crónica,
- Lesiones ulcerativas cutáneas o de mucosas.
- Historia de reacción alérgica severa al agente trombolítico.
- Durante el embarazo y en niños pues su seguridad no ha sido establecida.
- No puede administrarse en los 10 primeros días después del parto.
- Que no se les haya hecho biopsia de órganos recientemente.
- Presenten contraindicaciones a la cateterización: historia de reacción alérgica al medio de contraste, etc.
- Cambios electrocardiográficos en los que la onda Q patológica sea compatible con IAM transmural.
- Realización de pruebas de laboratorio: TT, TTP, TP y plaquetas antes de la intervención, con el fin de detectar defectos hemostáticos.

El examen físico incluye:

- Tensión arterial.
- Pulso periférico.
- Temperatura corporal.
- Frecuencia cardiaca.

- Exploración del abdomen (sin hepato ni esplenomegalia), extremidades superiores e inferiores, cabeza, cuello y torax (7,48).

Después de la explicación del procedimiento, el paciente da su consentimiento por escrito, en seguida se le prepara en Hemodinamia para la o esterización, usando la técnica de Judkins (32) por vía transcutánea fe moral. Se esteriliza la zona primero con solución jabonosa, se lava, en juga, seca y después se aplica isodine en solución o bien merthiolate o yodo, anestesiándosele localmente; se introducen dos cateteros, uno en la vena femoral para la administración de la EQ y toma de muestras y el otro en la raíz aórtica para realizar la coronariografía selectiva bi lateral y poder verificar los efectos de la fibrinolisis sobre la obstrucción antes y después de la fibrinólisis.

La EQA cuya presentación es en frascos con liofilizado de 5 mg. es hidratada con 5 ml. de solución salina estéril momentos antes de la aplicación, procurando evitar la agitación vigorosa así como la formación de espuma. A través del cateter venoso se aplica la solución de EQA a una dosis única de 25 mg., equivalente a 750 000 UI. El tiempo de infusión es de 10 min. administrándose de manera constante. Se toman muestras de sangre por vía venosa cada diez minutos, durante un período de 60 minutos, para la cuantificación del fibrinógeno. A cada 15 minutos durante una hora, se realiza una angiografía de la arteria coronaria relacionada con el infarto. Se toman otras muestras sanguíneas cada 60 minutos durante 2 horas y después cada 4 horas por 48 horas, para la determinación

de TT, TTP y P, los electrocardiogramas y el control enzimático se realizan cada 4 horas durante 48 horas para evaluar la reperfusión. Las camisas arterial y venosa colocadas en la ingle, se mantienen en posición y se retiran cuando el perfil de coagulación se corrige en dos veces respecto al testigo. Se efectúa una recanalización entre los 8 a 10 días después del evento agudo, para analizar el éxito total, parcial o la posibilidad de reoclusión y decidir la necesidad de cirugía de revascularización o Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP).

B. METODOS

1. Procedimiento de la toma de muestras:

En tubos de vidrio que contienen 0.1 ml. de la solución de citrato de sodio al 3.8 %, se reciben las muestras de sangre tomadas del cateter implantado en la vena femoral derecha del paciente, agregando 0.9 ml. de sangre, se tapan y se mezclan por inversión suave, debiendo identificar cada tubo anotando los siguientes datos: nombre del paciente, fecha, hora de la toma de la muestra y número de la muestra.

Para el control de los niveles de fibrinógeno plasmático, se necesita tomar siete muestras de sangre en el lapso de una hora. La primera toma se hará previa a la administración de EQ, a continuación de la dosificación de la EQ y cada 10 minutos se tomará una muestra, hasta llegar a 60 minutos. Las siguientes tomas serán a las 6, 12, 24, 48 y 72 horas.

Las muestras se centrifugan durante 15 minutos a 3000 rpm, separándose el plasma sanguíneo. En caso necesario los plasmas se pueden guardar en el refrigerador a una temperatura de 4°C para continuar al día siguiente con el procedimiento.

2.- Procedimiento para la cuantificación del fibrinógeno.- se emplea la técnica de Foster y colaboradores (57), modificada por Ruiz Reyes (58).

a. Fundamento:

El fibrinógeno es una proteína plasmática, que precipita a $56^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, por medio de ésta propiedad física se determina la cantidad de fibrinógeno en pequeñas porciones de plasma.

b. Material:

- Centrifuga microcapilar, International Micro Capillary Centrifuge, modelo MB-IRC.
- Tubos capilares sin heparina de 75 mm.
- Ocular de microscopio 10X.
- Reglilla con microescala.
- Mechero.
- Centrifuga modelo Type BHG 1100.
- Regla.

- Solución de Citrato de sodio al 3.8 %.
- termómetro de -10°C a 110°C .
- Baño a temperatura constante a $56^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, EM Modern Scientific Research.

En tubos capilares de vidrio sin heparina marcados a 3.5 cm, se toma el plasma del paciente, preparando también un plasma testigo (mezclas de plasmas obtenidos de pacientes sin cardiopatía del Hospital General del CMR, IMSS), todas las pruebas se hacen por duplicado; se obtura el extremo opuesto al del llenado, procediéndose a centrifugar el capilar en una centrífuga para microhematocrito durante 30 segundos, se retiran los capilares y se obtura el otro extremo del capilar.

Los capilares así preparados, se colocan dentro de un tubo con agua a 56°C y se ponen en el baño de agua a temperatura constante de $56^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, durante 15 minutos teniendo cuidado de que el nivel del agua, sobre pase el del plasma que está en los capilares, consiguiendo así un calentamiento uniforme. Transcurrido el lapso de tiempo indicado, se sacan los capilares y se centrifugan durante 3 minutos; el fibrinógeno precipitado se deposita en el fondo del capilar. El tubo capilar se introduce en la canaladura de la reglilla con la microescala y se observa con un ocular de microscopio de 10X invertido, haciendo coincidir el fondo del tubo capilar con el cero de la escala, se mide la altura del precipitado del fibrinógeno (APF), cuidando que el cero siga coincidiendo con el

fondo del tubo, se mide la altura del plasma (AP) (diagrama del método)

c. Cálculos:

$$\text{fibrinocrito} = \frac{\text{AFP} \times 100}{\text{AP}} = \% \text{ de fibrinógeno precipitado.}$$

donde:

AFP = altura del precipitado de fibrinógeno.

AP = altura del plasma.

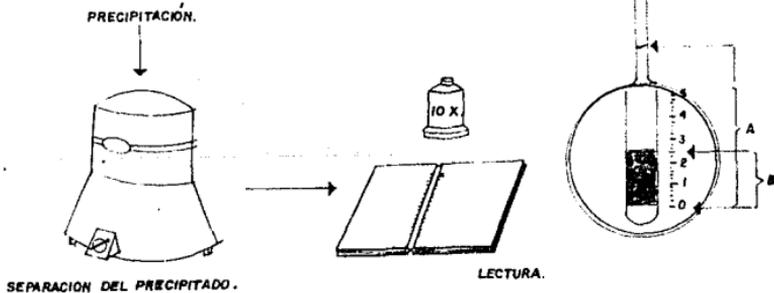
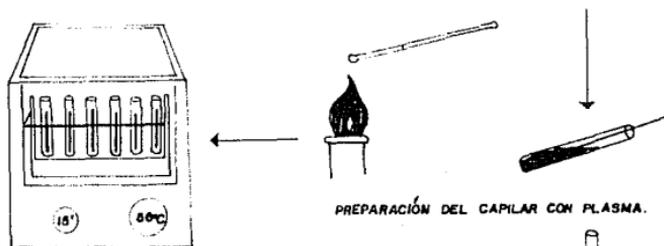
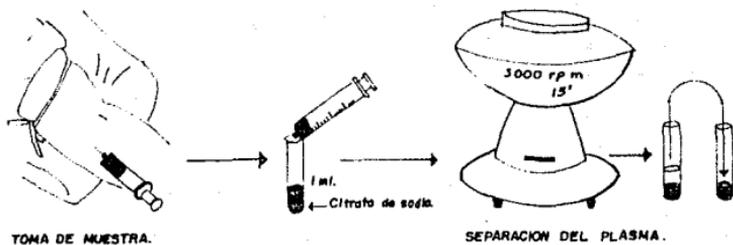
Para convertir el fibrinocrito a mg/dl de fibrinógeno se multiplica por una constante de calibración que en este caso es de 58.57, obteniéndose entonces el valor del fibrinógeno en mg/dl.

d. Valores de referencia: de 200 mg/dl a 400 mg/dl.

Empleando muestras de plasma normal, se hicieron determinaciones de la concentración de fibrinógeno, para diferentes diluciones: sin diluir, dilución 1:2, 1:4, 1:8.

Métodos estadísticos:

Con el fin de evaluar las características metodológicas de la técnica de análisis del fibrinógeno se empleó una mezcla de plasmas sanguíneos



A = Altura del plasma.
B = Altura del fibrinógeno.

DIAGRAMA DEL METODO.

Procedimiento desde la toma de muestra hasta la cuantificación del fibrinógeno.

de pacientes sin cardiopatía isquémica; con el cual se preparan diluciones en suero fisiológico a los que se determinó su concentración. Con los resultados obtenidos se realizaron las siguientes pruebas estadísticas: valor promedio (\bar{X}), error estándar (EE), desviación estándar (S), coeficiente de correlación de Pearson (r) y se calculó la línea de regresión (59,60,61); pudiéndose evaluar con ésto su sensibilidad, linealidad, límites de confianza y para conocer su reproducibilidad se introdujeron plasmas control junto con las muestras analizadas, de este modo se puede construir una carta de control de calidad (62).

Probada la bondad de la técnica se procedió al análisis de las muestras plasmáticas seriadas de los pacientes. Con los resultados obtenidos se determinaron promedios, desviación y error estándar, se realiza la prueba de normalidad de datos (D'Agostino), análisis de varianzas de Snedecor (F) diferencia de medias (t de Student) y porciento de variación (59,60,63).

IV.- RESULTADOS

En el cuadro número 1 se presentan los resultados en mg/dl de la cuantificación del fibrinógeno plasmático en 16 pacientes con IAM, de la UCIC, del HCN; los datos registrados son los promedios de los análisis realizados en cada muestra procesada, indicándose en el cuadro el paciente al que se le efectuaron los estudios y los tiempos en los cuales se tomó la muestra.

Cuadro 1.													
Niveles plasmáticos de fibrinógeno en pacientes tratados con aspirina (mg/dl).													
Tiempo de la toma de la muestra.													
Nº	Nombre	Basal	0min	20min	30min	40min	50min	60min	8hrs	12hrs	24hrs	48hrs	72hrs
1	FFG	—	217	178	142	108	90	90	90	106	149	—	—
2	HPT	—	178	140	126	114	102	90	80	98	128	193	200
3	FJCP	—	140	80	60	47	37	34	70	88	134	247	—
4	ECC	293	148	142	136	130	130	131	137	141	185	207	—
5	JLRM	267	190	171	164	157	157	157	157	156	160	232	313
6	JRP	250	210	172	154	147	133	123	125	131	158	194	228
7	FRA	185	110	105	100	96	92	92	100	110	128	232	325
8	MRN	108	110	76	68	68	67	67	76	82	102	149	164
9	JAVET	220	124	101	97	94	90	84	103	121	130	190	234
10	JFVR	185	89	92	91	90	102	101	102	107	144	204	—
11	PFE	193	88	82	80	78	80	83	86	90	100	137	175
12	JSV	—	102	95	88	90	93	94	105	107	119	190	263
13	JAM	204	180	167	168	168	169	170	139	147	165	274	345
14	JPR	228	135	90	90	89	91	92	99	115	153	227	290
15	JCD	198	100	78	74	74	74	74	93	113	145	200	233
16	RCV	221	85	177	174	170	170	170	180	199	245	300	318

En el cuadro número 2 se encuentran concentrados los promedios de los grupos de las muestras analizadas, de acuerdo al tiempo de la toma; en él se advierte: a) que los valores promedio de la toma basal y el de las mezclas de plasmas provenientes de pacientes sin cardiopatía, aún cuando hay diferencia ésta no es significativa estadísticamente; b) hay un descenso rápido en los promedios, de la concentración de fibrinógeno inicial en la primera hora posterior a la administración de la BPA del 52 %; c) a partir de este momento hay un aumento gradual, hasta casi restablecerse la concentración inicial del fibrinógeno a las 48 horas de haberse iniciado el tratamiento con la fibrinolisisina y d) se presenta un aumento del 21 % respecto al valor basal, a las 72 horas. En la figura 8 se tiene un resumen gráfico de lo descrito anteriormente.

En el cuadro número 2 también se registran los datos necesarios para contrastar la normalidad de las muestras y las diferencias existentes entre los grupos respecto al basal y el nivel de significación estadística de acuerdo a las pruebas de: D'Agostino, Snedecor y Student respectivamente. En los cuadros números 3 al 7 se encuentran anotados los criterios observacionales de los: a) antecedentes de riesgo coronario de los pacientes estudiados, b) datos de ingreso c) políticas de tratamiento, d) datos de tratamiento y e) datos de mejoría; criterios que tienen características clínicas que salieron del objetivo de la presente tesis pero, que pueden aportar elementos para futuras investigaciones.

Cuadro N° 2.

Niveles plasmáticos de fibrinógeno en pacientes tratados con estreptoquinasa.
(mg/dl).[†]

Muestra	Tiempo de toma de la muestra.	Promedio \pm error estándar $\bar{X} \pm E.E.$ (mg/dl).	Límites de confianza $\times 1.25$ (mg/dl).	D' Ajostino.	Análisis de varianza F.	Porcentaje de variación. (%).	t de student. (P). ^{††}
Basal	0 minutos.	228.7 — 207.5	144 — 292	0.2784 N	—	0.0	—
1	10 minutos.	160.5 — 132.5	80 — 234.	0.2862 N	<0.01	-31.6	<0.001
2	20 minutos.	132.1 — 111.9	41 — 203.	0.2765 N	<0.01	-44.3	<0.001
3	30 minutos.	122.7 — 103.3	36 — 190.	0.2830 N.	<0.01	-48.1	<0.001
4	40 minutos.	116.3 — 97.7	33 — 181.	0.2849 N	<0.01	-51.0	<0.001
5	50 minutos.	114.4 — 95.6	30 — 180.	0.2737 N	<0.01	-52.0	<0.001
6	60 minutos.	112.4 — 93.6	27 — 179.	0.2704 N	<0.01	-52.7	<0.001.
7	6 horas.	116.6 — 101.4	48 — 170.	0.2706 N	<0.01	-50.0	<0.001
8	12 horas.	126.5 — 111.5	59 — 179	0.2850 N	<0.01	-46.3	<0.001
9	24 horas.	154.6 — 137.4	77 — 218	0.2376 N	<0.01	-32.9	<0.001
10	48 horas.	230.2 — 205.8.	123 — 313.	0.2812 N	N.S.	-0.1	N.S.
11.	72 horas.	280 — 248	163 — 378	0.284 N	<0.05	+21.0	<0.05
Muestra de plasmas de pacientes sin cardiopatía isquémica. +++		222.2 — 219.8	174 — 268	0.2843 N	<0.01 ⁺⁺	+1.4 ⁺⁺	N.S.

r = 10 Pacientes.

N.S = No significativo.

†† Respecto a la muestra basal.

N = Normal.

+++ n = 20.

Acción de la EQ sobre los niveles plasmáticos de fibrinógeno en pacientes con IAM.

+EE
 \bar{X}
 -EE

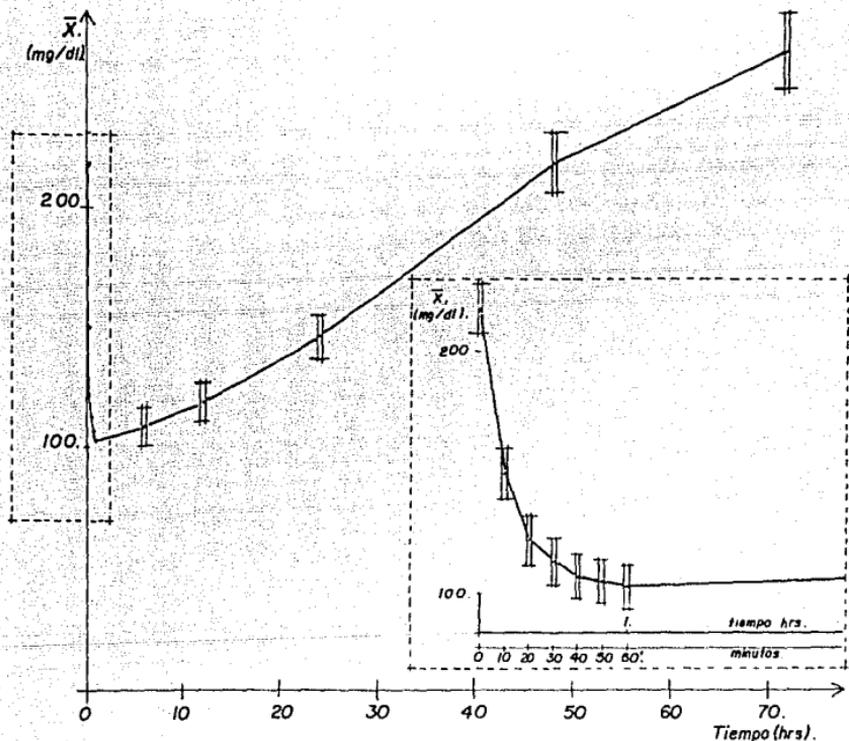


Fig. 8. Promedios de las concentraciones de fibrinógeno en mg/dl, obtenidos de los pacientes contra tiempo en horas. El cuadro punteado muestra una ampliación, graficando el tiempo en minutos.

Cuadro número 3.

Criterios observacionales de pacientes con IAM.

(Factores de riesgo coronario, % de incidencia)

	n	Alcohol- ismo.	D.M.	Dieta CHOS. grasas	Edad (35-70)	Estres	Hem- ocia.	Hiper- tensión -mia	Hiper- tensión	Hiper- tensión	Obes- idad	Perse- nalidad A	Seden- tari- smo	Sexo	Tabaquis- -mo
♂	14	42.8	64.3	14.3	100	71.4	35.7	14.3	21.4	7.1	42.8	28.6	50	100	78.6
♀	2	0	0	0	100	0	100	0	0	0	0	0	100	0	100.

D.M. = Diabetes Mellitus.

Cuadro número 4.
Criterios observacionales de pacientes con I A M.
(Datos de ingreso)

Datos del paciente.				Datos de ingreso.				
Nº	Paciente.	Sexo	Edad (años)	Daño miocardio inicial.	Tiempo evolución del IMA (hrs:min)	Concentración Basal de Fibrinogeno (mg/dl).	Hemoglobina y hematocrito Basal.	Valor basal de glucosa (mg/dl)
1	F.F.G.	M	58	90% obstrucción en C.D. 90% " " en DP.	4 : 00	S.D.	—	134.
2	H.P.T.	M	45	100% obstrucción en D.A.	2 : 30	S.D.	—	181.
3	F.J.C.P.	M	61	S.D.	3 : 45	S.D.	—	182.
4	E.C.C.	M	63	100% obstrucción en D.A.	3 : 30	293	19.9/—	267
5	J.L.R.M.	M	54	100% obstrucción en C.D. 100% obstrucción en D.A. segmento 2.	3 : 00	267	19.6/60	187.
7	F.R.A.	M	47	100% obstrucción en D.A.	2 : 00	185	—	S.D.
8	M.R.N.	M	60	S.D.	4 : 40	168.	—	S.D.
9	J.V.E.T.	M	53	100% obstrucción en D.A.	3 : 50	228	—	166.
10	J.F.V.R.	M	39	100% obstrucción en D.A.	2 : 40	185	19.5/61	201.
11	P.F.E.	M	60	S.D.	3 : 00	193	—	S.D.
12	J.S.V.	M	56	100% obstrucción en C.D.	3 : 00.	S.D.	—	S.D.
13	J.A.M.	M	45	100% obstrucción en C.I. (circunstancial).	4 : 00.	204	—	S.D.
15	J.C.D.	M	51	100% obstrucción en C.D. tercio proximal. 100% obstrucción en C.D. tercio proximal.	4 : 30.	198	—	93.
16	R.C.V.	M	56	100% obstrucción en C.D. segmento 2.	3 : 30.	221.	—	S.D.
6	J.R.P.	F	65	100% obstrucción al paso del carotídeo.	4 : 00	250	—	S.D.
14	J.P.R.	F	65	100% obstrucción en C.D. tercio proximal. 90% obstrucción en D.A. tercio proximal.	2 : 30	228.	—	S.D.
	♂	14	$\bar{X}=53$	11 con obstrucción; 3 S.D.	$\bar{X}=3 : 25$	$\bar{X}=214.$	—	—
	♀	9	$\bar{X}=65$	2 con obstrucción.	$\bar{X}=3 : 15$	$\bar{X}=239.$	—	—

CD = CORONARIA DERECHA
DP = DESCENDENTE POSTERIOR

D.A. = DESCENDENTE ANTERIOR. S.D. = SIN DATO.
C.I. = CORONARIA IZQUIERDA.

Cuadro número 5.
 Criterios observacionales de pacientes con IAM.
 (Políticas de tratamiento)

Nº	Sexo	Paciente	Dosis (mg)	Tiempo de administración (min)	Tratamiento: Medicamentos administrados.													
					Vaso dilatador coronario	Antianginoso	Anticoagulante intravenoso	Bloqueador β adrenérgico	Anestésico	Antiarrítmico	Analgésico narcótico	Anticoagulante oral	Antihistamínico	Antidiabético	Diurético	Antiarritmico		
1	♂	FFG.	25	SD	X	X	X											
2	♂	HPT.	25	15'	X	X	X	X	X								X	
3	♂	FJCP	25	5'	X	X	X				X	X	X	X	X	X	X	X
4	♂	ECC.	25	5'	X	X	X											X
5	♂	JLRM.	25	10'	X	X	X										X	
7	♂	FRN.	25	SD	X	X	X					X	X					
8	♂	MRM.	25	5'	X	X	X		X		X						X	X
9	♂	JVET.	25	15'	X	X	X		X					X				X
10	♂	JFVR.	25	SD.	X	X	X	X	X			X						
11	♂	PFE	25	SD	X	X	X		X									X
12	♂	JSV	33.3	15'	X	X	X				X		X		X			
13	♂	JAM.	25	15'	X	X	X					X						
15	♂	JCD.	25	10'	X	X	X	X	X			X	X					X
16	♂	RCV	25	10'	X	X	X					X		X	X			
6	♀	JRP	25	10'	X	X	X						X		X			
14	♀	JPR	25	SD.	X	X	X											
	♂	—	—	—	100%	100%	100%	21.4%	42.8%	14.2%	50%	35.7%	21.4%	35.7%	28.5	28.5%		
	♀	—	—	—	100%	100%	100%	0%	0%	0%	0%	50%	0%	30%	0%	0%		

Cuadro número 6.
Criterios observacionales de pacientes con IAM.
(Datos de tratamientos)

Paciente N.º.	Medicamentos Administrados						Patología asociada al IAM, posttratamiento.			
	Cardio- nicos	Amino sin- pático. Mimético.	Tranquil- izante, relajante	Hipoglice- mizante.	Anti hipot- ensor	Vaso- dilador periféri- co.	Sangrado	Problemas vasculares	Reinfarto.	Otras complicaciones.
1							—	—	—	—
2							≥32 hrs en el sitio de punción.	—	—	—
3							—	Pruritos en E. A. vómitos, he- morragia cerebral.	≥24 hrs del E. A. Llamada he- parma 19 hrs	Alteraciones neurológicas 15 días para, 19 días infección de vías respiratorias
4	X	X					—	—	5º día del E. A. Idomigol	3º día insuf. cardíaca, 4º día insuf. resp. 5º día secreciones abundan- tes. 6º día hematuria, 7º día supurado febril. Digest. probable neuropatía y CAÓ.
5			X				—	—	—*	—
6	X						—	—	—	—
7							—	—	—	Diplopi de 2 meses de evolución, por probable neuropatía diabética.
8			X				—	—	—	—
9			X	X			—	—	—	Juventud, historia de litiasis renal.
10			X				—	—	—	—
11							≥20 hrs por el sitio de punción	—	—	—
12					X		—	—	—	—
13	X		X				—	—	—	Hace 6 años litiasis uretral. Hace 2 años ciego vif B12.
14			X				—	—	—	—
15						X	—	—	—	—
16							≥28 hrs hematoma.	—	—*	—
17	21.4%	7%	42.8%	7%	7%	0%	2	1	2	7
18	0%	0%	0%	0%	0%	50%	1	0	0	0

* Dos meses antes IAM.

** Para mantener immobilizado el miembro inferior derecho.

Cuadro número 7.

Criterios observacionales de pacientes con IAM

(Datos de mejoría)

Nº.	Paciente	Ostrucción (nivel)	Valor máximo CPK/tiempo	Disminución Segm. ST ECG	Desaparición del dolor precordial.	Función ventricular izquierda.	Cirugía.	Resultados.
1.	FFB	70% Obstrucción CD según la 3. ^a DP. 60% Obstrucción en DA.	S. D.	Evolución satisfactoria.	S. D.	Sin falla.	—	Reperusión satisfactoria.
2.	HPT.	25% Obstrucción de CD. DA normal.	1323 U/8hrs	S. D.	S. D.	Sin falla.	—	Reperusión exitosa
3.	FJCP.	100% Obstrucción de DA. después de la cirugía.	1540 U/24hs	No cambios a mejoría.	S. D.	Deficiente. trome en VI.	Puente en CD	No exitosa por enzimas aneurismal y electrocardiograma. en VI.
4.	ECC.	S. D.	418 U/14hrs. 1720 U/22hrs	S. D.	S. D.	Falta severa del VI.	—	Defunción.
5.	JLRM.	Reperusión tardía del 100% de la CD.	1367 U/10hrs	Evolución satisfactoria.	S. D.	Sin falla.	Revascularización de la DA	Reperusión tardía.
6.	JRP.	25% ob. de CD antes de la diagonal. 95% ob. en el segmento 10% de la circunferencia. 60% ob. de DA según 8.	1481 U/11.30 hrs.	Evolución satisfactoria.	Disminución rápida del dolor con el tiempo a los 15 min.	S. D.	—	Reperusión exitosa.
7.	FR A.	50% ob. de la diagonal. 25% ob. de CD según 1. 70% ob. de CD según 1.	1154 U/4hrs	S. D.	S. D.	S. D.	—	Reperusión satisfactoria.
8.	MRN.	50% ob. de CD según 1.	907 U/10.3 hrs	Disminución desinivel aprox. a las 6hrs	S. D.	Sin falla.	—	Reperusión exitosa.
9.	JJVET.	DA: 75% - 95% ob. CD: 95% - 95% ob. 20% ob. de circunferencia.	932 U/14hrs	Disminución desinivel del segm. ST.	Disminución rápida del dolor precordial.	Sin falla.	—	Reperusión completa de DA.
10.	JFVR.	Sin cateterismo por fibrilación ventricular.	2180 U/10hrs	S. D.	S. D.	Sin falla.	—	Reperusión exitosa.
11.	PFE.	S. D.	872 U/4hrs	Evolución satisfactoria.	Sin síntomas de dolor.	S. D.	—	Reperusión exitosa.
12.	JSV.	75% obstrucción de CD.	S. D.	Disminución desinivel del segmento ST.	S. D.	S. D.	—	Reperusión exitosa.
13.	JAN.	S. D.	CPK 10 veces sobre VN.	Disminución desinivel aprox 15 min.	S. D.	S. D.	—	Reperusión completa y notable de la circulación.
14.	JPR.	Reperusión parcial de la CD.	CPK 10 veces sobre VN.	Evolución satisfactoria.	S. D.	Sin falla.	—	Reperusión parcial.
15.	JCD.	95% ob. de CD por el segmento 10% de la circunferencia con engrosamiento de espesor.	678 U/40hrs	Disminución desinivel de aproximadamente a los 50 minutos.	S. D.	S. D.	—	Reperusión tardía.
16.	RCV.	S. D.	Sin reactivo VN aprox. 48hrs.	Disminución desinivel del segmento ST.	S. D.	S. D.	—	Reperusión parcial.

ob = Obstrucción
 NO =
 U = Unidad Internacional
 VN = Valores normales.
 ECG = Electrocardiograma.
 DA = Descendente anterior.
 segm = Segmento.
 CD = Coronaria derecha.
 SD = Sin dato.
 DP = Descendente posterior.
 VI = Ventrículo izquierdo.

En el cuadro número 8, se presenta un resumen de los resultados obtenidos, para establecer las características del método de estimación del fibrinógeno plasmático, en éste se muestran los valores y su desviación estándar en el plasma proveniente de pacientes del Hospital General CMN, estableciéndose así mismo los coeficientes de variación y los límites de confianza en el plasma sin diluir, como también en sus diluciones; todas ellas realizadas con 20 muestras. En la figura número 9 se muestra la línea de regresión y su coeficiente de correlación $r=0.99445$; las figuras 10 y 11 muestran las cartas de control interensayo e intraensayo respectivamente, con sus límites de confiabilidad.

Cuadro número 8.

Concentración de fibrinógeno en una mezcla de plasmas normales.
(mg/dl).

Dilución.	Promedio. \bar{X} .	Promedio \pm E. E. $\bar{X} \pm E. E.$	Coficiente de variación. C.V. (%).	Límites de confianza. $\bar{X} \pm 2 S$.
1.	221	222.17 — 219.83.	10.6	268 — 174.
0.5	129.	129.97 — 128.03.	15.1	168 — 90.
0.25	68.	69.02 — 66.98	29.8	109 — 27.
0.125	28.	28.46 — 27.54	32.3	46 — 10.

$n = 20$.

Gráfica: Línea de regresión de la concentración de fibrinógeno en mezcla de plasmas de pacientes sin cardiopatía isquémica.

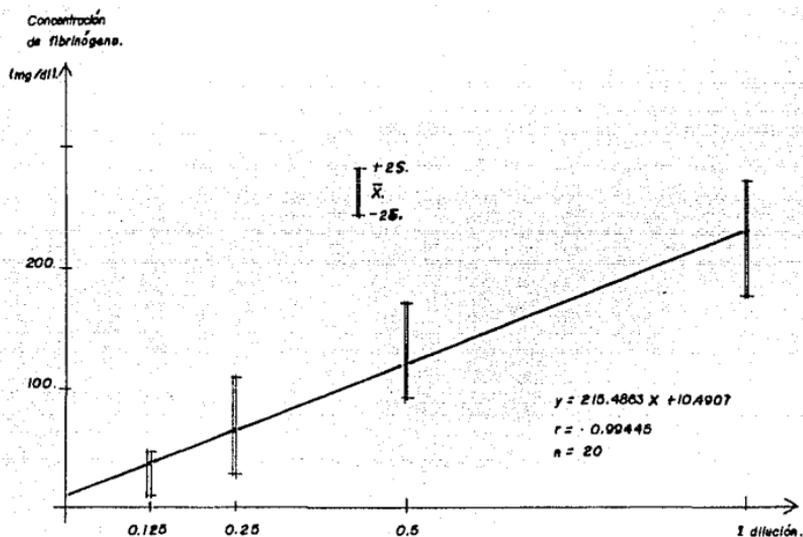


Fig. 9. Gráfica para estimación del método empleado en la determinación de fibrinógeno; concentración de fibrinógeno en mg/dl contra diluciones del pool normal, con coeficiente de variación de 0.99445.

Gráfica del control intraensayo. (pool sin diluir).

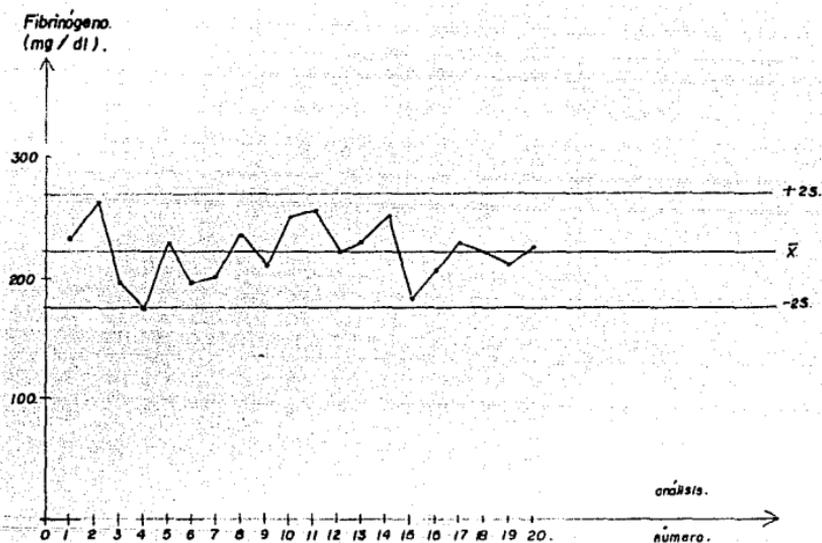


Fig. 10. Carta de control intraensayo, con límites de confiabilidad de $\pm 2S$ y $\bar{x} = 221$ mg/dl, se grafica la concentración promedio del fibrinógeno obtenido de 20 muestras analizadas de pool normal.

Gráfica del control interensayo (pool sin diluir).

Fibrinógeno
(mg/dl)

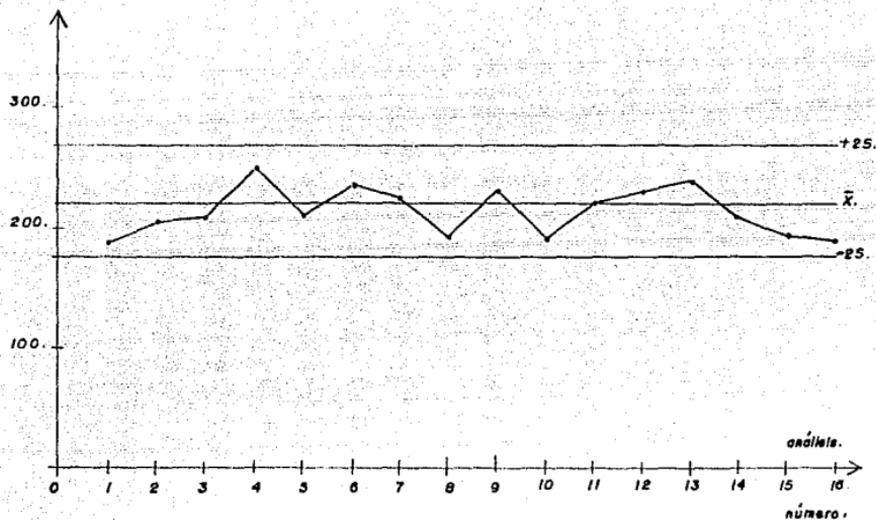


Fig. 11. Carta de control interensayo con límites de confiabilidad de $\pm 2S$ y $\bar{X} = 221$ mg/dl, se grafican los promedios de las concentraciones de fibrinógeno obtenidas de pools normales, introducidos como control conjuntamente con las muestras de los pacientes analizadas.

V.- DISCUSION

El impacto fisiológico de la pérdida del miocardio funcional en el IAM, es debida a la disminución o pérdida del flujo sanguíneo en esa zona (4,7), en esta condición hay un aumento en la concentración de fibrinógeno plasmático, circunstancia que provoca un aumento en la viscosidad sanguínea con el peligro consecuente de la formación de coágulos que inicien un proceso trombótico coagular coronario (9,31,42,43,53).

El principal interés de los cardiólogos en el tratamiento del IAM es restaurar el flujo sanguíneo (reperusión) en el menor tiempo posible. Existen procedimientos que permiten la reperusión en el IAM, entre ellos están a) mecánicos, b) de derivación vascular por cirugía (4), c) farmacológicos y d) combinación de procedimientos (7); entre los farmacológicos el empleo de la E_a ha tenido una amplia aceptación puesto que abate la concentración plasmática del fibrinógeno y lisa los polímeros de fibrina, consiguiéndose con esto, la disminución de la formación de coágulos sanguíneos y mejorar la reperusión por su participación en la lisis de coágulos, todo esto en las primeras horas posteriores a la instalación del IAM (1,5-8,30) como se observa en el cuadro 2 y figura 8.

El valor promedio de la concentración de fibrinógeno en las primeras horas del suceso coronario es similar al de la mezcla de plasmas de pacientes sin cardiopatía isquémica del Hospital General (218 y 221 mg/dl respectivamente); el valor del coeficiente de correlación $r=0.99445$ re-

vela una linealidad entre valores bajos en la dilución 1:8; $\bar{X} = 28$ mg/dl y de los valores altos 221 mg/dl, comparable a la prueba empleada para valorar la bondad de un método químico (61); comprobada por el cálculo de la línea de regresión Fig. 9. El coeficiente de variación está dentro de los límites aceptados para estudios biológicos (10.6 %); el control intraensayo de la mezcla muestra un valor promedio de $220,9 \pm 2S = 47,0$ mg/dl. La carta de control de los valores del interensayo se mantiene dentro de los límites de aceptación marcados por las buenas prácticas de control de calidad, figuras 10 y 11 (62).

VI.- C O N C L U S I O N

Se presenta la aplicación de un procedimiento para cuantificar las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, que es sencillo, de bajo costo, confiable y cuyo tiempo de procesamiento es corto y su implementación está al alcance de los Laboratorios de Análisis Clínicos más modestos. Este método se aplica regularmente en el Laboratorio Central del HCN y en la presente tesis fué empleado para cuantificar los niveles de fibrinógeno en pacientes con IAM de menos de cuatro horas de evolución, tratados con EKA a una dosis elevada y única (entre 750,000 y 1,000,000 UI). Teniendo como resultados: a) un descenso brusco del 52 por ciento en la concentración del fibrinógeno inicial durante la primera hora, mostrando que la EKA realiza su actividad fibrinolítica rápidamente y que actúa de manera concomitante con la lisis de los trombos, consiguiéndose con ésto la reperusión y la disminución de la pérdida del miocardio funcional; los datos clínicos observados revelan una mejoría del estado general del paciente, con trazos electrocardiográficos tendientes a la normalidad, disminución del dolor precordial, tasas de enzimas séricas elevadas en corto tiempo (CPK) y angiografía coronaria revelando las condiciones de la reperusión obtenida; b) el hecho de que los niveles del fibrinógeno tornen a la normalidad hasta las 48 horas después de haber sido aplicada la EKA, permite que junto con la terapia anticoagulante se evite un reinfarcto, provocado por un problema de trombosis causado por un coágulo sanguíneo debido, entre otras cosas; al aumento de la viscosidad sanguínea y c) el aumento del 21 por ciento en la concentración inicial del fibrinógeno plasmático a las 72 hrs. pone de manifiesto que la EKA tiene una actividad selectiva por la fibri-

nólisis y que su vida biológica es corta, de tal manera que para resolver el problema cardiovascular presente en los pacientes con IAM ahora se cuenta con una alternativa accesible a una mayor población y de menor costo, tanto de recursos humanos como de equipamiento.

Por todo lo expuesto anteriormente se concluye que el método del fibrinocrito (12,13,57,58) es un procedimiento que brinda el apoyo adecuado para resolver problemas cuya solución es crítica, con características metodológicas sencillas, de bajo costo y confiable; con una exactitud discutible pero con valor clínico para las circunstancias que en la presente tesis se consideran y que resulta comparable a otros procedimientos.

Con la terapia trombolítica empleando EQA se establece una estrecha relación de interdependencia de un equipo de trabajo multidisciplinario de gran valor. Los resultados que se obtuvieron con este tratamiento en pacientes aquejados con IAM, evidencia el potencial terapéutico tan importante que posee la EQA por ser un tratamiento, que precisa de menor capacidad instalada, con personal muy capacitado pero, en menor cuantía que la terapia tradicional, enfocado a restablecer la reperfusión de los vasos coronarios ocluidos en el menor tiempo posible y disminuir en lo posible, problemas de reinfarto; el 94 % de éxitos de reperfusión conseguidos en la población estudiada permite concluir que es necesaria una mayor participación y compromiso para conocer más a fondo las características de los resultados obtenidos ya que como se mencionó anteriormente es un trabajo multidisciplinario y continuo, porque la estancia de los pacientes en la UCIC es de únicamente 7 a 15 días.

VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Sherry, S. Personal reflections on the development of thrombolytic therapy and its application to acute coronary thrombosis. *Am. Heart J.*, 102: 1134-1139, 1981.
- 2.- Weinstein, J. Streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. A special symposium updating the current state of the art. Introduction. *Am. Heart J.*, 102: 1123-1125, 1981.
- 3.- Mason, D.T. International experience with percutaneous transluminal coronary recanalization by streptokinase thrombolysis reperfusion in acute myocardial infarction: New, safe, landmark therapeutic ventricular function. *Am. Heart J.*, 102: 1126-1133, 1981.
- 4.- Walker, W.E., Smalling, R.W., Sterling, R.P. y Col. Streptokinase reperfusion and early surgical revascularization in patients with acute myocardial infarction. *South Med. J.*, 75: 1531-1537, 1982.
- 5.- Fletcher, A.P., Akjaersig, N., Smytlotis, F.E. y Col. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 71: 287-294, 1958.
- 6.- Abello, J.A., Lemberg, L. Coronary artery thrombolysis in acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 12: 100-103, 1983.
- 7.- Feit, F., Rentrop, K.P. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Cardiovas Rev. Rep.* 4: 426-429, 434, 435, 439, 443, 444, 1983.
- 8.- Schröder, R., Biamino, G., Leitner, E.R. y Col. Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*.

- 67: 536-548, 1983.
- 9.- Udall, J.A. Intravenous versus intracoronary streptokinase therapy for acute myocardial infarction. *Cardiovas. Rev. Rep.* 4: 635-639, 644-645, 648, 1983.
- 10.- Leavel, S.B., 1976, *Hematología Clínica*, 4^a Edición, Ed. Interamericana, pp. 592, 594-595, 588-589.
- 11.- Quick, J.A., 1966, Hemorrhagic diseases and thrombosis, 2^a Edición, Ed. Lea y Febiger, pp. 308-310, 327.
- 12.- Exner, T., Burridge, J., Power, P., Richard, K.A. An evaluation of currently available methods for plasma fibrinogen. *Am. J. Clin. Pathol* 71: 521-527, 1979.
- 13.- Millar, H.R., Simpson, J.G., Stalker, A.L. An evaluation of the heat precipitation method for plasma fibrinogen estimation. *J. Clin. Path.* 24: 827-830.
- 14.- Todd-Stanford, Davidsohn, I., Henry, J.B., 1982, *Diagnóstico Clínico por el Laboratorio*, 6^a Edición, Salvat Editores, pp. 430-432, 582, 585, 595.
- 15.- Wright, I.S. The nomenclature of blood clotting factors. *JAMA.* 180: 733-735, 1962.
- 16.- Owen, Ch., Walter, Bowie, Thompson, 1975, The diagnosis of bleeding disorders. Series in Laboratory Medicine, 2^a Edición, Little Brown and Company, pp.
- 17.- Weissel, J.W., Phillips, G.N. Jr, Cohen, C. A model from electron microscopy for the molecular structure of fibrinógen and fibrin. *Nature.* 289: 263-267, 1981.

- 18.- Frayssinet, J.M., Torbet, J., Hudry-Clergeon, G., Maret, G. Fibrinogen and fibrin structure and fibrin formation measured by using magnetic orientation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **80**: 1616-1620, 1983.
- 19.- Fair, D.S., Bigington, T.S., Flow, E.F. Immunochemical mapping of the conformation of human fibrinogen. The ⁹⁵⁻²⁶⁴ δ segment is inaccessibly exposed by plasmin cleavage. J. Biol. Chem. **256**: 8018-8023, 1981.
- 20.- Gaffney, P.J. Structure of fibrinogen and degradation products of fibrinogen and fibrin. Br. Med. Bull. **3**: 245-251, 1977.
- 21.- Wintrobe, M.M., 1981, Clinical Hematology, 8th Edition, Ed. Lea & Febige, pp. 378,391,412-417,1174-1175.
- 22.- Henschen, A., Lottspeich, F. Fibrinogen structure and fibrinolysis. Haematologica. **65**: 536-541, 1980.
- 23.- Adelson, E. Normal metabolism. Fed. Proc. **24**: 310-315, 1965.
- 24.- Tytgat, G.N., Collen, D., Vermylen, J. Metabolism and distribution of fibrinogen II. Fibrinogen turnover in polycythaemia, thrombocytosis, haemophilia A, congenital afibrinogenemia and during streptokinase therapy. Br. J. Haemat. **22**: 701-717.
- 25.- Traber, D.L., Kolmen, S.N. Influence of pH, pCO₂ and pO₂ on erythrocytic adsorption of fibrinogen. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **122**: 385-388, 1966.
- 26.- Leung, L.L.K., Nachman, R.L. Complex formation of platelet thrombospondin with fibrinogen. J. Clin. Invest. **70**: 542-549, 1982.
- 27.- Ochoa, R.E.A., 1982, Hemostasis. Manuales raticos de Laboratorio Clínico, Vol. III, pp. 16,18,52-57.
- 28.- Hryniewicz, W., Lipinski, B., Jeljaszewicz, J. Nature of interaction

- between M protein of *Streptococcus pyogenes* and fibrinogen. *J. Infect. Dis.* **125**: 626-630, 1972.
- 29.- Forman, W.B., Barnhart, M.I. Cellular site for fibrinogen synthesis, *JAMA.* **187**: 128-132, 1964.
- 30.- Fletcher, A.P., Alkjalroig. Plasma fibrinogen and hemostatic functions. Pathological and genetic disorders. *Prog. Hemat.* **5**: 246-265, 1966.
- 31.- Ogston, C.M. Plasma fibrinogen and plasminogen levels in heath and in ischaemic heart disease. *J. Clin. Path.* **19**: 352-356, 1966.
- 32.- Grossman, W. Cardiac Catheterization and Angiography, *Bl. Lea & Febiger*, 1970, pp. 127-130.
- 33.- Farreras, U.P., Rozman, C., 1976, *Medicina Interna*, 3^a Edición, *Bl. Marín*, Tomo II, pp. 255, 472-473.
- 34.- Meade, T.W. Aspirin and plasma fibrinogen. *Lancet.* **11**: 1289, 1977.
- 35.- Gralnick, H.R., Finlagson, J.S. Congenital dysfibrinogenemias. *Ann. Int. Med.* **77**: 471-473, 1972.
- 36.- Merino, J. Structural study of foetal fibrinogen. *Sangre.* **22**: 564-573, 1977.
- 37.- Rachmilewitz, B.A., Sacks, M.I., Zlotnick, A. Essential cryofibrinogenemia. *Isr. J. Med. Sci.* **6**: 32-43, 1970.
- 38.- Reducto, L.O., Smalling, R.W., Freund, G.C., Gould, L. Intracoronary infusion of streptokinase in patients with acute myocardial infarction: Effects of reperfusion on left ventricular performance. *Am. J. Cardiol.* **48**: 403-409, 1981.
- 39.- Sharma, S.C., Seth, H.N. Platelet adhesiveness, plasma fibrinogen, and fibrinolytic activity in acute myocardial infarction. *Br. Heart*

- J. 40: 526-529, 1978.
- 40.- Nowak, A., Lipinski, B., Dizewiecki, J. Levels of soluble monomer complex in the course of myocardial infarction. Br. Heart J. 34: 593-596, 1972.
- 41.- Okuno, T., Nelson, C. Value of determination of serum fibrin-fibrinogen degradation products in acute myocardial infarction. AJCP. 61: 155-159, 1974.
- 42.- Cristal, N., Slonim, A., Hagay, Z. y Col. Plasma fibrinogen levels as an indicator of myocardial necrosis. J. R. Coll. Physicians. 16: 57-59, 1982.
- 43.- Hostis, J.B., Baughman, J., Kuo, P.T. Association of recurrent myocardial infarction with hemostatic factors. A prospective study. Chest. 81: 571-575, 1982.
- 44.- Lolley, D.M., Fulton, R., Hazman, J. y Col. Coronary artery surgery and direct coronary artery thrombolysis during acute myocardial infarction. Am. Surg. 49: 296-300, 1983.
- 45.- Spann, J.F., Sherry, S., Blase, A. y Col. High dose brief intravenous streptokinase early in acute myocardial infarction. Am. Heart J. 104: 939-945, 1982.
- 46.- Tillet, W.S., Garner, R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. Exp. Med. 58: 485-502, 1933.
- 47.- Jackson, K.W., Tang, J. Complete amino acid sequence of streptokinase and its homology with serine proteases. Biochem. 21: 6620-6625, 1982.
- 48.- Bell, W.R., Meek, A.G. Guide lines of the use of thrombolytic agents. N. Engl. J. Med. 301: 1266-1270, 1979.

- 49.- Smalling, R.W., Fuentes, F., Froud, G.C. y Col. Beneficial effects of intracoronary thrombolysis up to eighteen hours after onset of pain in evolving myocardial infarction. *Am. Heart J.* **104**: 912-920, 1982.
- 50.- Mason, D.T. Streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. A special symposium updating the current state of the art. Introduction. Symposium perspective. *Am. Heart J.* **104**: 891-893, 1982.
- 51.- Rentrop, K.P., Blanke, H., Karsch, K.R. y Col. Initial experience with transluminal recanalization of the recently occluded infarct-related coronary artery in acute myocardial infarction. Comparison with conventionally treated patients. *Clin. Cardiol.* **2**: 92-105, 1979.
- 52.- Stampfer, M.J., Goldhaber, S.Z., Yusuf, S. y Col. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction. Pooled result from randomized trials. *N. Eng. J. Med.* **307**: 1180-1182, 1982.
- 53.- Gordon, R.J., Snyder, G.K., Tritel, H. y Col. Potential significance of plasma viscosity and hematocrit variations in myocardial ischemia. *Am. Heart J.* **87**: 175-182, 1974.
- 54.- Lee, G., Low, R.I., Takeda, P. y Col. Importance of followup medical and surgical approaches to prevent reinfarction, reocclusion, and recurrent angina following intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* **104**(pt.2): 921-924, 1982.
- 55.- Timmis, G.C., Gargadharan, V., Hauser, A.M. y Col. Intracoronary streptokinase in clinical practice. *Am. Heart J.* **104**: 925-938, 1982.
- 56.- Weinstein, J. The international registry to support approval of in-

- tracoronary streptokinase thrombolysis in the treatment of myocardial infarction. Assessment of safety and efficacy. *Circulation*. **68**: 1-61 - 1-66, 1983.
- 57.- Foster, J.B.T., De Natale, A., Dotti, L.B. Determination of plasma fibrinogen by mean of centrifugation after heating. *J. Clin. Path.* **31**: 42-45, 1959.
- 58.- Ruiz, R.G., Jiménez, V.T. Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. *Rev. Mex. Lab. Clin.* **XVII. 6**: 204- 208, 1965.
- 59.- Downie, N.M., Heat, R.W., 1973, *Métodos Estadísticos Aplicados*. Ed. Harla, pp. 144-157, 100-119.
- 60.- Kreyszig, E., 1978, *Introducción a la Estadística Matemática Principios y Métodos*, Ed. Limusa, pp. 315-357.
- 61.- Soloni, F.G. Simplified manual micromethod for determination of serum triglycerides. *Clin. Chem.* **17**: 529-534, 1971.
- 62.- Almaguer, J.M.R., Lagunes, P.L. Determinación de Prostaglandinas en plasma de cordón umbilical por radioinmunoanálisis valores de referencia. Tesis profesional UNAM Facultad de Química, 1981, pp.90.
- 63.- D'Agostino, R.B. An omnibus test of normality for moderate and large size samples. *Biometrika*. **58**: 341-348, 1971.